



Escuela de Postgrado

Programa de Formación de Especialista en Medicina Nuclear

Minitesis:

Evaluación del patrón de perfusión cerebral con SPECT en pacientes con trastorno depresivo mayor. Correlación entre análisis visual, imágenes paramétricas 3D-SSP/NEUROSTAT y cuantificación regional porcentual. Asociación con puntajes de depresión y pruebas neuropsicológicas.

Fondecyt Regular 1160885

Autora: Dra. Jane Spuler Villarroel

Profesora Guía: Dra. Teresa Massardo Vega

Sección de Medicina Nuclear
Departamento de Medicina
Hospital Clínico Universidad de Chile

Colaboradores:

-Drs. Juan Carlos Quintana Fresno y Daniel Vicentini Harboe

Unidad Medicina Nuclear Departamento Radiología Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile

-Dr. Gabriel Castro Muñoz, residente Medicina Nuclear. Hospital Clínico Universidad De Chile

- Sr. Sebastián Corral Zavala PhD. Psicólogo Clínica Psiquiátrica Universitaria. Hospital Clínico Universidad De Chile

Santiago, Chile. Agosto 2018

INDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO	6
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	13
MATERIALES Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIÓN	41
REFERENCIAS de introducción y métodos - discusión	42
INDICE DE ANEXOS	46
ANEXO 1 Escala de HAM-D 21	47
ANEXO 2 Inventario de depresión de Beck	50
ANEXO 3 Esquema de uso de 3D-SSP/NEUROSTAT	53
ANEXO 4 Áreas de Brodmann y su función	55
ANEXO 5 Base de datos con puntajes de perfusión de Análisis Visual, 3D-SSP y porcentual regional utilizada.	68
ANEXO 6 Resumen de Ito H. et al (ref. 40 introducción). Radiofármacos cerebrales SPECT vs patrón oro flujo PET en controles normales	71
ANEXO 7 IMÁGENES DE CASOS REPRESENTATIVOS	74

AGRADECIMIENTOS

A los Tecnólogos Médicos de Medicina Nuclear de Hospital Clínico de la Universidad Chile, Sras. Rita Alay, Sonia Otárola, Pamela Padilla y Sr. Raúl Lastra, por su valioso apoyo en el procesamiento y reprocesamiento de las imágenes SPECT.

RESUMEN

Introducción

La actividad cerebral presente en las imágenes de SPECT con radiofármacos tecnecios como el etilen cisteína dímero (ECD) u oximas (HMPAO) representa el flujo al momento de inyección y de algunos minutos posteriores. La interpretación visual requiere entrenamiento, especialmente al comparar la evolución en el mismo paciente; el uso de *softwares* puede facilitar la evaluación individual y permite el análisis grupal y comparativo. Existen programas complejos que requieren modificar la morfología cerebral siguiendo un modelo predefinido estandarizado con plantillas normalizadas.

Objetivos

Nuestro objetivo principal fue evaluar la concordancia del análisis visual con otras metodologías independientes en la interpretación del SPECT de perfusión cerebral en trastorno depresivo mayor (TDM) y su relación con los puntajes clínicos de depresión. Los objetivos secundarios fueron:

- a) determinar la relación de la perfusión cerebral con diversas pruebas neuropsicológicas afectadas en TDM
- b) evaluar la relación entre la pruebas clínicas de depresión: heteroaplicada y autoaplicada.

Material y Método

En el contexto del proyecto Fondecyt regular 1160885, analizamos retrospectivamente 37 estudios SPECT de perfusión cerebral en reposo, de pacientes con diagnóstico de TDM, realizado por psiquiatra de acuerdo a criterios *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* DSM IV. Veintinueve de ellos corresponden a pacientes iniciales sin terapia específica y ocho a pacientes tratados, que no presentan

otras condiciones que afecten el flujo cerebral y poseen un amplio rango de puntaje de depresión Hamilton D 21 ítems heteroaplicado (HAM-D 21) y escala de *Beck Depression Inventory* autoaplicado (Beck) lo cual permite comparar su interpretación.

Para comparar la perfusión cerebral se efectuó evaluación visual de los cortes tomográficos SPECT por consenso de al menos dos observadores, en áreas reconocidamente afectadas en TDM con:

a) análisis paramétrico del *software* comercial 3D-SSP/NEUROSTAT (*Dr. Satoshi Minoshima*) que utiliza base de datos normales. Entrega información de aumento o disminución de la actividad regional, expresado en escala Z score, referido en forma global o respecto a estructuras específicas como tálamo, cerebelo y puente, lo que permite una comparación independiente.

b) cuantificación regional relativa porcentual después de realinear en la comisura blanca anterior –comisura blanca posterior. Ésta metodología permite contar con los datos para efectuar comparación posterior de grupos con datos cerebrales estandarizados mediante *Statistical Parametric Mapping* (SPM).

Adicionalmente, se evaluó la asociación de la perfusión cerebral con puntajes de HAM-D 21 y Beck, así como con algunas pruebas neuropsicológicas reconocidamente afectadas en esta condición (CANTAB, *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*).

Análisis. Se efectuaron correlaciones con *Pearson* o *Spearman* según la distribución de normalidad de los datos, considerando como significativa una $p < 0.05$. Se utilizó *software GraphPad Prism 7 for Windows*, Versión 7.03.

