

Conectoma y depresión: hacia una psiquiatría de precisión basada en redes cerebrales

Connectome and Depression: Towards precision psychiatry based on brain networks

María Victoria Majul Conte Grand¹, Micaela Dines², Adriana V. Bulacia³

<https://doi.org/10.53680/vertex.v37i173.1067>

Resumen

En las últimas décadas, el estudio del conectoma humano —mapa integral de las conexiones neuronales del cerebro— ha redefinido la comprensión del trastorno depresivo mayor (TDM) como un espectro de alteraciones funcionales y estructurales en redes cerebrales específicas. Esta revisión explora evidencia sobre patrones de conectividad funcional en el TDM, destacando la implicancia de redes como la red neuronal por defecto (RND), la red frontoparietal (RFP), la red de saliencia (RS) y los circuitos de recompensa. Se analizan patrones detectados mediante resonancia magnética funcional (RMf) y su potencial como biomarcadores para predecir respuesta a las intervenciones que hoy forman parte de las guías clínicas y constituyen el arsenal habitual en la práctica, como la psicoterapia, los antidepresivos de primera línea (ISRS), la estimulación magnética transcranial (EMT), la terapia electroconvulsiva (TEC) y la ketamina a dosis subanestésicas. Para ello, realizamos una revisión narrativa integrativa de la literatura científica, seleccionando artículos por relevancia clínica y calidad metodológica (GRADE), incluyendo metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados. Estos hallazgos podrían generar un cambio de paradigma hacia una psiquiatría de precisión, cada vez más centrada en la persona. Aunque persisten desafíos metodológicos que limitan su aplicación clínica, comprender el conectoma y su relación con la patogénesis del TDM es un paso fundamental hacia una verdadera atención personalizada en salud mental.

Palabras clave: conectoma, depresión, depresión resistente al tratamiento, red neuronal por defecto, resonancia magnética funcional, redes neuronales

Abstract

In recent decades, the study of the human connectome—the comprehensive map of the brain's neural connections—has redefined our understanding of Major Depressive Disorder (MDD) as a spectrum of functional and structural alterations in specific brain networks. This review explores evidence on functional connectivity patterns in MDD, highlighting the involvement of networks such as the default mode network (DMN), frontoparietal network (FPN), salience network (SN), and reward circuits. We analyze patterns detected using functional magnetic resonance imaging (fMRI)

RECIBIDO 17/6/2025 - ACEPTADO 04/10/2025

¹Sección de Psicopatología y Salud Mental, Departamento de Medicina, Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, docente adscripta de la Cátedra de Fisiología y Biofísica, Unidad Académica I, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0009-0001-0180-8541>

²Sección de Psicopatología y Salud Mental, Departamento de Medicina, Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, INCyT Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas - Fundación INECO - Universidad Favaloro). <https://orcid.org/0009-0004-0155-327X>

³Sección de Psicopatología y Salud Mental, Departamento de Medicina, Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández; Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, Facultad de Ciencias Médicas; Profesora adjunta y Directora Carrera de Médico especialista en Psiquiatría, Universidad de Buenos Aires; Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. <https://orcid.org/0000-0002-0823-1124>

Autora correspondiente:

María Victoria Majul Conte Grand
victoriamajul@gmail.com

Institución en la que se realizó el trabajo: Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Sección de Psicopatología y Salud Mental, Departamento de Medicina.



and their potential as biomarkers to predict treatment response to interventions currently included in clinical guidelines and widely used in practice, such as psychotherapy, first-line antidepressants (SSRIs), transcranial magnetic stimulation (TMS), electroconvulsive therapy (ECT), and sub-anesthetic doses of ketamine. For this purpose, we conducted an integrative narrative review of the scientific literature, selecting articles based on clinical relevance and methodological quality (GRADE), including meta-analyses, systematic reviews, and randomized controlled trials. These findings may contribute to a paradigm shift toward precision psychiatry, increasingly centered on the individual. Although methodological challenges persist that limit their clinical application, understanding the connectome and its relationship with MDD pathogenesis is a fundamental step toward truly personalized mental healthcare.

Keywords: connectome, depression, treatment-resistant depression, default mode network, functional magnetic resonance, neural networks

Introducción

Tradicionalmente, el enfoque diagnóstico del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) se ha basado en modelos categoriales y observaciones clínicas, lo que ha conducido a una conceptualización sindrómica y a estrategias terapéuticas de tipo ensayo-error. Sin embargo, ha emergido un enfoque basado en neurociencias integradas, que considera al TDM como una *alteración compleja de redes cerebrales interconectadas*, reconociendo su diversidad y buscando estrategias terapéuticas más precisas. La neuroimagen funcional (Canario et al., 2021), la genómica (Sullivan et al., 2018), las técnicas de imágenes y microscopía avanzadas (Pryazhnikov et al., 2018), la clinimetría (Fava et al., 2012) y la psicoterapia (Yuan et al., 2022) permiten integrar este enfoque en modelos que articulen subjetividad y biología. Estas herramientas incluyen desarrollos como la resonancia multibanda (Smitha et al., 2018), la conectómica por difusión (Pasternak et al., 2018) y la microscopía de dos fotones (Pryazhnikov et al., 2018), que abren nuevas posibilidades / fortalecen el puente para vincular hallazgos experimentales con la clínica.

En este contexto, el concepto de conectoma –entendido como *el mapa estructural y funcional de las conexiones neuronales del cerebro*– ha cobrado relevancia como un nuevo marco para comprender los trastornos psiquiátricos, y en particular los distintos biotipos de depresión (Bondi et al., 2023). El hallazgo de patrones de conectividad específicos mediante resonancia magnética funcional (RMf) permite asociar alteraciones en redes con síntomas como rumiación, anhedonia e inflexibilidad cognitiva (Doucet et al., 2020; Kaiser et al., 2015).

