



FACULTAD DE
CIENCIAS
UDELAR | fcien.edu.uy

CIBPsi cudim
Centro Uruguayo de Imagenología Molecular
CENTRO DE INVESTIGACIÓN
BÁSICA EN PSICOLOGÍA



Trabajo final de grado
Licenciatura en Ciencias Biológicas

**ESTUDIO DE LAS BASES NEURALES DE LA EVALUACIÓN SOCIAL MEDIANTE UNA
TAREA INTERACTIVA**

Bch. Laura Mendaro

Facultad de Ciencias
Universidad de la República

Tutora: Dra. Victoria Gradín
Co-Tutor: Msc. Alejo Acuña

Agradecimientos

A la Universidad de la República, en particular a la Facultad de Ciencias por todos los años de formación otorgados.

Al Dr. Enrique Cuña y a la Dra. Rossana Perrone por aceptar ser parte del tribunal de ésta tesis, por tomarse el tiempo de leerla y corregirla.

Al Centro de Investigación Básica en Psicología, por recibirme y brindarme un ambiente de trabajo excelente para dar mis primeros pasos como investigadora.

Al Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM), por permitirnos el uso del resonador y el apoyo técnico brindado.

A la Dra. Victoria Gradín, por su paciencia, orientación y consejos que han sido fundamentales para la realización de esta tesis.

Al Mag. Alejo Acuña, por su gran apoyo durante todo el proceso de análisis de datos y por siempre estar dispuesto a enseñarme todo lo que sabe.

A Michelle Guillen y a Catalina Fernandez, por ser las mejores compañeras y amigas, haciendo de las jornadas de adquisición de datos en el CUDIM mucho más divertidas.

Al Lic. Sebastián Morales, por siempre estar dispuesto a dar una mano en la adquisición y en el análisis de los datos.

Al Lic. Francisco Bonino y a Martina Cerruti, por su valiosa ayuda en la adquisición de datos.

A Antonella Brandani, por su ayuda indispensable en el reclutamiento y coordinación de voluntarios/as para este estudio.

A Fiorella, Victoria, Bruno, Gerardo, Javier, Ornella y Natalia, los/as imagenólogos/as del CUDIM que nos ayudaron adquiriendo las imágenes de resonancia magnética. Por su buena disposición y ayuda con los/as participantes.

A Alfonso Pérez, por su ayuda con diversos aspectos de programación y por su ayuda a montar este experimento en el resonador.

A mis padres y hermano, por apoyarme y darme consejos siempre que precisé.

A Mathías, por siempre estar para escucharme y alentarme, durante todas las frustraciones y éxitos de la carrera.

A mis amigos Sofía y Rodrigo, por el apoyo incondicional que siempre me han dado.

A los amigos que me dió la Facultad de Ciencias, por todos los almuerzos, jornadas de estudio y horas puente compartidas.

Finalmente, agradecer a todos los voluntarios que se acercaron a formar parte de este proyecto. Sin ellos, este trabajo no hubiera sido posible.

Resumen

El trastorno depresivo mayor (MDD) es una de las principales causas de discapacidad en el mundo, se estima que aproximadamente 15 a 17 % de la población mundial sufrirá este trastorno en algún punto de su vida. La MDD afecta ampliamente al funcionamiento social, generando que las personas con depresión tengan relaciones más pobres, y en consecuencia, menos redes de contención.

Se ha observado en las personas con MDD un miedo aumentado a la evaluación negativa, llevando a que, tienden a evitar las interacciones sociales por temor a ser juzgados, criticados o rechazados. Esta tendencia tiene como consecuencia vínculos más pobres y pérdida de oportunidades, generando un sufrimiento mayor para la persona y un empeoramiento de sus síntomas. Se destaca la importancia del estudio de las bases neurales de la depresión, para la búsqueda de nuevos y mejores tratamientos.

El presente estudio tuvo como objetivo investigar las bases neurales de la evaluación social en un grupo de personas universitarias de entre 18 a 30 años ($n = 135$), a las cuales se les administró cuestionarios psicológicos para medir síntomas de depresión. Durante esta investigación, se utilizó una tarea experimental diseñada por nuestro equipo de investigación, en combinación con resonancia magnética funcional (fMRI).

En nuestra tarea, se le pedía a los participantes que realizaran una presentación oral en forma de audio, la cual sería distribuida entre un grupo de evaluadores que pondrían una calificación numérica (1 a 10) basándose en la calidad de la exposición, la claridad y los argumentos utilizados. Estas calificaciones se mostraban posteriormente en la sesión en el resonador. Luego de la sesión en el resonador, los participantes llenaron cuestionarios de reporte emocional, en los que se les consultaba la intensidad con que sintieron emociones negativas y positivas mientras recibían las calificaciones.

Encontramos que las personas con mayor gravedad de síntomas depresivos, reportaron una mayor intensidad de todas las emociones negativas consultadas ante las calificaciones bajas, así como una mayor intensidad de alivio ante las calificaciones altas.

Los resultados imagenológicos mostraron que, a medida que los participantes eran expuestos a calificaciones más bajas, aumentaba la actividad de dos regiones: la corteza prefrontal dorsomedial (dmPFC) y la ínsula anterior. Estas regiones forman parte de una red denominada "Red de Saliencia", esta red está implicada en detectar y procesar los

estímulos que son importantes o relevantes del entorno. No se observó un efecto significativo de los síntomas depresivos en las activaciones cerebrales.

Estos resultados demuestran que se logró el desarrollo de una tarea interactiva que permite el estudio de la evaluación social en humanos, y que puede ser utilizada en combinación con la fMRI.

Los resultados emocionales mostraron que los síntomas depresivos modulan la forma en que las personas perciben la evaluación de los demás. Sin embargo, no encontramos efectos significativos de los síntomas depresivos a nivel cerebral. Es importante continuar trabajando en el análisis de datos, así como eventualmente aumentando el tamaño de la muestra, para evaluar los efectos de los síntomas depresivos en las respuestas neurales a la evaluación por parte de otros/as.

Índice

Resumen	3
Introducción	6
Interacciones sociales y la depresión	6
Trastorno Depresivo Mayor	6
Efectos de la depresión en las interacciones sociales	6
Evaluación Social Negativa y la Depresión	7
Bases neurales de la evaluación social	8
Bases neurales de la evaluación social en la depresión	8
Resonancia magnética funcional en neuroimagen (fMRI)	9
Objetivo general	10
Objetivos específicos	10
Hipótesis	11
Materiales y Métodos	12
Convocatoria de participantes	12
Participantes	13
Cuestionarios psicológicos previo a la sesión	13
Sesión experimental	13
Tarea interactiva	14
Cuestionarios emocionales	18
Revelación de la historia encubierta	18
Parámetros del escáner	18
Análisis de datos:	19
Análisis de datos emocionales	19
Análisis de datos imagenológicos	19
Aspectos éticos	20
Resultados	20
Resultados Emocionales	20
Resultados imagenológicos	24
Discusión	24
Limitaciones	26
Perspectivas a futuro	26
Conclusiones	27
Bibliografía	28

Introducción

Interacciones sociales y la depresión

Trastorno Depresivo Mayor

El Trastorno Depresivo Mayor (MDD, por sus siglas en inglés) es un trastorno mental grave que afecta a millones de personas en todo el mundo. Sus síntomas incluyen un estado de ánimo deprimido, incapacidad de sentir placer, falta de energía, sentimientos de culpa, baja autoestima, pensamientos suicidas, cambios en el peso y el sueño, así como problemas para concentrarse. Se estima que el 15-17% de la población mundial ha experimentado este trastorno en algún momento de su vida (Bromet et al., 2011; WHO, 2017; American Psychiatric Association, 2013).

La depresión es un trastorno que puede tener un impacto devastador en la vida de las personas que la padecen. Las personas que padecen MDD suelen sentir menos motivación, viendo afectada su capacidad de trabajar, relacionarse con los demás y llevar una vida plena. Más del 50% de las personas con MDD, reportan que su capacidad para realizar actividades cotidianas se ve afectada por el trastorno (Spijker et al., 2004). Éstas dificultades pueden agravar los síntomas, generando un padecimiento más grave de la depresión, creando así, un círculo vicioso (Hirschfeld et al., 2000; Kupferberg et al., 2016).