Resultados

Encontramos buena correlación principalmente entre el análisis visual con la cuantificación regional porcentual estandarizada en diversas áreas corticales implicadas en la depresión, especialmente a nivel frontal y orbitofrontal, y en menor grado con el análisis paramétrico 3D-SSP. Entre la evaluación paramétrica 3D-SSP y el porcentaje regional hubo menor número de áreas correlacionadas, con menor fuerza y significancia.

Respecto a la asociación de las pruebas neuropsicológicas de importancia en el TDM y la perfusión cerebral, la mejor correlación fácilmente interpretable clínicamente se encontró entre el reconocimiento de emociones y BA 46 derecha.

Como es de esperar, los puntajes de depresión HAM-D 21 y Beck tuvieron buena correlación entre ellos ($r:0.6044$; $p<0.0001$).

Conclusión

En TDM, nuestro análisis visual del SPECT de perfusión cerebral respecto al paramétrico 3D-SSP y al cuantitativo porcentual tuvieron una concordancia relativamente buena, lo que también se observó en relación a los puntajes clínicos. Esto nos permite interpretar más adecuadamente los estudios por la experiencia adquirida, especialmente si se reconocen las áreas específicas involucradas en la patología, lo que en general se debiera traducir en un mejor manejo clínico. Además observamos que en TDM varias tareas neuropsicológicas se asociaron con la perfusión cerebral, especialmente a nivel frontal, con las tres metodologías de análisis visual, paramétrico y cuantitativo. Los índices clínicos de TDM hetero y autoaplicado tuvieron buena correlación.

INTRODUCCIÓN

Esta minitesis tiene como objetivo principal evaluar la concordancia del análisis visual del SPECT cerebral, una modalidad disponible en nuestro medio, en la evaluación del trastorno depresivo mayor (TDM), con otras metodologías independientes para mejorar su interpretación. El reporte de estudios tomográficos cerebrales en pacientes aislados tiene dificultad especialmente para los observadores con poca experiencia o en centros no dedicados a neuropsiquiatría. Aprovechamos la instancia de contar con Proyecto de Investigación en desarrollo para interpretar en nuestro centro universitario en forma independiente los estudios SPECT cerebral y correlacionar varios tipos de análisis, en forma preliminar.

MARCO TEÓRICO

Generalidades

El TDM es una patología psiquiátrica severa y prevalente con incremento en su incidencia a nivel mundial, imponiendo una significativa carga a la familia, sociedad y a los sistemas de salud. La población más frecuentemente afectada son las mujeres de entre 20 y 45 años. En un reporte reciente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que 300 millones de personas sufrían de TDM en todo el mundo y que 800.000 morían anualmente por suicidio, siendo esta causa de muerte la segunda en población de 15-29 años de edad <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. En América, la depresión se eleva a 22,7 millones de personas; en nuestro país la conducta suicida parece ser mayor que las tasas internacionales¹. De acuerdo con los datos proporcionados en el 2010 por la *National Health Inquiry* (ENAS) la prevalencia de síntomas depresivos en la población mayor de 15 años es 17,2%; en su edad adulta, la población refiere haber sido diagnosticado como depresivo en 21,7%. Entre las enfermedades mentales, la depresión unipolar tiene un mayor impacto en términos de

"AVISA", un marcador que considera la enfermedad con una importancia relativa en la pérdida de años de vida sana (muerte prematura o incapacidades).

La complicación más grave en el TDM es el suicidio, las conductas e ideaciones suicida, la anhedonia, ansiedad y el comportamiento social disfuncional, que son muy variables. Por lo tanto, es de gran importancia identificar pacientes con riesgo de TDM en etapas tempranas de la enfermedad.

Existen varios instrumentos disponibles para medir y cuantificar clínicamente el grado de aquellos síntomas que son útiles principalmente para el diagnóstico inicial y el seguimiento, como la Escala de depresión de Hamilton (HAM-D), la más comúnmente utilizada en la práctica clínica, así como otros incluyen la autoevaluación. Se han empleado diversas terapias para esta condición, sin embargo, del 20 al 30% de los pacientes no responden a los medicamentos estándar apropiados, siendo los regímenes más frecuentemente utilizados aquellos que emplean un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) ².

TDM

El TDM se asocia con un riesgo significativamente mayor de muerte prematura, no sólo por el alto riesgo de suicidio, sino también debido a la existencia de una amplia gama de trastornos físicos ^{3,4}. En este sentido, el TDM ha sido inequívocamente asociado con el trastorno vascular que afecta a diferentes territorios. Está bien establecido que el TDM es un importante factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular (ECV) ^{5,6}. Los sujetos con depresión son más propensos a desarrollar ECV y tienen una tasa de mortalidad más alta que la población general ⁷. Por el contrario, en pacientes con ECV existente, la depresión parece ser un marcador de peor pronóstico ⁸.

Con respecto al territorio cerebrovascular, existe una fuerte evidencia de que la depresión puede constituir un factor de riesgo para otras complicaciones como accidente cerebrovascular^{9,10} y los pacientes con enfermedad neurovascular tienen un mayor riesgo de depresión¹¹. Además, la enfermedad vascular influye en el desarrollo de los síntomas y el curso del TDM¹². Existe cierta evidencia con resonancia magnética funcional (RMf) que sugiere que los pacientes depresivos exhiben trastornos en el flujo sanguíneo cerebral regional (rCBF) y la disfunción en las estructuras cerebrales corticales y subcorticales¹³.