Este mapeo impulsa una transformación en la psiquiatría, enriqueciendo la clínica y ampliando las posibilidades terapéuticas. *Lejos de reemplazar el juicio clínico, la evidencia en conectividad cerebral podrá*

ofrecer al psiquiatra herramientas que complementen y afinen su trabajo cotidiano. La práctica se vuelve más precisa y personalizada. En Argentina y en otros países de la región, esta tecnología comienza a estar disponible en distintos sectores del sistema de salud público. Por eso, resulta fundamental contar con información actualizada y basada en evidencia que oriente su implementación racional en la práctica asistencial, acercando el enfoque de la psiquiatría de precisión a nuestra realidad clínica. En esta línea, el presente artículo ofrece una base neurobiológica para una clínica neuropsiquiátrica contemporánea. El objetivo de este artículo es integrar y sintetizar la evidencia de alta calidad sobre alteraciones de la conectividad funcional cerebral en el TDM, su relación con la sintomatología clínica y su utilidad potencial como biomarcadores predictivos, mediante una revisión narrativa integrativa que prioriza metaanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados con evaluación crítica de calidad (GRADE).

Conceptualización del TDM como un trastorno de redes neuronales a través del conectoma

El *conectoma* representa el conjunto de todas las conexiones sinápticas del cerebro humano. Esta arquitectura interconectada, como un "hardware" neurobiológico, sustenta el procesamiento dinámico de información mental (el "software"). Su actividad codifica el pensamiento, los sentimientos, las percepciones, y se modifica según la experiencia (Human Connectome Project, s. f.). Propuestas como Research Domain Criteria (RDoC) promueven una visión multidimensional y transdiagnóstica de la psicopatología, concibiendo al cerebro como una red compleja de nodos (regiones) y conexiones (National Institute of Mental Health, s. f.).

La identificación de los circuitos neuronales permite inferir las bases funcionales tanto de la actividad mental “saludable” como de las distintas formas de psicopatología. En el TDM, múltiples estudios han identificado patrones consistentes de alteraciones en la conectividad funcional de redes neuronales asociadas con introspección, control cognitivo, respuesta emocional y motivación (Bondi et al., 2023; Doucet et al., 2020; Kaiser et al., 2015), y sus respectivas modificaciones postratamiento (Qiao et al., 2016; Zhou et al., 2017). Los estudios preclínicos en modelos animales ofrecen un puente traslacional valioso, en modelos experimentales de estrés o depresión, se han observado hallazgos consistentes con los patrones de desconectividad identificados en neuroimagen funcional en pacientes con depresión (Dichter et al., 2015). Estas aproximaciones permiten vincular la plasticidad sináptica microscópica con la reorganización de redes observada en humanos.

Neuroimagen funcional en psiquiatría

La psiquiatría ha buscado entender el cerebro sin poder observar directamente su funcionamiento. La clínica psiquiátrica se basó tradicionalmente en la entrevista, el relato y la observación conductual. En las últimas décadas, las técnicas de neuroimagen han transformado la especialidad al permitir visualizar la actividad cerebral en tiempo real. Han forjado *un puente entre lo subjetivo “mundo interno” y la neurobiología*. La resonancia magnética funcional (RMf) permite inferir patrones de activación y conectividad entre regiones específicas a partir de cambios hemodinámicos relacionados con el metabolismo neuronal. La técnica de captación de señal más utilizada, BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*), mide fluctuaciones en los niveles de oxigenación de la sangre como marcador de la actividad sináptica local. Cuando una región cerebral se activa, aumenta el flujo, y este cambio es registrado (Raimondo et al., 2021).

Este estudio que combina alta resolución espacial, carácter no invasivo y creciente disponibilidad en contextos clínicos y de investigación puede utilizarse durante tareas específicas –*task-based* RMf– (identificar emociones, memorizar secuencias, responder a estímulos), como en condiciones de reposo –*resting-state* RMf– permitiendo observar los patrones formados ante estímulos cognitivos o emocionales, revelando alteraciones clínicas (Piani et al., 2022).

Redes relevantes en la fisiopatología del TDM

Antes de abordar en detalle la evidencia empírica que vincula el TDM a alteraciones específicas, es fundamental delinear brevemente cuáles son estas redes funcionales, las áreas que las conforman y sus funciones en condiciones “neurotípicas” (Mak et al., 2017). Comprender las estructuras y el funcionamiento típico de las redes permitirá establecer biomarcadores funcionales para identificar poblaciones en riesgo o para predecir la respuesta a tratamientos.

Las *redes neuronales orientadas a tareas (RNOT) –o task-positive networks–* incluyen regiones cerebrales que se activan típicamente ante demandas cognitivas específicas, como la resolución de problemas o la atención focalizada. Se destacan *la red frontoparietal (RFP/FPN)* también denominada *red ejecutiva central (REC)* o *central executive network (CEN)*, asociada al comportamiento orientado hacia tareas externas, y otras redes funcionales como la red visual y la red del lenguaje. En sujetos neurotípicos, estas redes se activan durante la realización de tareas cognitivas complejas y tienden a desactivarse en reposo, mostrando una correlación inversa con la red neuronal por defecto (RND) (Lee et al., 2013).

Las *redes neuronales de reposo* son agrupamientos funcionales que se activan cuando el individuo no está centrado en estímulos externos. Se vinculan con actividades introspectivas, como la recuperación de recuerdos autobiográficos, la proyección al futuro y la construcción de representaciones del yo y sociales.

Entre estas, la más estudiada por su implicancia clínica es la *red neuronal por defecto (Default Mode Network, DMN)*, descrita por primera vez en 2001 (Raichle et al., 2001) y considerada uno de los principales descubrimientos de la neurociencia cognitiva de las últimas décadas (Raichle, 2007; Buckner, 2008).