Debido a su alta prevalencia, el trastorno depresivo mayor se asocia a un mayor uso de los servicios de salud (Greer & Joseph, 2019). También está asociada con un mayor riesgo de suicidio, estimándose que el 15% de las personas con MDD realizan al menos un intento de autoeliminación durante su vida (Miret et al., 2013).

El estudio de las bases neurales de la depresión, es un campo de investigación en rápido crecimiento, que tiene el potencial de revolucionar el tratamiento de este trastorno. Una mejor comprensión de los mecanismos biológicos que subyacen a la depresión, puede conducir al desarrollo de nuevas terapias más efectivas y seguras.

Efectos de la depresión en las interacciones sociales

Los efectos de la depresión no se limitan a sus síntomas clínicos, las personas que padecen de depresión ven afectado ampliamente su funcionamiento social (Hirschfeld et al., 2000; Spijker et al., 2004). Reportando menor interés en las interacciones sociales, tendiendo a evitar eventos que impliquen interactuar con otros (Kupferberg et al., 2016).

Este menor interés en relacionarse se debe en parte, a uno de los síntomas de la depresión, la anhedonia. Que es la pérdida de la capacidad de sentir placer, en actividades que eran previamente gratificantes (Fredman et al., 1988; Kupferberg et al., 2016).

También, se ha observado que las personas que padecen de depresión presentan un miedo elevado a ser rechazados por sus pares (Ingraffia, 2022). Presentando dificultades en la asertividad, les es difícil expresar sus opiniones y sentimientos de manera directa, lo que da como resultado, interacciones más tensas y negativas (Papakostas et al., 2004). Las personas con MDD tienen círculos sociales reducidos y vínculos familiares pobres en comparación con aquellos que no padecen la enfermedad (Marshall et al., 2008). El tener menos redes de contención, puede empeorar los síntomas, aportando a la creación de un ciclo vicioso (Hirschfeld et al., 2000).

En resumen, el impacto negativo que tiene la depresión en las interacciones sociales, aumenta el sufrimiento y agrava el trastorno. Estos aspectos resaltan la necesidad de comprender los efectos de la depresión en el funcionamiento social, para abordar de manera integral esta condición.

Evaluación Social Negativa y la Depresión

La depresión se caracteriza por un mayor miedo al rechazo, a las críticas o a la desaprobación por parte de otras personas. Esto se puede observar en estudios donde se ve una correlación significativa entre la presencia de síntomas depresivos y el miedo reportado a la evaluación social negativa (Ingraffia, 2022). Este miedo a la evaluación negativa, provoca una mayor probabilidad de sufrir malentendidos en las interacciones sociales. Es decir, una persona con depresión puede sentirse criticada o rechazada en situaciones donde las otras personas no tenían la intención de ser hostiles. Por ejemplo, si una persona con depresión no es incluida en una conversación por error o por azar, puede interpretarlo como que la están rechazando, incluso si no es así.

Esta sensibilidad o temor a las evaluaciones sociales negativas, provoca que haya una evitación aumentada de las interacciones sociales lo cual aporta a la perpetuación del ciclo vicioso característico de la depresión (Jankowski et al., 2018).

Considerando el impacto que tiene el deterioro del funcionamiento social en la prevalencia de los síntomas de las personas deprimidas, es de suma importancia comprender las bases neurales que subyacen a la evaluación social para la búsqueda de nuevas terapias, tratamientos y comprensión general de la afección.

Bases neurales de la evaluación social

En las últimas décadas, se han llevado a cabo múltiples investigaciones con el objetivo de comprender las bases neurales de la evaluación social. Una técnica útil es la resonancia magnética funcional (fMRI), que permite estudiar la activación cerebral en humanos. En general, estos estudios muestran, que ante la evaluación social, se activa una red específica conocida como la red de saliencia, la que ha sido asociada a la detección y procesamiento de estímulos o información que son importantes (salientes) o relevantes en el entorno (Uddin, 2016). Un ejemplo de estudio realizado para investigar la evaluación social en adolescentes, utilizando fMRI (Dalglish et al., 2017) reveló que, tanto frente a evaluaciones sociales positivas, como a negativas, se activaron áreas clave de la red de saliencia, tales como la ínsula anterior (IA) y la corteza cingulada anterior (CCA).

En una investigación más reciente (Hsu et al., 2020), un grupo de adultos sanos, tanto hombres como mujeres, participó en una tarea diseñada para simular un entorno de citas en línea. Durante esta tarea, los participantes recibieron feedback en tres categorías: rechazo, neutral y aceptación. Los resultados de este estudio revelaron que, en el caso de los adultos sanos, hubo una superposición en la activación cerebral en respuesta tanto al rechazo como a la aceptación. Se observó que la ínsula anterior, parte de la red de saliencia, se activaba en ambos casos. Los autores del artículo plantearon la hipótesis de que la activación de la ínsula anterior podría deberse a que ambos estímulos, es decir, la aceptación y el rechazo, son emocionalmente relevantes en el caso de su tarea.

En resumen, el estudio con fMRI en individuos sanos ante la evaluación social, demuestra, que tanto frente a evaluaciones sociales positivas, como negativas, se activan áreas clave de la red de saliencia. Este hallazgo sugiere que ambos tipos de estímulos son percibidos como relevantes, destacando la importancia de la red de saliencia en la respuesta cerebral ante las evaluaciones sociales.

Bases neurales de la evaluación social en la depresión

Varios estudios han demostrado que la respuesta cerebral a las evaluaciones sociales, se encuentra alterada en personas con depresión, se ha visto una relación directa o asociación, entre la gravedad de los síntomas depresivos y una menor activación del sistema de recompensa ante las evaluaciones sociales positivas (Kupferberg et al., 2016). A

su vez, se ha visto que las personas con MDD, ante situaciones de evaluación negativa, reportan más emociones negativas en comparación con personas sin MDD, reportando más niveles de nerviosismo, tristeza y rechazo. También, se ha visto asociada a la depresión un menor reporte de emociones positivas ante la evaluación positiva, donde las personas con MDD reportan menos felicidad (Silk et al, 2014; Yttredahl et al., 2018).

En estudios realizados con fMRI en adultos (Yttredahl et al., 2018; Dedovic et al., 2016) y en adolescentes (Silk et al., 2017) con MDD, se ha encontrado una mayor activación en áreas claves de la red de saliencia. ante las evaluaciones negativas en comparación con las evaluaciones positivas. En particular, se destaca la activación de la ínsula anterior y de la corteza cingulada anterior, en este estudio también observaron actividad en la amígdala, región que se ha visto asociada a la red de saliencia (Seeley, 2019). La activación de estas regiones pertenecientes a la red de saliencia, sugiere, que para las personas con MDD, los estímulos de evaluación negativa tienen una relevancia mayor que los de evaluación positiva.

En resumen, se ve una mayor sensibilidad, ante la presencia de estímulos de evaluación negativa, en las personas que padecen de MDD, tanto por los reportes emocionales, como por las respuestas neurales, donde se ve una mayor actividad de la red de saliencia ante estos estímulos negativos. Por lo tanto, la exploración de la activación cerebral, en respuesta a la evaluación social, emerge como una valiosa herramienta para desentrañar las bases neurales de la depresión. El análisis detallado de las respuestas cerebrales, en contextos de evaluación social, no sólo profundiza nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes de la depresión, sino que también sugiere posibles vías para el desarrollo de tratamientos más efectivos a largo plazo.

Resonancia magnética funcional en neuroimagen (fMRI)

La resonancia magnética (MRI) es una técnica ampliamente utilizada en medicina clínica para generar imágenes de estructuras corporales incluyendo el sistema nervioso central (Logothetis, 2008). En términos generales, la técnica de resonancia magnética se puede utilizar con dos propósitos: Por un lado, la MRI estructural se emplea para obtener imágenes claras de los tejidos y es ampliamente utilizada en el diagnóstico clínico. Por otro lado, la resonancia magnética funcional (fMRI) permite detectar cambios fisiológicos ocurridos en el cerebro relacionados con procesos mentales (Armony et al., 2012).