Con respecto a las áreas cerebrales específicas, el área de Brodmann 25 correspondiente a la región cingulada subgenual, así como a la corteza orbitofrontal y las estructuras límbicas están relacionadas con las emociones negativas, incluyendo el núcleo accumbens y la amígdala. (Ver anexo 4 de áreas de Brodmann con funciones específicas)

Anormalidades del flujo de sangre cerebral. Neuroimágenes en TDM

En los últimos 20 años, el rápido desarrollo de las técnicas de neuroimagen funcional y estructural ha proporcionado información importante con respecto a los correlatos neurales del TDM. Las neuro-imágenes han contribuido definitivamente a una mejor comprensión de la etiopatogenia del TDM, convirtiéndose en una herramienta objetiva de diagnóstico, tratamiento y valor pronóstico¹⁴.

La tomografía de emisión de fotón único (SPECT), tomografía de emisión de positrones (PET) y la RMf son capaces de cuantificar el rCBF y el metabolismo, aunque los resultados varían según las técnicas, tamaño de muestra, subtipos de trastornos del estado de ánimo, medicamentos específicos y severidad de la enfermedad¹⁵⁻¹⁷.

Las imágenes SPECT son una técnica bien establecida, relativamente económica, segura y que usa dosis bajas de radiación para el paciente; actualmente se emplean

dos radiofármacos capaces de evaluar rCBF, una oxima (HMPAO) y un dímero de etilen-cisteína (ECD) marcados con 99m-tecnecio; ambos compuestos son altamente lipofílicos, capaces de cruzar la barrera hemato-encefálica y al integrarse a la célula se vuelven hidrofílicos, representando el flujo cerebral al momento de la inyección.

Mecanismos que controlan el flujo sanguíneo cerebral

El cerebro es extremadamente sensible a la disminución del suministro de sangre, ya que representa el 2% de la masa corporal pero consume el 20% de la energía corporal. Debido a la limitada capacidad para almacenar energía, el cerebro depende en gran medida del suministro de oxígeno y glucosa del flujo sanguíneo. En consecuencia, una función cerebrovascular preservada se caracteriza por su capacidad para adaptarse instantáneamente a las necesidades neuronales y metabólicas ¹⁸. La regulación del flujo sanguíneo cerebral comprende varios mecanismos complejos diseñados para asegurar que las regiones cerebrales activas reciban la cantidad adecuada de sangre. Las funciones neurocognitivas y la integridad cerebral dependen críticamente del control apropiado del flujo sanguíneo dentro de la circulación cerebral.

Anormalidades en la perfusión cerebral y el metabolismo en TDM

Varios estudios han demostrado reducción significativa del flujo sanguíneo cerebral regional y del metabolismo en las regiones frontal, parietal y temporal de pacientes con TDM ¹⁹⁻²¹.

En pacientes depresivos, la corteza prefrontal subgenual presenta una disminución del rCBF y del metabolismo de la glucosa como un hallazgo importante. Se han observado reducciones volumétricas del cerebro en TDM, particularmente en el hipocampo y las estructuras adyacentes. El metabolismo de la glucosa cerebral está inversamente relacionado con la gravedad de la depresión ^{17,22}. Por otro lado, el rCBF evaluado por SPECT está correlacionado con la puntuación HAM-D y también con la hipofrontalidad

que está relacionada con los síntomas negativos ^{23,24}. Los TDM que responden terapia tienen una disminución significativa del metabolismo de la glucosa en las regiones orbitofrontal y ventrolateral en comparación con los que no responden, lo que implica circuitos subcorticales relacionados con ISRS. Una disminución significativa de rCBF en la corteza prefrontal inferior derecha y en las cortezas cinguladas anteriores ha sido descrito en pacientes con TDM bajo tratamiento en comparación con controles sanos con una nueva técnica de RMf ²⁵.

También hay evidencia de que una diferencia regional en la mejoría del rCBF con el tratamiento precoz en una media de 6 semanas y después de 2 años de remisión usando estudios SPECT con tecnecios ²⁶.

En el TDM, varios estudios han empleado SPECT con diversos radiofármacos principalmente para evaluar la respuesta antidepresiva ²⁶⁻²⁹ y actualmente también se utiliza como una herramienta diagnóstica complementaria.

El PET FDG y la RMf en TDM unipolar se compararon en un metaanálisis ³⁰ de varios estudios que evalúan los efectos de diversos tratamientos antidepresivos exitosos, incluida la intervención farmacológica, la electroestimulación y la terapia cognitiva conductual.

Los cambios en la activación de la amígdala cuando se procesan las expresiones de las caras negativas pueden ser un indicador útil para la mejoría del control fronto-límbico como un marcador de respuesta clínica ³¹.

En TDM, la RMf parece ser capaz de predecir la respuesta de la terapia usando activación cerebral morfométrica; los pacientes que remiten tienen volúmenes de hipocampo de pretratamiento más grandes en comparación con aquellos que no remiten. Se realizó una observación similar para la corteza cingulada anterior ³². Una corteza cingulada posterior significativamente más delgada se observó en pacientes con TDM no remitentes en comparación con remitentes, y también una disminución

significativa de la perfusión en los lóbulos frontales y de la corteza cingulada anterior en los no remitentes con respecto a los controles sanos al inicio del estudio ^{33,34}.

Existe evidencia de un aumento de rCBF en el cíngulo anterior y en la corteza medial prefrontal cuando se usa ISRS o amesergida. Las personas que responden y las que no responden a la terapia conductual cognitiva versus farmacoterapia antidepresiva y estimulación cerebral profunda también podrían diferenciarse usando la perfusión cerebral SPECT o el metabolismo de la glucosa con PET ^{27,35,36}.