Se activa durante estados de reposo en los que el sujeto no está comprometido con una tarea externa, tareas centradas en el interior, incluida la recuperación de la memoria autobiográfica, la simulación de escenarios futuros, formación de creencias y la concepción de las perspectivas de los demás. Se asocia con el pensamiento autorreferencial, representaciones del “yo”, la introspección, el vagabundeo mental (*mind-wandering*). Se estima que estamos un 47 % del tiempo utilizando esta red (Killingsworth & Gilbert, 2010), “en piloto automático”.

- La RND involucra:
- Corteza prefrontal medial (CPFm) dorsal y ventral: esencial para la autorreferencia, toma de decisiones, procesamiento emocional, control de impulsos y regulación conductual.
 - Corteza cingulada posterior (CCP) + precúneo: actúa como nodo integrador emocional y conector principal, asociado a la recuperación de memoria y visualización interna.
 - Lóbulo parietal inferior (LPi): participa en la orientación interna del pensamiento y la autorreflexión.

Otras redes de relevancia se detallan en la Tabla 1. En la *Figura 1* se ilustran las tres redes de orden superior más estudiadas en depresión –la red neuronal por defecto (RND), la red de saliencia (RS) y la red

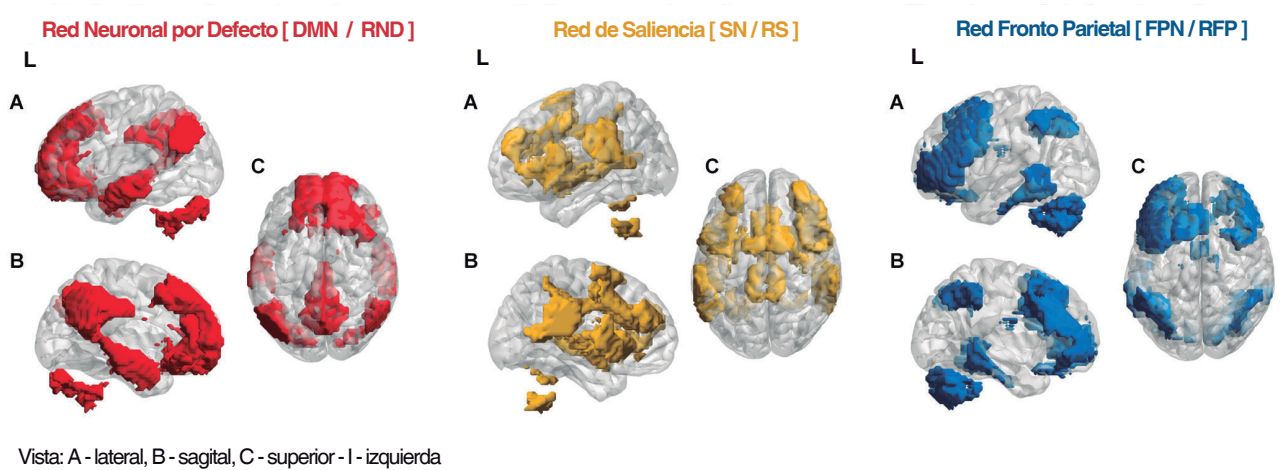
frontoparietal (RFP)– que constituyen el marco del denominado *triple network*. En el TDM, múltiples estudios han documentado alteraciones en la conectividad funcional de la RND, particularmente en forma de *hiperconectividad de sus nodos principales* (CPFm). Este patrón parece ser el sustrato neuronal para la *rumiación depresiva* (Zhou et al., 2020), pensamiento autorreferencial, negativo y repetitivo que perpetúa el estilo desadaptativo. Su compromiso podría explicar también las dificultades interpersonales y de regulación emocional. Diversos metaanálisis y estudios de conectividad han identificado alteraciones específicas en comparación con sujetos controles sanos (Doucet et al., 2020; Fu et al., 2024; Human Connectome Project, s. f.;

Tabla 1. Redes neuronales identificadas con su respectiva ubicación y función asociada

Red cerebral	Regiones / ubicación	Función asociada
RED DE SALIENCIA [RS] o SALIENCE NETWORK	Ínsula anterior, corteza cingulada anterior (ACC) y estructuras subcorticales (amígdala).	Implicada en la detección de estímulos internos y externos relevantes y en la regulación del cambio entre la RND y la RFP.
RED FRONTOPARIETAL [RFP] o RED EJECUTIVA CENTRAL [CEN]	Corteza prefrontal dorsolateral (CPFdl) y regiones parietales laterales (fascículo longitudinal superior).	Implicada en tareas cognitivas complejas, control ejecutivo, planificación, toma de decisiones y flexibilidad cognitiva.
CIRCUITOS LÍMBICOS, RED AFECTIVA VENTRAL, RED DE RECOMPENSA o SISTEMA DE REFUERZO / PLACER o CIRCUITO MESOLÍMBICO	Amígdala, hipocampo, corteza cingulada anterior subgenual (ACC), corteza orbitofrontal, corteza prefrontal ventromedial (CPFvm), núcleo accumbens, caudado y área tegmental ventral (ATV).	Implicados en memoria emocional basada en experiencias, regulación del afecto, motivación, anhedonia, libido y sueño.
RED SENSORIAL o VISUOESPACIAL	Conectividad occipito-parietal y áreas sensoriales periféricas.	Implicada en procesamiento sensorial y atención espacial.

Fuente: elaboración propia a partir de la revisión de literatura.

Figura 1. Las tres redes de orden superior (DMN, RS, RFP).



Basada en National Institute of Mental Health (s. f.) y adaptada de Schimmelpfennig et al. (2023), *Frontiers in Human Neuroscience*, 17, 1133367. Licencia: CC BY 4.0.