La MRI logra generar imágenes basándose en las propiedades magnéticas de la materia. El

resonador posee grandes imanes que producen un campo magnético fuerte y uniforme, el cual produce un realineamiento temporal de los espines de los núcleos de hidrógeno presentes en el cuerpo, los cuales se alinean con el campo magnético. Luego del realineamiento de los espines, ocasionado por el campo magnético, se les emite ondas de radiofrecuencia (RF), esta señal genera que los espines se desvíen del alineamiento ocasionado por el campo magnético y giren alrededor del mismo. Una vez cesa ésta señal de radiofrecuencia, los núcleos de hidrógeno tienden a volver a su estado de equilibrio (Armony et al., 2012).

Al ser una técnica de neuroimagen no invasiva, que permite medir la actividad cerebral al mismo tiempo que la persona realiza una tarea específica o se encuentra en reposo, la fMRI es una técnica especialmente útil para la investigación en neurociencias (Logothetis, 2008). Ésta técnica se basa en la propiedad de que los tejidos cerebrales activos consumen más oxígeno y nutrientes que los inactivos, lo que provoca cambios en el flujo sanguíneo y la concentración de oxígeno en la sangre. Estos cambios pueden ser detectados por la fMRI, que utiliza sus imanes potentes para generar imágenes detalladas del cerebro y mostrar las áreas que se activan durante una tarea determinada. La señal BOLD (Blood Oxygen Level-Dependent) es el contraste utilizado en la fMRI para visualizar los cambios en la concentración de oxígeno en la sangre y, por lo tanto, la actividad cerebral (Bandettini, 2009). Gracias a su fácil aplicación en humanos, la fMRI ha demostrado ser una técnica útil para el estudio en neurociencias cognitivas.

Objetivo general

Estudiar las bases neurales asociadas a la evaluación social tomando registros de actividad cerebral con la técnica de resonancia magnética funcional al realizar una tarea interactiva.

Objetivos específicos

1. Aportar al desarrollo de una tarea interactiva donde se pueda medir la actividad cerebral en participantes expuestos a situaciones de evaluación social.
2. Apoyar en el reclutamiento de participantes y participar activamente en la implementación de la tarea en el resonador de 3T que se encuentra en el CUDIM.
3. Analizar los datos imagenológicos resultados de la implementación de la tarea en el

resonador, con el fin de observar la activación neural asociada a la evaluación social.

4. Analizar las reacciones emocionales de los/as participantes ante la exposición a las evaluaciones negativas y positivas.
5. Correlacionar los resultados emocionales con los síntomas depresivos reportados en los cuestionarios psicológicos aplicados a los/las participantes

Hipótesis

Las siguientes hipótesis fueron planteadas sobre las respuestas emocionales a la hora de recibir las evaluaciones:

- Se esperaba un mayor reporte de emociones negativas a medida que la evaluación tuviera una valencia más negativa.
- Se esperaba un mayor reporte de emociones positivas a medida que la evaluación social tuviera una valencia más positiva.
- Se esperaba que ante mayor reporte de síntomas depresivos, se reportaran más emociones negativas frente a las evaluaciones recibidas, con este efecto potenciándose frente a las evaluaciones negativas.

Con respecto a los resultados imagenológicos se plantearon las siguientes hipótesis:

- Se esperaba que a medida que disminuye la nota, aumente la activación de regiones asociadas al procesamiento de emociones, saliencia y regiones que se han visto asociadas al procesamiento del rechazo social (como la ínsula o la corteza cingulada anterior)
- Se esperaba que a medida que aumenta la nota, aumente la activación de regiones asociadas a estímulos recompensantes (como el estriado y la corteza orbitofrontal).

Materiales y Métodos

Convocatoria de participantes

El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de la Facultad de Psicología de la Universidad de la República (UdelaR), todos los/as participantes que acudieron a la sesión experimental firmaron un consentimiento informado.

Se hizo una convocatoria para reclutar participantes a partir de una página web montada para el estudio en servidores del Centro de Investigación Básica en Psicología (<https://estudios.cibpsi.psico.edu.uy/node/288>). El link a esta página web fue difundido mediante las redes sociales de la universidad, acompañado de una imagen y un texto donde se invitaba a voluntarios/as a participar de nuestro estudio. Aquellas personas interesadas en participar debían ingresar a la página utilizando el link, donde se encontrarían con una hoja de información sobre el estudio y se les pedía que completaran una serie de datos personales como su nombre completo, sexo, fecha de nacimiento e información de contacto. Además de esto, se le pedía a los/as voluntarios/as que completaran el Inventario de Depresión de Beck II (Beck et al. 1961), un cuestionario psicológico que evalúa la presencia o no de síntomas depresivos.

Para poder formar parte del estudio, los voluntarios/as debían cumplir con los criterios de inclusión:

- Tener entre 18 y 30 años de edad;
- No presentar antecedentes de trastornos neurológicos severos;
- No haber recibido medicación psiquiátrica en las últimas 3 semanas;
- No presentar dificultades visuales, auditivas o motrices que dificulten la realización de la tarea
- No presentar claustrofobia severa que dificulte al participante permanecer en el resonador durante el tiempo que dura el experimento
- No tener implantes médicos metálicos, ortodoncia o ningún tipo de metal en el cuerpo (ya que esto es contraindicado para fMRI);
- No estar cursando un embarazo

Aquellas personas que afirmaron cumplir con los criterios de inclusión en el cuestionario en línea, fueron contactadas por vía telefónica. Durante esta llamada telefónica, se les realizaba una serie de preguntas, con el propósito de confirmar que efectivamente cumplían

con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. En caso de que cumplieran con estos criterios, se les invitaba a participar de una sesión experimental individual en el Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM), la cual tenía una duración aproximada de 2 horas.

Durante la llamada, se les explicaba los protocolos de seguridad necesarios para ingresar al resonador (Ej. se les solicitaba llevar ropa deportiva con el fin de evitar que tuvieran ropa que pudiera tener metales) También se les explicaba brevemente en qué consistía la sesión experimental. Un día antes de la fecha acordada para la sesión, se enviaba un recordatorio a los/as participantes, recordándoles la hora de la sesión experimental.

Participantes

En la página web del estudio se registraron 934 personas interesadas en participar de nuestro estudio, de las cuales 150 personas participaron del estudio en el CUDIM. De los/as 150 participantes se excluyeron un total de 13 participantes para el análisis de datos, 7 de los cuales fueron descartados por problemas técnicos asociados al resonador, 5 por no tolerar la totalidad de la sesión en el resonador, 1 persona porque dejó pasar muchas rondas de la tarea sin completar y 1 por tener un quiste cerebral (el participante tenía conocimiento de este y ya había sido visto por un médico previamente).

Cuestionarios psicológicos previo a la sesión

Días antes de que los/as participantes concurrieran a la sesión experimental que se llevó a cabo en el CUDIM, se les hacía llegar un link de una página web donde completaron los siguientes cuestionarios en su versión en español; Fear of Negative Evaluation Scale (FNE), Rejection Sensitivity Questionnaire (RSQ), Liebowitz Social Anxiety Scale (LSAS), Self-Critical Rumination Scale (SCRS), Self-Statements During Public Speaking Scale (AHP/SSPS).

Sesión experimental

Se invitó a los participantes a realizar la sesión experimental en el área de resonancia del Centro Uruguayo de Imagenología Molecular (CUDIM). Para la adquisición de datos de imagenológicos se utiliza el resonador de 3T, Discovery 750W, GE con una bobina de cráneo de 19 canales del CUDIM.

En el mismo día de la sesión experimental los/as participantes completaron el cuestionario Beck Depression Inventory (BDI) para evaluar síntomas de depresión (Beck et al. 1961), este cuestionario ya lo habían llenado previamente cuando se anotaron en la página web inicialmente, pero se incluyó en la sesión experimental, con el fin de contar con una valoración más exacta de la presencia de los síntomas depresivos al momento de registrar la actividad cerebral por fMRI, ya que en ocasiones pasaban semanas o hasta meses, desde que se anotaban los/as participantes, hasta el día en el que se realizaba la sesión experimental.

Las sesiones en el CUDIM tenían una duración aproximada de 2 hrs. y se dividían en dos etapas, la primera se efectuaba en una sala anexa al resonador y la segunda se realizaba con los/as participantes en el resonador.

Tarea interactiva

Desarrollamos una tarea interactiva que permite estudiar las respuestas neurales ante situaciones de evaluación social tanto positiva como negativa.