Vasic et al. ³⁷ investigaron estos puntos en pacientes con TMD utilizando RMf, en comparación con los controles. Los principales hallazgos de su estudio fueron:

- a) disminución del rCBF en el cíngulo anterior subgenual y las áreas parahipocámpicas bilaterales y aumento en regiones frontoparietal y estriatal,
- b) reducción en el volumen de materia gris en regiones temporales y frontales
- c) cambios de rCBF solo se correlacionaron con expresiones individuales de la gravedad de los síntomas y no se observaron asociaciones significativas entre el rCBF y la duración de la enfermedad o el número de episodios.

Por otro lado, la disminución del rCBF en la corteza límbica y prefrontal mediante imágenes SPECT ha sido reportada como una herramienta útil para predecir el riesgo de suicidio en sujetos con depresión o enfermedad resistente al tratamiento ³⁸.

Interpretación del SPECT cerebral y reproducibilidad

La interpretación visual de un SPECT de perfusión cerebral aislado puede ser compleja especialmente en casos de hipo o hiperperfusiones leves y si no se cuenta o se desconoce el patrón de distribución regional normal. La perfusión cerebral cambia según la edad y se estabiliza en los niños mayores respecto a los adultos con cambios de disminución global en la edad mayor asociado a atrofia cerebral. Es bien conocido que el flujo cerebral y la perfusión son relativamente paralelos ³⁹ salvo en casos de

perfusión de lujo en zonas de penumbra en accidentes cerebrovasculares recientes. La comparación con bases de datos debe considerar el grupo de edad, el tipo de fármaco y la condición de reposo, luz, silencio y diversas activaciones así como drogas de abuso o medicamentos con efecto en el sistema nervioso central, ej. sedantes u otros. El uso de bases de datos para comparación paramétrica es una buena alternativa, las hay comerciales pero estas son de alto costo. Se requiere buen control de calidad de la marcación del radiofármaco, una buena adquisición con suficiente cantidad de cuentas, sin movimiento y adecuada reorientación posterior. El procesamiento requiere corrección de atenuación de partes blandas y adecuada selección de filtros. Los diversos radiofármacos SPECT para medición de flujo cerebral absoluto tales como ECD y HMPAO con ^{99m}Tc y iodoanfetamina (IMP) marcado con ^{123}I odo no son directamente comparables al agua marcada con ^{15}O a través de PET ⁴⁰ (Ver **Anexo 6**); por ejemplo, con todos los radiotrazadores la actividad cerebelosa es la más alta, la actividad parietal y frontal son mayores que la temporal, la de menor perfusión es el giro parahipocampal; el tálamo y putamen aparecen algo más perfundidos con HMPAO; esto se explica por los distintos mecanismo de fijación. El HMPA se retiene por interacción del complejo lipofílico con glutatión en el tejido cerebral y el ECD por transformación metabólica en sus productos ácidos por el sistema enzimático ⁴⁰. Existe bastante variabilidad en la interpretación visual de SPECT cerebral por ejemplo en Enfermedad de Alzheimer (EA) ⁴¹. Se han efectuado trabajos comparando la interpretación visual de posible EA clínica con FDG usando proyección de superficie estereotáctica en 3 dimensiones o 3D-SSP, el método de Satohi Minoshima ⁴². La 3D-SSP también se ha estudiado con SPECT- ECD en esa patología lo que mejoró la especificidad en varios observadores con distinto grado de experiencia aunque no la sensibilidad ⁴³. No hemos encontrado información similar a la presentada en este trabajo en depresión.

Preguntas de investigación

¿Es comparable el análisis visual de los estudios SPECT de perfusión cerebral en el trastorno depresivo mayor (TDM) con los análisis de diversos *softwares*?

¿Se correlaciona el resultado del SPECT cerebral con los puntajes clínicos de depresión?

Hipótesis

La interpretación visual del SPECT de perfusión cerebral presenta buena correlación con la perfusión relativa porcentual estandarizada y con el análisis paramétrico 3D-SSP, y ellas con los puntajes clínicos de depresión.

Objetivo principal

Evaluar la concordancia del análisis visual con otras metodologías relativamente independientes del observador en la interpretación del SPECT cerebral en el de trastorno depresivo mayor (TDM) y su relación con los puntajes clínicos de depresión.

Objetivos secundarios

Determinar la relación de la perfusión cerebral con diversas pruebas neuropsicológicas afectadas en TDM.

Evaluar la relación entre la pruebas clínicas de depresión: heteroaplicada y autoaplicada.

Adicionalmente, analizar la asociación existente entre parámetros demográficos y metabólicos con la perfusión cerebral y pruebas neuropsicológicas en el TDM.

MATERIAL Y METODO

Evaluamos retrospectivamente 37 estudios de SPECT de perfusión cerebral en reposo (29 pacientes basales y 8 controles, 21 mujeres y 8 hombres), de pacientes con criterios de TDM de acuerdo al DSM-IV ¹ sin terapia antidepresiva específica, con HAM-D 21 igual o mayor a 15, sin otras condiciones que afecten la perfusión cerebral (drogas de abuso, accidente cerebrovascular, epilepsia y enfermedades crónicas). Se excluyeron pacientes embarazadas, mayores de 60 y menores de 18 años, patología funcional tiroidea conocida y pacientes con inicio depresión después de los 60 años.