Tabla 2. Alteraciones en redes neuronales en la depresión unipolar

Red cerebral	Alteración funcional observada	Síntomas asociados
RND	Hiperconectividad en reposo; menor supresión durante tareas.	Rumiación, introspección negativa, ideación depresiva persistente.
RS	Alterada en dificultad para cambiar entre redes; hipoconectividad entre ínsula anterior y CCA.	Anhedonia, apatía, menor reactividad emocional ante estímulos positivos.
RFP / CEN	Hipoconectividad y menor integración entre corteza prefrontal dorsolateral y regiones parietales laterales; reducción en la coordinación con la RS y la RND.	Dificultades en control cognitivo y regulación emocional, abulia, indecisión, inflexibilidad cognitiva.
AFECTIVO - LÍMBICO	Hipoactividad en la vía dopaminérgica mesolímbica. Hiperactividad amigdalina con disbalance regulatorio.	Anhedonia, pérdida de motivación, sesgo atencional negativo, ánimo triste persistente, ansiedad, labilidad o reactividad emocional, disforia.
RED SENSORIAL	Hipoconectividad en regiones occipitoparietales.	Desrealización, una disminución del interés por el entorno, la anhedonia y el retraimiento social. Menor respuesta a estímulos.

Fuente: elaboración propia a partir de la revisión de literatura.

- Zhang et al., 2025; Zhou et al., 2020):
- Hiperconectividad en redes introspectivas.
 - Hipoconectividad o desintegración funcional en redes de control ejecutivo.
 - Desequilibrio entre circuito de recompensa, saliencia y de regulación cognitiva.

Se sintetizan estos hallazgos en la *Tabla 2*.

Los hallazgos también vislumbran que la depresión resistente al tratamiento (DMRT) comparte el sustrato patológico en las mismas redes, pero representa un endofenotipo específico más rígido y disfuncional, asociado a menor respuesta a tratamientos (Runia et al., 2022). Mayor hiperconectividad de la RND con regiones límbicas, mayor reducción de conectividad en la RFP y el eje dorsolateral-prefrontal-cingulado anterior, y menor flexibilidad entre redes, dificultad para alternar entre introspección y tareas externas.

Un avance relevante en los últimos años fue la identificación de subtipos (“biotipos”) de depresión, identificados mediante técnicas de *machine-learning* aplicado a conectividad funcional y síntomas (Drysdale et al., 2017), con respuestas diferenciales a la estimulación magnética transcraneal dirigida a la CPFdl.

Conectividad y respuesta a tratamientos

Las técnicas de neuroimagen, y en particular los estudios longitudinales de conectividad con RMf, han abierto la posibilidad de observar la plasticidad in vivo, permitiendo identificar correlatos neurobiológicos de respuesta a distintos tratamientos (Dichter et al., 2015; Qiao et al., 2016). La *neuroplasticidad* (Hartwigsen & Volz, 2021; De Giglio et al., 2018) puede

pensarse como la propiedad vital que le permite al cerebro reconfigurarse frente a estímulos externos o internos: reorganizar sus circuitos, crear nuevas rutas y desarmar otras. No se trata de un fenómeno restringido a la infancia, sino de un principio que acompaña toda la vida, sosteniendo procesos cotidianos como aprender, memorizar o adaptarse a cambios inesperados. Desde lo molecular y sináptico hasta lo macroscópico de las redes neuronales, la plasticidad es la base de la dinámica que hace que el cerebro no sea un órgano rígido, sino un sistema dinámico en constante ajuste (Hamaide et al., 2016; Tardif et al., 2016). Esa capacidad de “re-armarse” puede ser tanto beneficiosa como maladaptativa, por ejemplo, en la persistencia de la rumiación depresiva (Alvarez-Salvado et al., 2014).

Entonces, evidenciar la *plasticidad inducida* –a través de las neuroimágenes, los análisis conductuales y las técnicas neurofisiológicas– ofrece potenciales marcadores de respuesta e hipótesis mecanicistas sobre los efectos terapéuticos (Li et al., 2018), convirtiéndose en el telón de fondo que explica por qué las terapias pueden generar cambios o mejoras, al favorecer que el cerebro reorganice de manera favorable (Zhou et al., 2014).

Psicoterapia (Messina et al., 2013; Smitha et al., 2018; Zheng et al., 2025)

La psicoterapia, en particular la terapia cognitivo-conductual (TCC), induce cambios observables. Por un lado, estudios con RMf durante tareas muestran una reducción de la reactividad límbica durante el procesamiento de emociones negativas, correlacionada con la mejoría clínica, la actividad en el hipocampo podría predecir la respuesta terapéutica. Por otro lado, en es-

tado de reposo, se ha documentado una disminución en la actividad espontánea de la ínsula izquierda y el giro frontal inferior, regiones relacionadas con la integración emocional y el control cognitivo. Además, la conectividad funcional previa entre áreas de relevancia (ínsula derecha y giro temporal medio, y entre el surco intraparietal y la corteza orbitofrontal) predicen la magnitud de la respuesta. A su vez, psicoterapia psicodinámica también se asocia con una normalización de la hiperactividad en la amígdala y los ganglios basales, en particular cuando se utilizan estímulos emocionalmente significativos. La evidencia sugiere que la respuesta se asocia con una reorganización funcional de redes frontoestriales y límbicas.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (An et al., 2017; Kraus et al., 2017; Moncrieff et al., 2023; Tassone et al., 2024)

La perspectiva conectómica nos permite comprender con mayor claridad el rol de la serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) en la depresión como *modulador interredes*, superando la hipótesis tradicional y reduccionista de “déficit de serotonina = depresión” (Tassone et al., 2024). La 5-HT ajusta la sintonía entre circuitos corticolímbicos que sostienen la rumiación, el sesgo negativo y el control cognitivo (RND, RFP y RS), en cómo el cerebro prioriza señales y cambia de estado entre introspección y control. Con los ISRS, los estudios muestran patrones convergentes: menor reactividad amigdalina a estímulos negativos, reorganización de la conectividad de la RND, junto con mayor implicación del DLPFC/RFP. Esto sugiere que su efecto clínico emerge de la recalibración del diálogo entre redes, más que de un mero aumento en la disponibilidad de 5-HT.