En primera instancia, se le pedía a los/as participantes que pasaran a una sala donde se les instruía sobre cómo realizar la tarea interactiva. Se les explicaba, que antes de ingresar al resonador, se les solicitaría que grabaran un audio de una duración aproximada de 2 minutos sobre un libro, serie o película de su elección, que sería enviado a un grupo de colaboradores conectados a través de la red (se les explicaba que estos colaboradores eran personas pertenecientes a la línea o participantes de ediciones anteriores del estudio que se les había solicitado ayuda en esta edición), quienes evaluarían la calidad de su exposición. En realidad, estos supuestos colaboradores no existían y las evaluaciones que recibían los/as participantes en el resonador estaban preprogramadas en una escala del 1 al 10, siendo 10 la nota más alta. Este procedimiento fue necesario para garantizar que todos los/as participantes recibieran retroalimentación estandarizada, recibiendo todos/as el mismo feedback durante la tarea.

Se les explicaba a los/as participantes que estos colaboradores se encontraban categorizados de acuerdo a su nivel de exigencia en cuatro categorías representadas por estrellas (en base al nivel de exigencia observado en las ediciones anteriores); la categoría de 4 estrellas estaba compuesta por los colaboradores más exigentes es decir que tendían a otorgar evaluaciones negativas, y la categoría 1 compuesta por los colaboradores menos

exigentes es decir que tendían a otorgar evaluaciones positivas, siendo las categorías 2 y 3 de exigencia intermedia.

Se les aclaraba a los/as participantes que el criterio con el que los colaboradores evaluaban los audios era en base a la calidad de la exposición y los argumentos utilizados. Ésta explicación se brindaba con el objetivo de que los/as participantes sintieran más real la evaluación social, sintiendo que era una valoración objetiva de su persona, y que ésta valoración no estaba influenciada por la preferencia personal del colaborador respecto a la película, serie o libro que eligiera el/la participante.

Luego de las explicaciones, se dejaba a los/as participantes unos 5 minutos a solas para que elaboraran un esquema de lo que deseaban expresar en el audio. Una vez completado el bosquejo, se les proporcionaba instrucciones detalladas sobre cómo grabar el audio utilizando la computadora disponible en la sala, dándoles después el espacio y el tiempo necesario para llevar a cabo la grabación de forma independiente. Al concluir con la grabación del audio y la supuesta distribución a los colaboradores a través de correo electrónico, se les explicaba a los/as participantes que las calificaciones otorgadas a su audio las encontrarían en la siguiente etapa de la tarea, que se llevaría a cabo en el resonador.

Para asegurarnos de que la interacción social se sintiera lo más auténtica posible, se les mostraban videos pregrabados por personas que eran parte del equipo y/o amigos/as, quienes se presentaban haciéndose pasar por los colaboradores. Los videos fueron hechos por igual número de hombres y de mujeres.

Al término de la grabación del audio, se les comunicaba a los/as participantes que, tras el experimento en el resonador, serían invitados a llevar a cabo otra presentación oral. Esta presentación se realizaría a través de la plataforma para reuniones virtuales Zoom, ante un público compuesto por algunos de los colaboradores que previamente habían evaluado su audio, aproximadamente entre 8 y 10 personas. Se les informaba que la temática específica de esta segunda presentación se decidiría antes de su realización, ofreciéndoles tres opciones de temas de cultura general entre los cuales podrían elegir.

Se resaltaba que durante la presentación, tanto los colaboradores como los/as participantes deberían tener sus cámaras prendidas en todo momento. Además, se aclaraba que los colaboradores escucharían atentamente la exposición y esperarían al final para formular preguntas y proporcionar retroalimentación sobre el desempeño a los/as participantes.

Adicionalmente, se les explicaba que las decisiones que ellos tomaran durante la tarea interactiva determinarían a qué categorías pertenecerían los colaboradores con los que se encontrarían en la sesión final virtual.

Estando todavía en la sala anexa al resonador donde se realizaba la explicación de la tarea, se le solicitaba a los/as participantes que realizaran una simulación de la tarea en la computadora para asegurarnos que una vez en el resonador, el/la participante ya hubiera evacuado todas las dudas que le pudieran surgir durante la realización de la tarea. Al término de la tarea de práctica completaban un cuestionario del tipo verdadero/falso sobre la misma, si tenían todas las respuestas bien, los/as participantes ya podían pasar a la siguiente etapa del estudio, el registro de la actividad cerebral mediante fMRI.

Por cuestiones de seguridad, antes de ingresar al resonador el/la imagenólogo/a a cargo de operar el resonador ese día, le hacía una serie de preguntas a los/as participantes para asegurarse nuevamente de que no había ninguna contraindicación para pasar al resonador, ya sea, sufrir claustrofobia o tener algún metal en el cuerpo (ver criterios de inclusión).

En la misma sala donde se encuentra el resonador, se colocaba una pantalla de proyección donde los/as participantes podían ver la tarea mediante unos espejos que eran ajustados por el participante mientras se le proyectaba una tarea de prueba. La proyección la controlábamos mediante una computadora, que se encontraba en una sala adyacente al resonador donde nos manteníamos en comunicación con el/la participante durante toda la sesión, asegurándonos de que estuviera cómodo/a y mantuviera su concentración.

Para el diseño y programación de la tarea se utilizó el software Psychopy (v1.84.2; Peirce et al., 2019) y constaba de 3 sesiones, cada una compuesta por 48 rondas con un total de 144 rondas en la tarea. Para mantener a los/as participantes comprometidos con la tarea, se les preguntaba cómo se sentían y se les recordaba que mantuvieran su concentración en la tarea al finalizar una sesión y antes de comenzar la siguiente.

Al comienzo de cada ronda, los/as participantes veían en la pantalla la categoría del colaborador correspondiente representada con estrellas, junto con una barra de puntos (Fig. 1A).

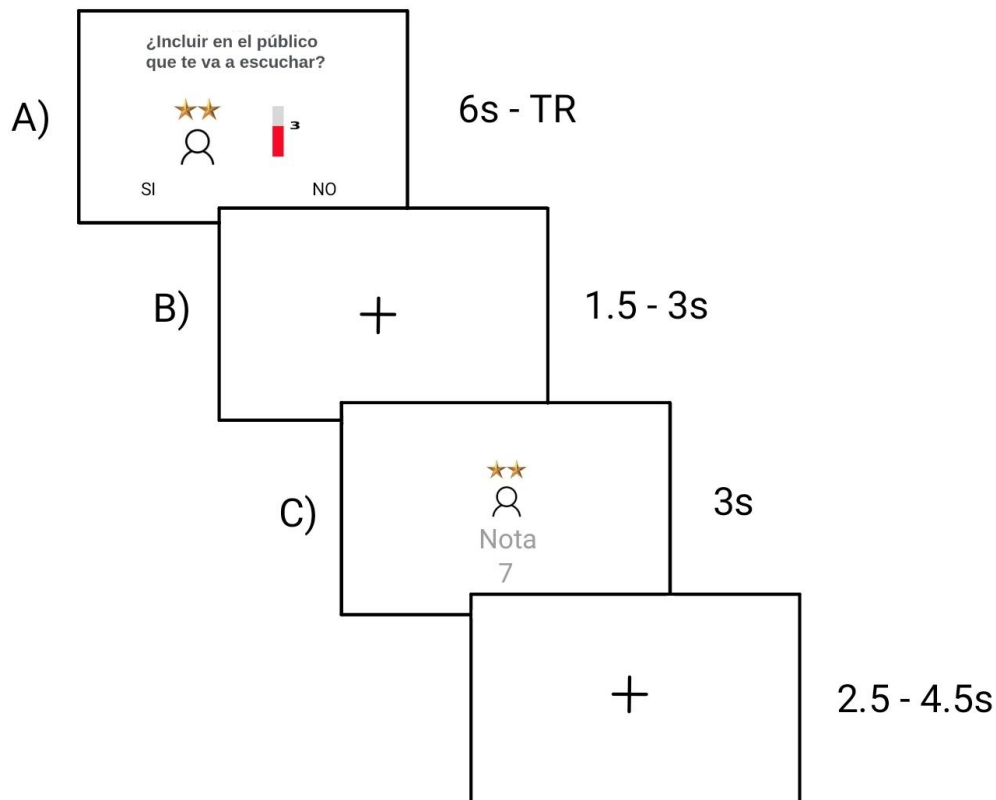


Figura 1. Esquema de la tarea interactiva. A) Primera pantalla de la ronda donde se muestra la categoría del colaborador y el participante toma la decisión de si incluirlo o no en el público de la presentación final. B) Jitter de 1.5 a 3s, este tiempo se usa para separar los estímulos con el fin de mejorar la calidad de los datos. C) Segunda y última pantalla de la ronda donde se muestra al mismo colaborador que en la primer pantalla y la nota otorgada al audio del participante por parte de este colaborador.