A todos los pacientes se les realizó como estudio basal SPECT de perfusión cerebral con ^{99m}Tc – ECD en reposo, test de depresión HAM-D usando 21 ítems (HAM-D 21), Beck autoaplicado, perfil lipídico y glicemia, y pruebas neuropsicológicas con batería CANTAB®. En 8 pacientes se realizó control posterior a 3 meses de terapia con ISRS, en las mismas condiciones.

El HAM-D o *Hamilton Rating Scale for Depression* ² es una prueba ampliamente validada y usada para evaluación del TDM; es una escala heteroaplicada, diseñada para medir la gravedad de la depresión ³ y una de las más empleadas para monitorizar la evolución de los síntomas en la práctica clínica y en la investigación. Existen otros test autoaplicados que se utilizan para pesquisa general, como el Inventario de Depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*, BDI) ⁴ consistente en una escala de autoevaluación que valora fundamentalmente los síntomas clínicos de melancolía y los pensamientos intrusivos presentes en la depresión (**ver Anexos 1 y 2**). Se considerarán respondedores en este proyecto aquellos cuyo HAM-D21 disminuye más de un 50% del puntaje inicial y remitores aquellos con HAM-D21 menor o igual a 5, de acuerdo a criterios aceptados.

El SPECT de perfusión cerebral se realizó con ^{99m}Tc - etilencisteína dimero (ECD), radiofármaco lipofílico que atraviesa la barrera hematoencefálica y que en la neurona es transformado por acción enzimática en hidrofílico, representando el flujo cerebral al momento de la inyección en condición de reposo o con activación de diversa índole. El radiotrazador se administró vía endovenosa, con actividad máxima promedio de 946 MBq, en una habitación tranquila, sin estímulos externos. La imagen se adquirió 60 minutos posteriores a la inyección, en gammacámara *Siemens Ecam*, con 2 cabezales, en 90° (con colimador de baja energía y alta resolución, 64 *steps* y matrix 128 x 128). El control de calidad de la marcación del kit de ECD *in situ* demostró que hubo menos de 10% de ^{99m}Tc libre en todos los casos.

El procesamiento de la imagen incluye corrección automático de movimiento (si es necesario) antes de la retroproyección filtrada. Se realizó corrección de atenuación usando método de Chang ⁵ por coeficiente de atenuación del agua que logra corregir los fotones que disminuyen su energía más centrales, asumiendo que los tejidos existentes equivalen a la densidad del agua, considerando un mapa uniforme con un coeficiente de atenuación de 0.1 cm^{-1} (para hueso y tejido cerebral); lo cual no es real, pero es el método más habitual de superar el problema cuando no se cuenta con equipo híbrido para corregir en base a mapa de atenuación por tomografía computada. Los SPECT se realinean en la comisura blanca anterior –comisura blanca posterior.

Éste es un estudio de comparación de técnicas de análisis de SPECT cerebral, en el cual se correlacionaron tres tipos de técnicas para interpretación: visual, paramétrico con *software* 3D-SSP/Neurostat y de cuantificación regional relativa porcentual.

La evaluación se efectuó en conjunto por consenso de al menos dos observadores, y en casos de discordancia por un tercer observador, de la siguiente manera:

1. ANÁLISIS VISUAL: cortes con escala de colores predefinida (*Software Syngo VE31E*) en cortes sagitales evaluando perfusión parietal y frontal, específicamente corteza cingulada anterior (subgenual, pregenual y porción dorsal) y en los cortes coronales a nivel prefrontal, analizando segmentos dorsolateral y ventrolateral bilateral así como los orbitofrontales y temporales, asignándoles puntaje del 0 al 4, siendo 0 perfusión normal y 4 severamente disminuida. **Ver Figuras 1-3, Anexo 5a**

Figura 1. Cortes axiales, sagitales y coronales.