Estimulación magnética transcraneal (EMT) (Avissar et al., 2017; Drysdale et al., 2017; Guan et al., 2022; Taylor et al., 2023)

La EMT ha mostrado eficacia antidepressiva al aplicarse sobre la *corteza dorsolateral prefrontal izquierda* (CPFDl) (Drysdale et al., 2017). Este tratamiento induce cambios en la CPFDl, el precuneus y la CCA, normalizando patrones de hipoactividad en redes de control cognitivo y regulación emocional (Taylor et al., 2023). Algunos estudios también sugieren una reducción de la hiperconectividad anómala entre la RS y la RND, interpretado como un correlato de mayor flexibilidad cognitiva (Guan et al., 2022). Finalmente, la conectividad funcional pretratamiento entre el CPFDl y

el estriado ventral puede predecir la respuesta clínica a la EMT (Avissar et al., 2017).

Terapia electroconvulsiva (TEC) (Leaver et al., 2019; Qian et al., 2025; Wu et al., 2025)

La TEC, utilizada en depresión resistente, induce una reorganización funcional profunda sobre múltiples dimensiones de la conectividad funcional, incluyendo integración, plasticidad y dinámica, con correlación directa con la respuesta clínica. Se ha reportado un aumento en la conectividad de las RND y RFP y entre la corteza orbitofrontal e inferior frontal, cambios que se asocian con remisión clínica (Qian et al., 2025). También genera una reorganización adaptativa de la arquitectura cerebral, altera la topología de las redes funcionales, con incremento en la longitud del camino más corto. Estos efectos presentan una dinámica temporal: en la fase aguda se observan alteraciones rápidas en la perfusión y conectividad fronto-límbica (Leaver et al., 2019); en semanas, una progresiva normalización de la RND y de las redes ejecutivas (Qian et al., 2025); y en meses, una consolidación de los patrones reorganizados que se relaciona con la persistencia de la mejoría clínica (Wu et al., 2025).

Ketamina endovenosa (Abdallah et al., 2017; Duman & Aghajanian, 2012; Kim et al., 2023; Lv, 2023; Wu et al., 2025; Yun et al., 2024; Zavaliangos-Petropulu et al., 2023)

La ketamina se ha consolidado en las últimas dos décadas como un tratamiento de acción rápida en la DMRT, capaz de reducir ideación suicida y síntomas depresivos en horas (Yun et al., 2024). Su mecanismo a nivel sináptico es actuar como antagonista no competitivo de receptores NMDA, especialmente en interneuronas GABAérgicas, lo que genera un “estallido glutamatérgico” en CPFDl e hipocampo (Abdallah et al., 2017). Ese pulso activa receptores y cascadas intracelulares que facilitan la sinaptogénesis, potenciación a largo plazo (LTP) y plasticidad estructural, abriendo una “ventana de plasticidad” (Abdallah et al., 2017; Duman & Aghajanian, 2012; Yun et al., 2024).

En paralelo, la ketamina induce cambios rápidos en la conectividad funcional de las tres redes clave: reduce la hiperactividad de la RND y el sesgo autorreferencial negativo, normaliza el cambio de la RS hacia circuitos ejecutivos, y aumenta la implicación del DLPFC/RFP en el control cognitivo y la regulación emocional (Wu et al., 2025; Lv, 2023; Zavaliangos-Petropulu et al., 2023). También modula la actividad de la habénula lateral (nodo antirrecompensa) que se en-

cuentra hiperactivo en depresión, desinhibiendo las vías dopaminérgicas de recompensa (Kim et al., 2023; Ma et al., 2023), lo que podría explicar parte de su efecto rápido sobre anhedonia e ideación suicida. Estos cambios se manifiestan en cuestión de horas y tienden a consolidarse con la administración periódica de infusiones. Los estudios de RMf pre y postinfusión exploran patrones de conectividad funcional que ayuden a identificar respondedores, en quienes los efectos pueden sostenerse más allá de la vida media del fármaco o prolongarse con el tratamiento de mantenimiento.

En conjunto, los patrones convergentes respaldan la heterogeneidad biológica del TDM y son compatibles con la existencia de subtipos conectómicos con relevancia clínica, al sugerir perfiles diferenciales de respuesta.

Discusión

A pesar del entusiasmo que generan los hallazgos en neuroimagen funcional, la evidencia disponible presenta limitaciones para su pasaje a la clínica sistemática. Desde una rigurosa perspectiva metodológica, la mayoría de los estudios individuales presentan niveles de evidencia moderados, y si bien existen revisiones sistemáticas y metaanálisis que detectan patrones disfuncionales consistentes en redes cerebrales y asociaciones con la respuesta al tratamiento, persisten problemas de heterogeneidad, tamaño muestral reducido y escaso control de variables de confusión. La literatura en neuroimagen acusa sesgo de publicación a favor de resultados “positivos” y flexibilidad analítica (preprocesamiento/modelado), además de ruido fisiológico y por movimiento en estado de reposo. Por eso, los hallazgos deben leerse con cautela clínica y convalidarse. En su mayor parte, las asociaciones de conectividad con síntomas o respuesta son correlacionales; no prueban causalidad y requieren validación prospectiva.

Investigaciones recientes subrayan estas limitaciones. Finn & Constable (2016) destacan que, a pesar de la replicación de ciertos patrones de conectividad funcional en muestras independientes, su poder predictivo individual es aún limitado. De manera similar, Yun et al. (2024) remarcan que los resultados de la RMf se obtienen de parámetros experimentales no estandarizados, lo que dificulta significativamente su comparación y generalización. Dichter et al. (2015), en su revisión sistemática sobre estudios de RMf en reposo y respuesta al tratamiento en depresión mayor, advierte sobre la necesidad de replicabilidad y control de confusores, señalando que muchos estudios

presentan un escaso poder estadístico y deficiencias metodológicas relevantes. Laird et al. (2015) subrayan que múltiples factores interindividuales -como el estado emocional, el ciclo circadiano o el movimiento durante la adquisición- introducen ruido y reducen la confiabilidad externa de los hallazgos. Para ganar validez externa, necesitamos protocolos estandarizados, preregistro, datos abiertos y replicación multicéntrica con tamaños muestrales adecuados. En paralelo, los modelos preclínicos ofrecen un acercamiento a los procesos sinápticos y neuroquímicos que no podemos medir directamente en humanos. La convergencia de estos hallazgos con los cambios observados en neuroimagen refuerza su relevancia, reconociendo las limitaciones de trasladar lo experimental a la clínica (Dichter et al., 2015).