En esta primera pantalla, se les planteaba a los/as participantes la pregunta de si deseaban incluir al colaborador de la categoría que se mostraba, entre el público que los escucharía en la presentación por Zoom de la etapa final. Se les explicaba que, si optaban por la opción "Sí", aumentaban las posibilidades de encontrarse con colaboradores de la categoría que se les mostraba durante la presentación final por Zoom y tendrían la oportunidad de acumular puntos en la barra, los cuales podrían canjear al final por una recompensa. En caso de elegir la opción "No", solo recibirían un punto y reducirían las probabilidades de interactuar con colaboradores de esa categoría durante la sesión final de Zoom (Fig. 1A).

En la última pantalla de la ronda, se les mostraba a los/as participantes la calificación otorgada por el colaborador al audio grabado por ellos/as. En el ejemplo proporcionado, se observa a un colaborador de la categoría 2 asignando una puntuación de 7 (Figura 1C). La distribución de las calificaciones a lo largo de la sesión estaba equilibrada a los efectos de

asegurar una cantidad suficiente de datos de cada nota para el análisis estadístico; cada categoría de colaborador, asignaba una cantidad concreta de cada nota. Por ejemplo, el colaborador de la categoría 4 otorgaba calificaciones de 1, 2 y 3, y cada calificación se repetía aproximadamente 12 veces por categoría. Dado que algunas puntuaciones se repetían entre las categorías (Las puntuaciones 3 y 8 se solapaban entre las categorías 3 y 4, y entre las categorías 1 y 2 respectivamente), estas se presentaban a los/as participantes un total de 24 veces cada una.

Cuestionarios emocionales

Una vez concluida la sesión en el resonador, se le solicitaba a los/as participantes que llenaran cuestionarios donde se les pedía que calificaran la intensidad con la que sintieron determinadas emociones a la hora de enfrentarse a las distintas situaciones que se daban durante la tarea, usando la escala Likert que va del 0 al 8.

En particular este trabajo se enfoca en las emociones reportadas a la hora de recibir la nota, se les consultaba cuánta felicidad, alivio, nerviosismo, decepción, enojo, tristeza, vergüenza y rechazo, reportaban a la hora de ser enfrentados con las distintas evaluaciones por parte de los colaboradores. Para el cuestionario, las notas se agruparon en 5 grupos; 1-2, 3-4, 5-6, 7-8, 9-10. Al final del cuestionario, se les pedía a los/as participantes que respondieran en función a las calificaciones recibidas a su audio como creían que les había ido en la presentación que habían hecho.

Revelación de la historia encubierta

Una vez los/as participantes terminaban de llenar los cuestionarios, se les hacía una breve entrevista, con el fin de determinar si habían estado concentrados mientras realizaban la tarea en el resonador y de también evaluar si habían creído la historia encubierta. Al término de esta breve entrevista, se le revelaba al participante la historia encubierta y se le preguntaba cómo se sentía al respecto. Todos/as los/as participantes reportaron haber creído que habían tenido una interacción real y no expresaron disgusto una vez descubierta la verdad.

Parámetros del escáner

Para la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD), se obtuvieron

imágenes eco-planares ponderadas T2* en el resonador de 3T, GE Discovery 750W con una bobina de cráneo de 19 canales, que se encuentra en el CUDIM. Para cada volumen, se adquirieron un total de 37 cortes secuenciales de espesor 3,5 mm y un interespacio de 0,5 mm. Los volúmenes se adquirieron con un tiempo de repetición (TR) de 2,5 segundos, tiempo de eco (TE) de 30 milisegundos, ángulo de báscula de 90°, campo de visión (CdV) de 224 mm y matriz de 64*64. Para cada sesión se obtuvieron 321 imágenes, de las cuales se descartaron las primeras cuatro para evitar efectos transitorios del escáner.

Análisis de datos:

Análisis de datos emocionales

Se utilizó la versión 2022.07.2+576 de RStudio (RStudio, 2022). Los análisis se realizaron utilizando modelos lineales mixtos, para poder ver la relación entre las notas recibidas durante la realización de la tarea y las emociones reportadas frente al feedback.

Para cada emoción, se realizó un modelo lineal, donde se tomó a la intensidad reportada de la emoción como variable dependiente continua, y a las notas recibidas y los puntajes del BDI II como variables independientes. Se ingresaron a los sujetos como efecto aleatorio, como efectos fijos al efecto principal del BDI II, el efecto principal de la nota y la interacción entre ambas.

Este modelo fue sujeto a una prueba F de tipo ANOVA, usando una aproximación Kenward-Roger a los grados de libertad. Cuando debieron realizarse pruebas pareadas, se aplicó la corrección de Tuckey.

Análisis de datos imagenológicos

Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando MATLAB R2018a, empleando el paquete de análisis Statistical Parametric Mapping 12 en su versión 7771.

Para el análisis de los datos de fMRI, se siguieron los siguientes pasos:

- **Preprocesamiento:** En primera instancia, se realizó el preprocesamiento de las imágenes. En esta etapa se busca corregir posibles movimientos de cabeza que puedan haber hecho los/as participantes durante el escaneo. Esto se logra mediante el realineamiento de todas las imágenes a la primera imagen tomada por sesión de

cada participante. Luego de esto, todas las imágenes son co-registradas con la imagen anatómica correspondiente a cada participante (tomada previo a comenzar con la tarea en el resonador). El siguiente paso fue normalizar las imágenes a un espacio estándar de coordenadas, para eso se utilizó un molde de cerebro estándar del instituto neurológico de Montreal disponible en SPM12. El último paso del preprocesamiento es el suavizado de las imágenes usando una curva gaussiana de ancho medio 8mm centrada en el máximo ("Full-Width-Half-Maximum Gaussian Kernel").

- **Análisis de Primer Nivel:** Se realizó un análisis relacionado a eventos (event related design), mediante el cual, se buscó modelar la actividad neural de las personas en los momentos de recibir el feedback. Para ello, la activación al momento de recibir feedback se modeló con un regresor con los tiempos en los que se mostraban las calificaciones, modulado paramétricamente por un regresor con las notas recibidas.
- **Análisis de Segundo Nivel:** Luego del análisis de primer nivel, las imágenes Beta de los regresores de interés, fueron llevadas a un análisis de segundo nivel, en el cual se indagó en qué regiones cerebrales variaban su activación frente al aumento o disminución de la nota otorgada al audio.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en investigación de la Facultad de Psicología, de acuerdo a la normativa vigente sobre investigación con seres humanos (Decreto CM/515).