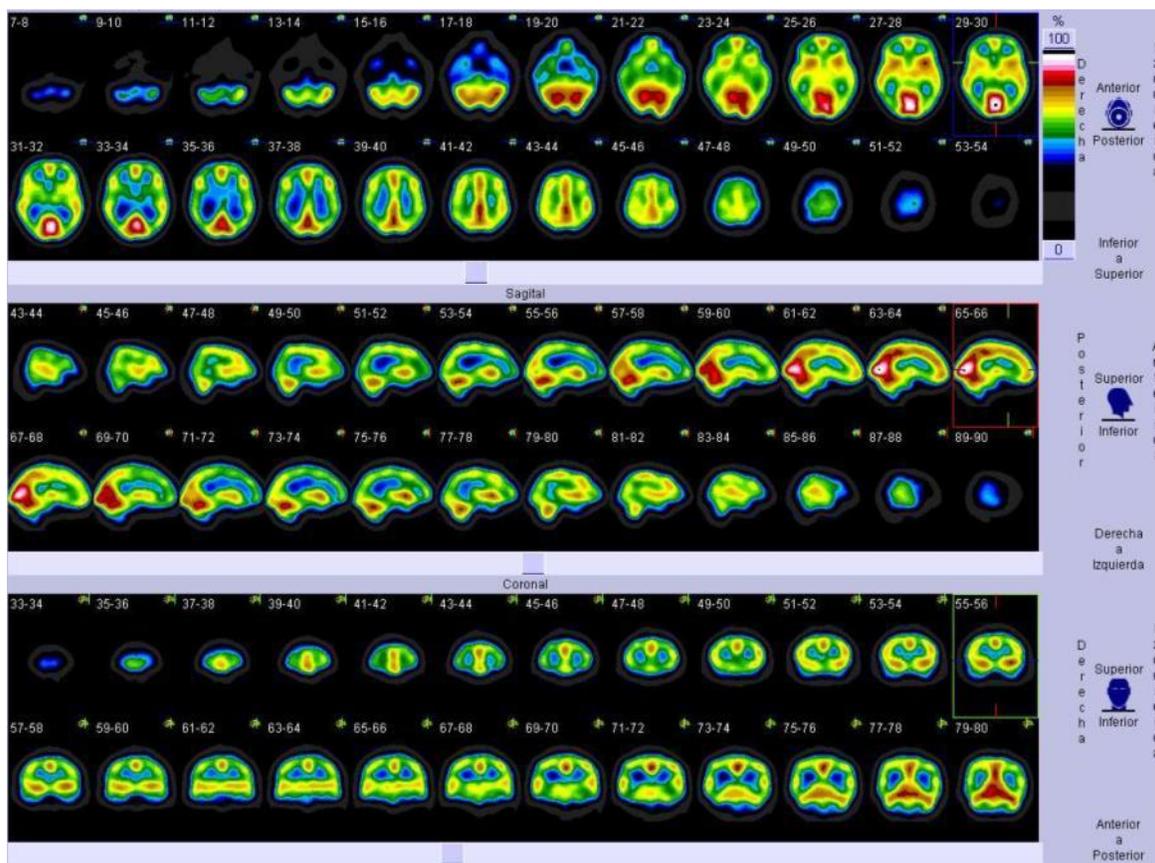


Figura 2. Al centro corte sagital, con flechas indicando porciones de la corteza cingulada anterior evaluadas.

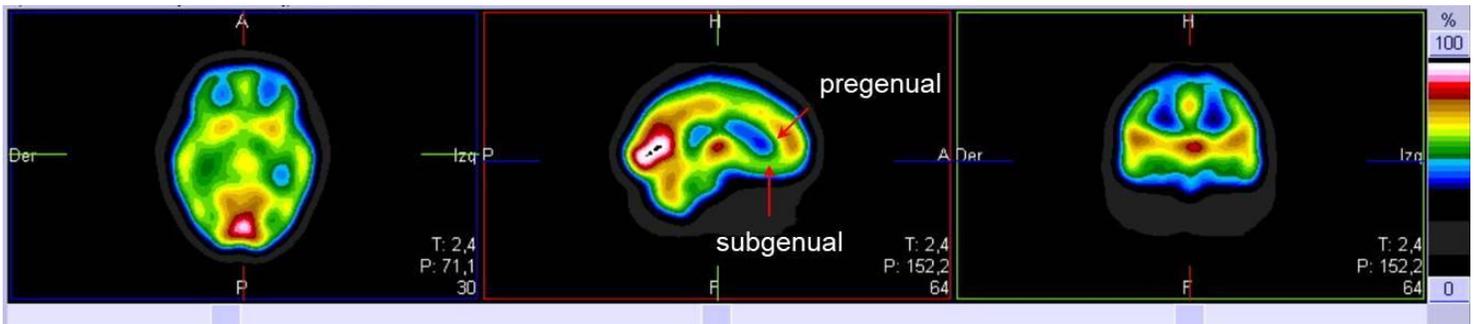
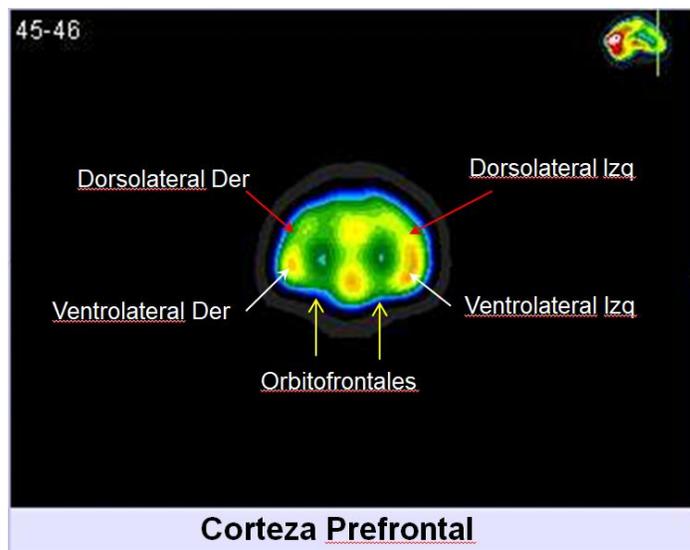


Figura 3. Corte coronal a nivel de corteza prefrontal



2. ANÁLISIS PARAMÉTRICO CON SOFTWARE 3D-SSP/NEUROSTAT (Profesor Satoshi Minoshima, MD, PhD) disponible en la Web para descarga gratuita (<https://neurostat.neuro.utah.edu/>). Se obtienen imágenes tridimensionales de superficie de áreas con reducción/aumento significativo de perfusión en forma de mapas de puntuación Z (el número de desviaciones estándar de la media de un grupo de sujetos normales). Permite comparar un paciente individual con una base de datos de adultos, eligiendo radiofármaco, equipo, grupo de edad y sexo; , aunque no entrega diagnóstico y su interpretación debe basarse en patrones establecidos para distintas patologías.