Además de las limitaciones metodológicas, el acceso a neuroimagen funcional en salud mental sigue siendo limitado en nuestra región, especialmente en el sector público, aunque su incorporación en diversos subsectores de salud es cada vez más evidente. Este panorama plantea desafíos éticos y estructurales, pero también ofrece una oportunidad concreta para avanzar hacia una psiquiatría más contextualizada y equitativa. Para ello, resulta clave acompañar su expansión con formación, investigación aplicada y estrategias de implementación sustentables.

Estos datos sugieren una lectura crítica de los hallazgos en conectividad funcional y el desarrollo de líneas de investigación que avancen en la estandarización de protocolos, validación de biomarcadores en poblaciones reales y mejora de su aplicabilidad. Aunque exista un potencial de aplicación clínica individual, su uso actual sigue siendo limitado, aún no se dispone de herramientas validadas para la práctica personalizada cotidiana (Messina, 2013; Yun et al., 2024). En lo práctico, priorizar cohortes locales y validaciones externas sobre marcadores simples (como ser DMN-FPN/RS) puede acelerar su utilidad clínica.

Conclusión

La neuroimagen funcional nos acerca a una psiquiatría de precisión, ofreciendo una vía concreta hacia decisiones terapéuticas informadas por redes. El objetivo no es reemplazar la entrevista y el juicio clínico, sino ampliar el tablero de decisiones con información neurobiológica válida. *Las implicancias clínicas de este desarrollo son inmensas, desde la detección precoz y la predicción del curso de la enfermedad hasta la discriminación diagnóstica, la biotipificación y la anticipación*

de la respuesta a tratamientos, así como el monitoreo de sus efectos a lo largo del tiempo. Para su implementación responsable se requiere estandarizar adquisición y análisis, validar biomarcadores en cohortes prospectivas y multicéntricas, y demostrar utilidad clínica y costo-efectividad en entornos reales. Su desarrollo debe acompañarse de un marco ético sólido que resguarde la privacidad de datos, evite interpretaciones reduccionistas y garantice que los avances no profundicen inequidades (Racine, 2007; Singh, 2009). Integrar modalidades y garantizar modelos reproducibles es imprescindible para pasar de la correlación a una estratificación clínica útil. Asimismo, deben priorizarse la equidad y el acceso en sistemas públicos de salud de la región. Trabajemos en red para que estos hallazgos no se queden en publicaciones digitales, sino que lleguen, poco a poco, a cada profesional y a cada paciente.

Conflictos de interés: las autoras declaran no presentar conflictos de interés.

Referencias bibliográficas

- Abdallah, N. B., Averill, L. A., & Sanacora, G. (2017). Ketamine: The past, present, and future of novel antidepressant therapy. *CNS Drugs*, 31(9), 743–758. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0441-5>
- Alvarez-Salvado, E., Pallarés, V., Moreno, A., & Canals, S. (2014). Functional MRI of long-term potentiation: Imaging network plasticity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1633), 20130152. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0152>
- An, J., Wang, L., Li, K., Zeng, Y., Su, Y., Jin, Z., Yu, X., & Si, T. (2017). Differential effects of antidepressant treatment on long-range and short-range functional connectivity strength in patients with major depressive disorder. *Scientific Reports*, 7(1), 10214. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10575-9>
- Avissar, M., Powell, F., Ilieva, I., Respingo, M., Gunning, F. M., Liston, C., & Dubin, M. J. (2017). Functional connectivity of the left DLPFC to striatum predicts treatment response of depression to TMS. *Brain Stimulation*, 10(5), 919–925. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.07.002>
- Bondì, E., Maggioni, E., Brambilla, P., & Delvecchio, G. (2023). A systematic review on the potential use of machine learning to classify major depressive disorder from healthy controls using resting state fMRI measures. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 144, 104972. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104972>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Canario, E., Chen, D., & Biswal, B. (2021). A review of resting-state fMRI and its use to examine psychiatric disorders. *Psychoradiology*, 1(1), 42–53. <https://doi.org/10.1093/psyrad/kkab003>
- De Giglio, L., Tommasin, S., Petsas, N., & Pantano, P. (2018). The role of fMRI in the assessment of neuroplasticity in MS: A systematic review. *Neural Plasticity*, 2018, 3419871. <https://doi.org/10.1155/2018/3419871>
- Dichter, G. S., Gibbs, D., & Smoski, M. J. (2015). A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 172, 8–17. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.028>
- Doucet, G. E., Janiri, D., Howard, R., O'Brien, M., Andrews-Hanna, J. R., & Frangou, S. (2020). Transdiagnostic and disease-specific abnormalities in the default-mode network hubs in psychiatric disorders: A meta-analysis of resting-state functional imaging studies. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 63(1), e57. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2020.57>
- Drysdale, A. T., Grosenick, R., Downar, J., Dunlop, K., Daskalakis, Z. J., Farzan, F., Hamani, C., Riva-Posse, P., Chakravarty, M. M., Lozano, A. M., Berlim, M. T., Giacobbe, P., Kennedy, S. H., Mayberg, H. S., & Etkin, A. (2017). Individualized transcranial magnetic stimulation for depression based on functional connectivity. *Biological Psychiatry*, 81(9), 767–776. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.12.023>
- Duman, R. S., & Aghajanian, G. K. (2012). Synaptic plasticity and the molecular pathogenesis of depression: From cellular to systems circuits. *Neuroscience*, 223, 218–227. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.07.037>
- Fava, G. A., Tomba, E., & Sonino, N. (2012). Clinimetrics: The science of clinical measurements. *International Journal of Clinical Practice*, 66(1), 11–15. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02825.x>
- Finn, E. S., & Todd Constable, R. (2016). Individual variation in functional brain connectivity: Implications for personalized approaches to psychiatric disease. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 18(3), 277–287. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.3/efinn>
- Fu, L., Cai, M., Zhao, Y., Zhang, Z., Qian, Q., Xue, H., Chen, Y., Sun, Z., Zhao, Q., Wang, S., Wang, C., Wang, W., Jiang, Y., Tian, Y., Ma, J., Guo, W., & Liu, F. (2024). Twenty-five years of research on resting-state fMRI of major depressive disorder: A bibliometric analysis of hotspots, nodes, bursts, and trends. *Heliyon*, 10(13), e33833. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33833>
- Guan, M., Wang, Z., Shi, Y., Xie, Y., Ma, Z., Liu, Z., Liu, J., Gao, X., Tan, Q., & Wang, H. (2022). Altered brain function and causal connectivity induced by repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for major depressive disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 855483. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.855483>
- Hamaide, J., De Groof, G., & Van der Linden, A. (2016). Neuroplasticity and MRI: A perfect match. *NeuroImage*, 131, 13–28. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.08.005>
- Hartwigsen, G., & Volz, L. J. (2021). Probing rapid network reorganization of motor and language functions via neuromodulation and neuroimaging. *NeuroImage*, 224, 117449. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117449>
- Human Connectome Project. (s. f.). *Human Connectome Project*. <https://www.humanconnectome.org/>
- Kaiser, R. H., Andrews-Hanna, J. R., Wager, T. D., & Pizzagalli, D. A. (2015). Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiatry*, 72(6), 603–611. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0071>
- Kim, J. W., Autry, A. E., Na, E. S., Adachi, M., Björkholm, C., Kavalali, E. T., & Monteggia, L. M. (2023). Sustained antidepressant effects of ketamine through modulation of AMPA receptors, BDNF–TrkB signaling and eEF2. *Molecular Psychiatry*, 28(5), 1825–1837. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01929-5>
- Kraus, C., Castrén, E., Kasper, S., & Lanzenberger, R. (2017). Serotonin and neuroplasticity—Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 77, 317–326. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.03.007>
- Killingsworth, M. A., & Gilbert, D. T. (2010). A wandering mind is an unhappy mind. *Science*, 330(6006), 932. <https://doi.org/10.1126/science.1192439>
- Ly, X., Zeng, D., Wang, Q., Luo, Q., Zhou, J., Liu, Y., Zhang, W., Chen, S., Cao, F., Yang, B., Deng, J., & Wang, Y. (2023). Ketamine-induced changes in resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 333, 198–207. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.04.053>