Resultados

Resultados Emocionales

Luego de concluida la sesión en el resonador se les solicitaba a los/as participantes, que completaran una serie de preguntas sobre cómo se sintieron a la hora de recibir las evaluaciones otorgadas por los colaboradores. Se encontraron interacciones significativas, entre los síntomas depresivos y las evaluaciones otorgadas a los audios para todas las emociones

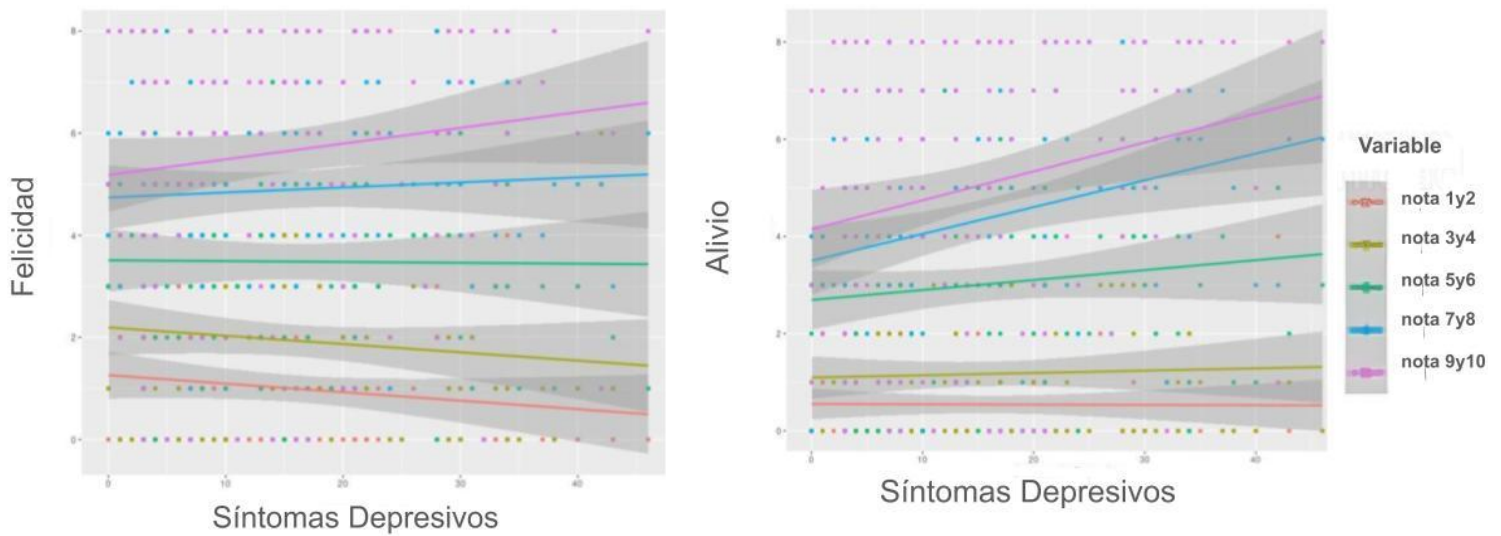


Figura 2. Emociones reportadas según síntomas depresivos y calificaciones recibidas.

Para las emociones positivas, encontramos que en el caso de la felicidad, hubo un efecto principal de la nota ($F= 55.32$, $p<0.001$) y una interacción entre la nota y los síntomas depresivos ($F=2.91$, $p=0.02$), esta interacción, se relaciona con una diferencia significativa entre las pendientes para las notas 1y2 y 9y10 ($p<0.001$).

En el caso de la emoción alivio, encontramos un efecto principal de la nota ($F=42.9$, $p<0.001$), también encontramos una interacción significativa, entre los síntomas depresivos y la nota ($F=5.22$, $p<0.001$), la cual se relaciona con una diferencia significativa entre las pendientes de las notas 1y2 y 9y10 ($p=0.005$), entre las notas 1y2 y 7y8 ($p=0.01$), las notas 3y4 y 7y8 ($p=0.03$) y las notas 3y4 y 9y10 ($p=0.01$).

Éstos resultados indican que en el caso de las notas 9y10 a medida que aumentan los síntomas depresivos aumenta la intensidad reportada de la emoción felicidad, y a medida que aumentan los síntomas de depresión aumenta la intensidad reportada de la emoción alivio para las notas 9y10 y 7y8.

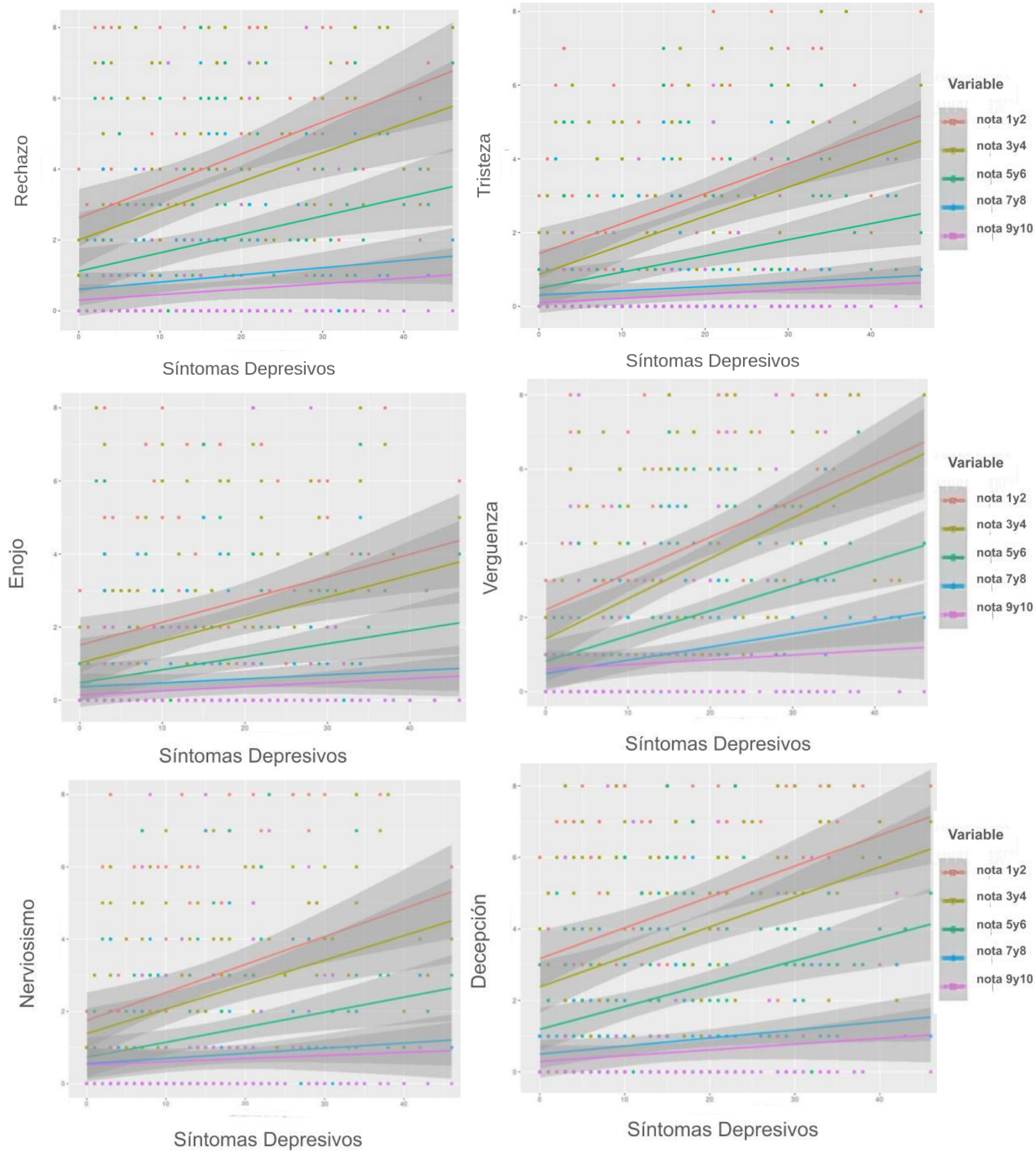


Figura 3. Emociones reportadas según síntomas depresivos y calificaciones recibidas.

En el caso de las emociones negativas, se encontró un efecto principal de la nota para todas las emociones negativas consultadas: nerviosismo (**F=7.88, p<0.001**), vergüenza (**F=9.96, p<0.001**), rechazo (**F=16, p<0.001**), enojo (**F=8.68, p<0.001**), tristeza (**F=8.26, p<0.001**), y decepción (**F=25.98, p<0.001**).

Asimismo, se observaron efectos principales significativos de los síntomas depresivos para todas las emociones negativas analizadas: nerviosismo (**F=24.2, p<0.001**), vergüenza (**F=35.92, p<0.001**), rechazo (**F=27.96, p<0.001**), enojo (**F=18.07, p<0.001**), tristeza (**F=8.26, p<0.001**), y decepción (**F=28.56, p<0.001**).

Además, se identificó una interacción significativa entre la nota y los síntomas depresivos para todas las emociones negativas. Indicando que a medida que aumentaban los síntomas depresivos, había una mayor tendencia a reportar mayor intensidad de las emociones en respuesta a las notas más bajas.