Una forma de presentación habitual son 5 filas (la superior con la perfusión original y luego normalizadas a corteza global, tálamo, cerebelo y puente) y 8 columnas (en vistas lateral derecha, lateral izquierda, superior, inferior, anterior y posterior, mesial derecho y mesial izquierdo).

El Z score se expresa en escala de colores semicuantitativa basado en Z score de 1 a 7 el aumento o disminución en relación a base de datos, donde 0 corresponde a sin alteración y 7 muy alterado. Algunos autores consideran >2 como anormal.

Para la evaluación de la minitesis se asignó puntaje del 0 al 4 con signo + (aumento)/ - (disminución) según corresponda, especialmente en relación a perfusión global (2° fila), a nivel del cíngulo anterior (giro subgenuo, pregenuo y cíngulo anterior dorsal) observados en imágenes mesiales y perfusión a nivel frontal, temporal y parietal.

Evaluamos principalmente imágenes de mapa de disminución. **Figuras 4, 5, Anexo 5b.**

Puntuación asignada: “0” escala de color entre Z score 0 y 2

“1” Z score entre 2 y 3

“2” a Z score entre 3 y 5

“3” puntos al Z score entre 5 y 6

“4” a Z score 7 (**Figura 2**, flecha).

Figura 4. Caso D14 basal, ECD, mapa de disminución. Flecha roja: subgenual. Flecha verde: pregenual

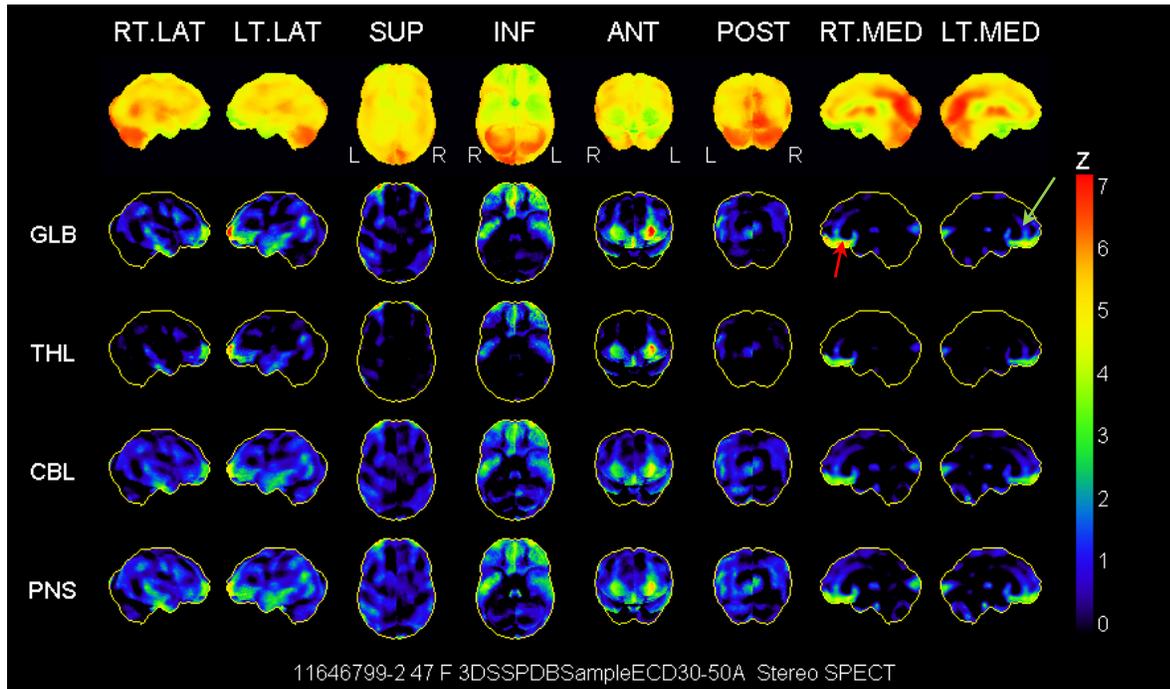
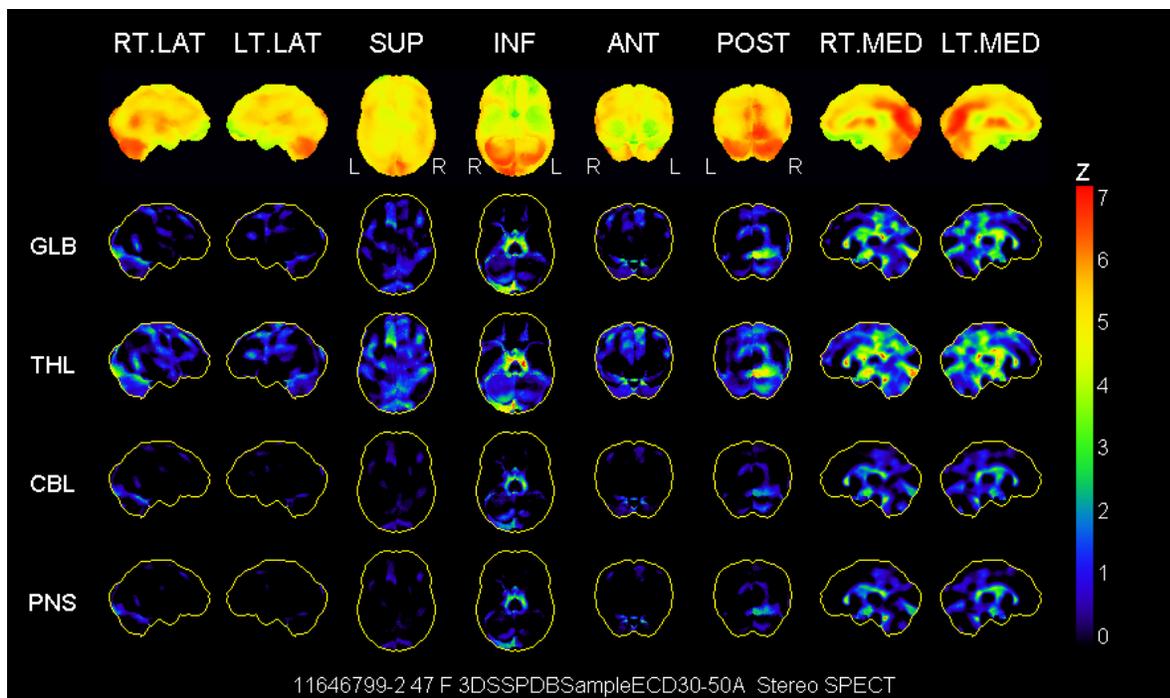