- Li, B. J., Friston, K., Mody, M., Wang, H. N., Lu, H. B., & Hu, D. W. (2018). A brain network model for depression: From symptom understanding to disease intervention. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 24(11), 1004–1019. <https://doi.org/10.1111/cns.12998>
- Laird, A. R., Fox, P. M., Eickhoff, S. B., Ray, S., Li, Y., Sutton, J. M., Glahn, D. C., Dickerson, B. C., Lancaster, J. L., & Van Horn, J. D. (2015). Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(4), 602–614. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00728
- Leaver, A. M., Vasavada, M., Joshi, S. H., Wade, B., Woods, R. P., Espinoza, R., & Narr, K. L. (2019). Mechanisms of antidepressant response to electroconvulsive therapy studied with perfusion magnetic resonance imaging. *Biological Psychiatry*, 85(6), 466–476. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.021>
- Lee, M. H., Smyser, C. D., & Shimony, J. S. (2013). Resting-state fMRI: A review of methods and clinical applications. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 34(10), 1866–1872. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3263>
- Ma, S., Hangya, B., Leonard, C. S., Wisden, W., & Gundlach, A. L. (2023). Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*, 619(7969), 610–617. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06443-0>
- Mak, L. E., Minuzzi, L., MacQueen, G., Hall, G., Kennedy, S. H., & Milev, R. (2017). The default mode network in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis. *Brain Connectivity*, 7(1), 25–33. <https://doi.org/10.1089/brain.2016.0438>
- Messina, I., Sambin, M., Palmieri, A., & Viviani, R. (2013). Neural correlates of psychotherapy in anxiety and depression: A meta-analysis. *PLOS ONE*, 8(9), e74657. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074657>
- Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P., & Horowitz, M. A. (2023). The serotonin theory of depression: A systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*, 28(8), 3243–3256. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
- National Institute of Mental Health. (s. f.). Research Domain Criteria (RDoC). <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/about-rdoc>
- Pasternak, O., Kelly, S., Sydnor, V. J., & Shenton, M. E. (2018). Advances in microstructural diffusion neuroimaging for psychiatric disorders. *NeuroImage*, 182, 259–282. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.04.051>
- Piani, M. C., Maggioni, E., Delvecchio, G., & Brambilla, P. (2022). Sustained attention alterations in major depressive disorder: A review of fMRI studies employing Go/No-Go and CPT tasks. *Journal of Affective Disorders*, 303, 98–113. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.02.003>
- Pryazhnikov, E., Mugantseva, E., Casarotto, P., et al. (2018). Longitudinal two-photon imaging in somatosensory cortex of behaving mice reveals dendritic spine formation enhancement by subchronic administration of low-dose ketamine. *Scientific Reports*, 8(1), 6464. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24933-8>
- Qiao, H., Li, M. X., Xu, C., An, S. C., & Ma, X. M. (2016). Dendritic spines in depression: What we learned from animal models. *Neural Plasticity*, 2016, 8056370. <https://doi.org/10.1155/2016/8056370>
- Qian, R., Duan, N., Wang, M., Fan, S., Ji, Y., Yu, Y., Zheng, H., Wu, X., & Tian, Y. (2025). Surface-based functional brain imaging analysis of major depressive disorder after electroconvulsive therapy. *Journal of Affective Disorders*, 388, 119492. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.119492>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676–682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Raichle, M. E., & Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. *NeuroImage*, 37(4), 1083–1090; discussion 1097–1099. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.01.056>
- Racine, E., & Illes, J. (2007). Neuroethics: Redefining psychiatry. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 32(3), 160–164. <https://doi.org/10.1503/jpn.070020>
- Raimondo, L., Oliveira, L. A. F., Heij, J., Priovoulos, N., Kundu, P., Leoni, R. F., & van der Zwaag, W. (2021). Advances in resting state fMRI acquisitions for functional connectomics. *NeuroImage*, 243, 118503. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118503>
- Runia, N., Yücel, D. E., Lok, A., de Jong, K., Denys, D. A. J. P., van Wingen, G. A., & Bergfeld, I. O. (2022). The neurobiology of treatment-resistant depression: A systematic review of neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 132, 433–448. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.12.008>