En particular, para la emoción de nerviosismo, se encontró una interacción significativa entre ambas variables (**F=9.12, p<0.001**), reflejada en diferencias significativas entre las pendientes de las notas 1y2 y 9y10 (**p<0.001**), 1y2 y 7y8 (**p=0.001**), 3y4 y 7y8 (**p<0.001**), así como entre las pendientes de las notas 3y4 y 9y10 (**p=0.002**).

Para la emoción de vergüenza, también se encontró una interacción significativa entre los síntomas depresivos y la nota (**F=11.89, p<0.001**), con diferencias significativas entre las pendientes de las notas 1y2 y 7y8 (**p=0.001**), 1y2 y 9y10 (**p<0.001**), 3y4 y 7y8 (**p<0.001**), 3y4 y 9y10 (**p<0.001**), y 5y6 y 9y10 (**p=0.009**).

En el caso de la emoción de rechazo, se encontró una interacción significativa entre ambas variables (**F=7.34, p<0.001**), con diferencias significativas entre las pendientes de las notas 1y2 y 9y10 (**p<0.001**), pendientes de las notas 1y2 y 7y8 (**p=0.001**), entre las notas 3y4 y 7y8 (**p=0.005**) y entre las notas 3y4 y 9y10 (**p=0.002**).

Para la emoción de enojo, se observó una interacción significativa entre la nota y los síntomas depresivos (**F=6.46, p<0.001**), con diferencias significativas entre las pendientes de las notas 1y2 y 7y8 (**p=0.002**), 1y2 y 9y10 (**p=0.003**), así como entre las pendientes de las notas 3y4 y 7y8 (**p=0.004**) y 3y4 y 9y10 (**p=0.004**).

En el caso de la emoción de tristeza, también se observó una interacción entre la nota y los síntomas depresivos (**F=12.9, p<0.001**), con diferencias significativas entre las pendientes de las notas 1y2 y 7y8 (**p<0.001**), 1y2 y 9y10 (**p<0.001**), 3y4 y 7y8 (**p<0.001**), y 3y4 y 9y10 (**p<0.001**).

Finalmente, para la emoción de decepción, se encontró una interacción entre la nota y los síntomas depresivos ($F=12.9$, $p<0.001$), con diferencias significativas entre las pendientes de las notas 1y2 y 7y8 ($p=0.004$), 1y2 y 9y10 ($p=0.001$), 3y4 y 7y8 ($p=0.006$), y 3y4 y 9y10 ($p=0.001$).

Resultados imagenológicos

Mediante un análisis paramétrico, se observaron qué regiones aumentaron su actividad a medida que la nota disminuye, se observó mayor actividad en regiones asociadas a la red de saliencia (la ínsula y la corteza prefrontal dorsomedial).

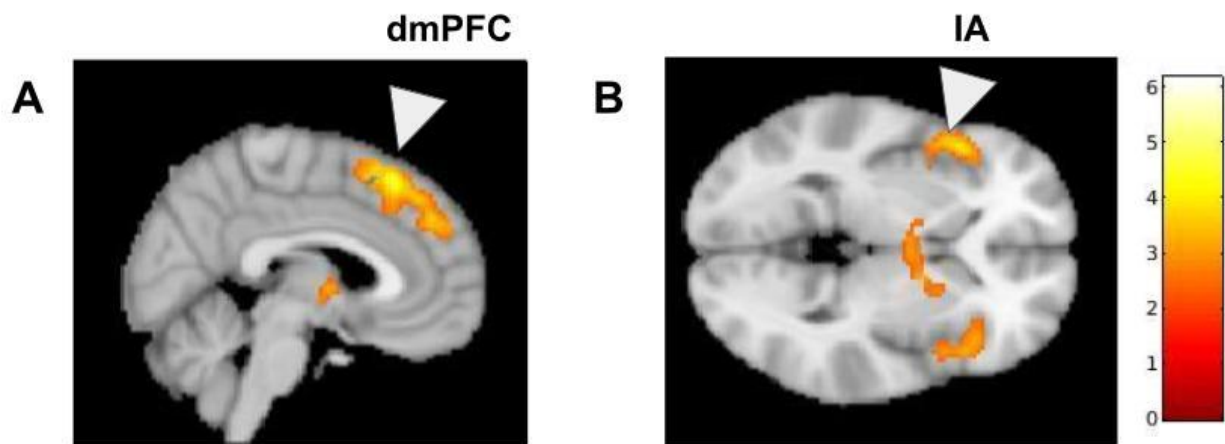


Figura 4. Regiones que aumentaron su activación a medida que la calificación disminuía. A) dmPFC: Corteza prefrontal dorsomedial **B) IA:** Ínsula Anterior. Se estableció un umbral de $p<0.05$ de cluster a nivel de todo el cerebro, para esto se estableció la exigencia conjunta de un $p<0.01$ a nivel de vóxel y un tamaño de cluster de 173 voxels continuos.

Discusión

En el marco de esta tesis, se examinó cómo varían las respuestas emocionales y neurales a medida que varía la valencia de la evaluación social. También, se analizó cómo variaban estas respuestas según distintos niveles de síntomas depresivos.

Se vió que a medida que aumentaba la nota, la intensidad reportada de las emociones positivas (alivio y felicidad) aumentó, y a medida que la nota disminuía, las intensidades reportadas de las emociones negativas (enojo, rechazo, vergüenza, tristeza, decepción, nerviosismo) aumentaron, como esperábamos. Esto nos indica que la tarea logra, en cierta

medida, que los participantes sientan que están siendo expuestos a una situación de evaluación social.

Se observó un efecto significativo de los síntomas depresivos en todas las emociones negativas consultadas a los/as participantes. A medida que aumentaron los síntomas depresivos, mayor fue la intensidad de las emociones negativas (enojo, rechazo, vergüenza, tristeza, decepción, nerviosismo) reportadas ante las calificaciones bajas. En el caso de las emociones positivas, se observó que a medida que aumentaban los síntomas depresivos, se reportó más alivio y más felicidad ante las notas altas.

Estos resultados emocionales, se corresponden con lo registrado en estudios previos, donde se vé que las personas con depresión reportan sentir más emociones negativas ante situaciones de evaluación social negativa que aquellas sin el trastorno (Dedovic et al., 2016; Silk et al., 2014; Yttredahl et al., 2018). La mayor intensidad de emociones positivas reportadas a medida que aumentan los síntomas depresivos para las notas 9y10 en el caso de la felicidad, y 7y8 y 9y10 en el caso del alivio, podría explicarse por que presentan anticipación negativa. Estos participantes no esperan recibir calificaciones altas, por lo que al recibirlas experimentan una mayor intensidad de estas emociones positivas. También para los participantes con síntomas depresivos, obtener una calificación baja implicaba experimentar emociones negativas más intensas, como el "nerviosismo" y el "rechazo". En consecuencia, resulta esperable que cuando reciben un estímulo de evaluación positiva, sientan estas emociones positivas de manera más pronunciada en comparación con aquellas personas que no experimentan esas emociones negativas de manera tan intensa.

Sobre los resultados imagenológicos, a medida que las calificaciones disminuían se observó un aumento en la activación de dos regiones específicas: la Ínsula anterior y la corteza prefrontal dorsomedial (dmPFC).

Tanto la ínsula como la dmPFC son componentes clave de la red de saliencia, implicada en detectar y procesar estímulos relevantes en el entorno (Uddin, 2016). La literatura respalda una mayor activación de la corteza prefrontal dorsomedial, en situaciones de evaluación social, tanto positiva como negativa (Rappaport, 2020).

La ínsula está asociada al procesamiento de estímulos emocionales relevantes (Yao et al., 2019). En la literatura, se la puede encontrar activándose ante la evaluación positiva y/o negativa, tanto en población adulta como adolescente (Dalgleish et al., 2017; Hsu et al., 2020).

El hecho de que en nuestro estudio la ínsula y la dmPFC se activan frente a las calificaciones negativas, sugiere que en el contexto de estas tareas son estas calificaciones las que se perciben como más salientes por los/as participantes.