- Singh, I., & Rose, N. (2009). Biomarkers in psychiatry: Ethical and social imperatives. *BioSocieties*, 4(2), 239–252. <https://doi.org/10.1017/S1745855209990151>
- Smitha, K. A., Arun, K. M., Rajesh, P. G., Joel, S. E., Venkatesan, R., Thomas, B., & Kesavadas, C. (2018). Multiband fMRI as a plausible, time-saving technique for resting-state data acquisition: Study on functional connectivity mapping using graph theoretical measures. *Magnetic Resonance Imaging*, 53, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2018.06.013>
- Sullivan, P. F., Agrawal, A., Bulik, C. M., Andreassen, O. A., Børghlum, A. D., Breen, G., Cichon, S., Edenberg, H. J., Faraone, S. V., Gelernter, J., Mathews, C. A., Nievergelt, C. M., Smoller, J. W., O'Donovan, M. C., & Psychiatric Genomics Consortium (2018). Psychiatric genomics: An update and an agenda. *The American Journal of Psychiatry*, 175(1), 15–27. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030283>
- Tardif, C. L., Gauthier, C. J., Steele, C. J., Bazin, P.-L., Schäfer, A., Schaefer, A., Turner, R., Villringer, A., & Margulies, D. S. (2016). Advanced MRI techniques to improve our understanding of experience-induced neuroplasticity. *NeuroImage*, 131, 55–72. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.08.047>
- Tassone, V. K., Gholamali Nezhad, F., Demchenko, I., Rueda, A., & Bhat, V. (2024). Amygdala biomarkers of treatment response in major depressive disorder: An fMRI systematic review of SSRI antidepressants. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 338, 111777. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.111777>
- Taylor, H., Nicholas, P., Hoy, K., Bailey, N., Tanglay, O., Young, I. M., Dobbin, L., Doyen, S., Sughrue, M. E., & Fitzgerald, P. B. (2023). Functional connectivity analysis of the depression connectome provides potential markers and targets for transcranial magnetic stimulation. *Journal of Affective Disorders*, 329, 539–547. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.02.082>
- Wu, D., Yu, Y., Wang, H., Zhang, J., You, J., Kai, Y., Zhao, Y., Wu, Y., Wang, K., & Tian, Y. (2025). Electroconvulsive therapy modulates brain functional stability in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 374, 312–322. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2025.01.066>
- Yun, J. Y., Lee, Y. J., Kim, J., Ku, J., & Chae, J. H. (2024). Neural correlates of treatment response to ketamine for treatment-resistant depression: A systematic review of MRI-based studies. *Psychiatry Research*, 330, 115645. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115645>
- Yuan, S., Wu, H., Wu, Y., Xu, H., Yu, J., Zhong, Y., Zhang, N., Li, J., Xu, Q., & Wang, C. (2022). Neural effects of cognitive behavioral therapy in psychiatric disorders: A systematic review and activation likelihood estimation meta-analysis. *Frontiers in Psychology*, 13, 853804. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.853804>
- Zavaliangos-Petropulu, A., Smith, R., Smith, K. A., O'Daly, O. G., & Pariente, C. M. (2023). Resting-state functional connectivity as a predictor of antidepressant response to ketamine in major depressive disorder: A systematic review. *European Neuropsychopharmacology*, 73, 103–115. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.04.004>
- Zheng, Y. X., Huai, Y. Y., Qiao, Y., Zang, Y. F., Luo, H., & Zhao, N. (2025). Neural correlates of psychotherapy in mental disorders: A meta-analysis of longitudinal resting-state fMRI studies. *Psychiatry Research*, 348, 116495. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2025.116495>
- Zhang, Z., Zhang, Y., Wang, H., Lei, M., Jiang, Y., Xiong, D., Chen, Y., Zhang, Y., Zhao, G., Wang, Y., Zhang, W., Xu, J., Zhai, Y., An, Q., Li, S., Hao, X., & Liu, F. (2025). Resting-state network alterations in depression: A comprehensive meta-analysis of functional connectivity. *Psychological Medicine*, 55, e63. <https://doi.org/10.1017/S0033291725000303>

Zhou, I. Y., Liang, Y. X., Chan, R. W., Gao, P. P., Chan, K. C., & Wu, E. X. (2014). Brain resting-state functional MRI connectivity: Morphological foundation and plasticity. *NeuroImage*, 84, 1–10.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.08.037>

Zhou, J., Zhu, J., Geng, J., Wei, D., Zhu, S., Huang, J., & Wang, J. (2020). Altered default mode network functional connectivity in major depressive disorder: A resting-state fMRI study. *Journal of Affective Disorders*, 262, 268–275. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.002>

Zhou, M., Hu, X., Lu, L., Zhang, L., Chen, L., Gong, Q., & Huang, X. (2017). Intrinsic cerebral activity at resting state in adults with major depressive disorder: A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 75, 157–164.

<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.02.001>