Limitaciones

No se encontraron resultados significativos a la hora de analizar las activaciones cerebrales en función de los síntomas depresivos. A los efectos de concluir esta tesis de grado, nos propusimos realizar un solo tipo de análisis, que en este caso, fue el análisis paramétrico. En el equipo hemos discutido la posibilidad de hacer otro tipo de análisis. Por ejemplo, evaluar si hay un efecto significativo de los síntomas depresivos cuando se contrastan notas altas vs. notas bajas (en lugar de un análisis paramétrico). Otra posibilidad es apuntar a aumentar el tamaño de la muestra, con el fin de poder visualizar el efecto de los síntomas depresivos en la activación cerebral.

De igual manera, no se encontraron activaciones cerebrales significativas en función de que las evaluaciones fueran cada vez más positivas. Para este contraste se esperaban activaciones en regiones del circuito de recompensa como el estriado. Este es otro aspecto que habría que indagar más en posteriores análisis.

Todos/as los/as participantes se encontraban en un rango de edades de 18 a 30 años, además de que todos/as eran estudiantes o egresados/as de la Universidad. Por lo tanto, no se puede afirmar que los resultados de este estudio sean extrapolables a otras poblaciones. Además, los reportes emocionales, fueron autoreportados por los/as participantes una vez salían del escáner, por lo que los participantes debían recordar sus respuestas emocionales ante las distintas evaluaciones, y la capacidad de retener los estados emocionales puede variar entre los participantes.

Perspectivas a futuro

Esta tesis forma parte de un proyecto (I+D), cuyo objetivo es investigar las bases neurales de la depresión y la ansiedad. En el marco de este proyecto, hay otros aspectos del experimento que se están analizando al momento, como ser las activaciones cerebrales al momento de la toma de decisiones.

Por otra parte, ante la perspectiva de llevar adelante experimentos similares al presentado en este trabajo, sería bueno tener en cuenta aspectos, como por ejemplo la incorporación de una entrevista psicológica previo a las sesiones de fMRI. Esto permitiría el poder identificar si los participantes están cursando un episodio de depresión mayor.

Otro aspecto que discutimos en el equipo, fue la introducción de retroalimentación en forma de frases, junto con la calificación numérica. Esto podría contribuir a que la evaluación se perciba más cercana o personal para los/as participantes, logrando que las evaluaciones positivas se sientan una recompensa social. De esta manera, pensamos que se podría contribuir a que se observen activaciones significativas en regiones del circuito de recompensa ante las evaluaciones positivas.

Conclusiones

Los resultados presentados en este trabajo indican que la implementación de nuestra tarea interactiva, combinada con fMRI, es un medio efectivo para investigar la evaluación social. Se vislumbra la posibilidad de aplicar esta metodología en estudios centrados en poblaciones de interés en salud mental, especialmente aquellas que enfrentan desafíos en la interacción social, como es el caso de individuos con depresión y/o ansiedad social.

Bibliografía

- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Armony, J. L., Trejo-Martínez, D., & Hernández, D. (2012). Resonancia magnética funcional (RMf): principios y aplicaciones en neuropsicología y neurociencias cognitivas. *Neuropsicología Latinoamericana*, 4(2).
- Bandettini, P. A. (2009). What's new in neuroimaging methods?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1156(1), 260-293.
- BECK, A. T., WARD, C. H., MENDELSON, M., MOCK, J., & ERBAUGH, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*, 4, 561–571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., De Girolamo, G., ... & Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine*, 9(1), 1-16.
- Greer, T. L., & Joseph, J. K. (2019). Functional and Psychosocial Consequences of Major Depressive Disorder. *Cognitive Dimensions of Major Depressive Disorder*, 1.
- Dalgleish, T., Walsh, N. D., Mobbs, D., Schweizer, S., van Harmelen, A. L., Dunn, B., ... & Stretton, J. (2017). Social pain and social gain in the adolescent brain: A common neural circuitry underlying both positive and negative social evaluation. *Scientific reports*, 7(1), 42010.
- Dedovic, K., Slavich, G. M., Muscatell, K. A., Irwin, M. R., & Eisenberger, N. I. (2016). Dorsal anterior cingulate cortex responses to repeated social evaluative feedback in young women with and without a history of depression. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 10, 64.
- Fredman, L., Weissman, M. M., Leaf, P. J., & Bruce, M. L. (1988). Social functioning in community residents with depression and other psychiatric disorders: results of the

New Haven Epidemiologic Catchment Area Study. *Journal of Affective Disorders*, 15(2), 103-112.

Hirschfeld, R. M. A., Montgomery, S. A., Keller, M. B., Kasper, S., Schatzberg, A. F., Moller, H.-J., Healy, D., Baldwin, D., Humble, M., Versiani, M., & Bourgeois, M. (2000). Social Functioning in Depression: A Review. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61(4). <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0405>

Hsu, D. T., Sankar, A., Malik, M. A., Langenecker, S. A., Mickey, B. J., & Love, T. M. (2020). Common neural responses to romantic rejection and acceptance in healthy adults. *Social neuroscience*, 15(5), 571-583.

Ingraffia, Michelle, "An Examination of the Relationship Between Fear of Evaluation, Social Anxiety, and Depression" (2022). Tesis de Maestría 4950.

Jankowski, K. F., Batres, J., Scott, H., Smyda, G., Pfeifer, J. H., & Quevedo, K. (2018). Feeling left out: Depressed adolescents may atypically recruit emotional salience and regulation networks during social exclusion. *Social cognitive and affective neuroscience*, 13(8), 863-876.

Kupferberg, A., Bicks, L., & Hasler, G. (2016). Social functioning in major depressive disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 69, 313–332. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.002>

Logothetis, N. K. (2008). What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature*, 453(7197), 869-878. <https://doi.org/10.1038/nature06976>

Marshall, A. J., & Harper-Jaques, S. (2008). Depression and family relationships: Ideas for healing. *Journal of family nursing*, 14(1), 56-73.

Miret, M., Ayuso-Mateos, J. L., Sanchez-Moreno, J., & Vieta, E. (2013). Depressive disorders and suicide: epidemiology, risk factors, and burden. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2372-2374.

Papakostas, G. I., Petersen, T., Mahal, Y., Mischoulon, D., Nierenberg, A. A., & Fava, M. (2004). Quality of life assessments in major depressive disorder: a review of the literature. *General hospital psychiatry*, 26(1), 13-17.

Peirce, J. W., Gray, J. R., Simpson, S., MacAskill, M. R., Höchenberger, R., Sogo, H., Kastman, E., Lindeløv, J. (2019). PsychoPy2: experiments in behavior made easy. *Behavior Research Methods*. 10.3758/s13428-018-01193-y

Rappaport, B. I., & Barch, D. M. (2020). Brain responses to social feedback in internalizing disorders: A comprehensive review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 118, 784-808.

RStudio (2022.07.2+576). (2022). [R; Linux]. RStudio, PBC.

Seeley, W. W. (2019). The salience network: a neural system for perceiving and responding to homeostatic demands. *Journal of Neuroscience*, 39(50), 9878-9882.

Silk, J. S., Lee, K. H., Kerestes, R., Griffith, J. M., Dahl, R. E., & Ladouceur, C. D. (2017). "Loser" or "Popular"?: Neural response to social status words in adolescents with major depressive disorder. *Developmental cognitive neuroscience*, 28, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2017.09.005>

Silk J. S, Siegle GJ, Lee KH, Nelson EE, Stroud LR, Dahl RE (2014). Increased neural response to peer rejection associated with adolescent depression and pubertal development. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 9, 1798–1807.

Spijker, J., De Graaf, R., Bijl, R. V., Beekman, A. T. F., Ormel, J., & Nolen, W. A. (2004). Functional disability and depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatrica Scandinavica* <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.00335.x>

The MathWorks, Inc. (2018). MATLAB (Version 2018a). Natick, MA: The MathWorks, Inc.

Uddin, L. Q. (2016). *Salience network of the human brain*. Academic press.

WHO,. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. *Geneva: World Health Organization, 24*.

Yao, M., Lei, Y., Li, P., Ye, Q., Liu, Y., Li, X., & Peng, W. (2020). Shared sensitivity to physical pain and social evaluation. *The Journal of Pain, 21*(5-6), 677-688.

Yttredahl, A. A., McRobert, E., Sheler, B., Mickey, B. J., Love, T. M., Langenecker, S. A., ... & Hsu, D. T. (2018). Abnormal emotional and neural responses to romantic rejection and acceptance in depressed women. *Journal of Affective Disorders, 234*, 231-238.