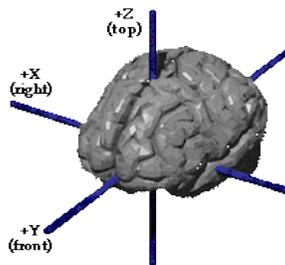
Figura 5. D14 basal, ECD, mapa de aumento



3. CUANTIFICACIÓN REGIONAL RELATIVA PORCENTUAL ESTANDAR

NORMALIZADA. Después de la conversión del formato DICOM a formato de análisis, el estudio de cada paciente fue co-registrado con la plantilla SPECT proporcionada por Neurostat para eventual posterior análisis con *Statistical Parametric Mapping* (SPM) datos que no son presentados en esta tesis. Usando el módulo descrito las imágenes se normalizaron estereotácticamente a un espacio estándar definido por el Consorcio Internacional de Mapeo Cerebral, que se aproxima al del espacio descrito en el atlas de Talairach y Tournoux, 1988. Después de esto, las imágenes se suavizaron con un núcleo gaussiano isotrópico de 20 mm FWHM en preparación para el análisis estadístico. Utilizando un guión interno escrito en IDL (Lenguaje interactivo de datos, Exelis Visual Information Solutions, Boulder, CO), las salidas de imagen (en formato Analyze) se convirtieron en coordenadas de Talairach en modo lista. El *software* Talairach Daemon (www.talairach.org/daemon.html) se empleó para obtener las etiquetas anatómicas y las ubicaciones de las áreas de Brodmann (BA) fuera de las coordenadas de Talairach. Los datos obtenidos entonces se expresan como en porcentaje respecto al máximo del cerebro. Esta parte del trabajo fue efectuada en forma independiente por los colaboradores de Unidad Medicina Nuclear Departamento Radiología Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile.

Figura 6. Coordenadas de Tailarach. <http://www.talairach.org/daemon.html>



PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

Consistieron en una batería de tareas (CANTAB, *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*, <http://www.cambridgecognition.com/cantab>), que evalúan entre otras la función ejecutiva, reconocimiento emocional, memoria, atención y velocidad psicomotora, valorando las principales tareas involucradas en la depresión. Fueron realizadas en un ordenador portátil con pantalla táctil (Ipad de alta resolución dedicado sólo al proyecto), bajo la supervisión de psicólogo.

Las pruebas utilizadas fueron las siguientes:

1. *Attention Switching Task (AST)*. Cambio de tarea. Es una función ejecutiva que implica la capacidad de cambiar inconscientemente la atención entre una tarea y otra.

ASTLSWMD AST *Reaction latency (median - switching blocks)*
ASTLCMD AST *Reaction latency (median - congruent)*

2. *Emotion Recognition Task (ERT)*. Tareas de reconocimiento de emociones, capacidad de reconocer emociones básicas (Felicidad, tristeza, miedo, enojo, sorpresa, disgusto)

ERTOMDRT ERT *Overall Median Reaction Time*
ERTTH ERT *Total Hits*
ERTUHRH ERT *Unbiased Hit Rate Happiness*
ERTUHRS ERT *Unbiased Hit Rate Sadness*
ERTUHRF ERT *Unbiased Hit Rate Fear*
ERTUHRA ERT *Unbiased Hit Rate Anger*
ERTUHRSU ERT *Unbiased Hit Rate Surprise*
ERTUHRD ERT *Unbiased Hit Rate Disgust*

3. *One Touch Stockings of Cambridge (OTS)*. Es una función ejecutiva. Esta tarea se deriva de la prueba de la Torre de Londres y evalúa la planificación visual, el razonamiento y la impulsividad.

OTSPSFC OTS *Problems solved on first choice*

4. *Paired Associates Learning (PAL)*. Aprendizaje de pares asociados. En esta tarea, los participantes aprenden las ubicaciones de forma progresiva de un número creciente de estímulos abstractos.

PALTEA PAL *Total errors (adjusted)*
PALFAMS PAL *First attempt memory score*

5. *Rapid Visual Information Processing (RVP)* Rápido procesamiento de información visual. Evalúa la atención sostenida, la detección de señales y la impulsividad.

RVPA RVP A' mide que tan bueno es el sujeto para detectar secuencias

6. *Spatial Span (SSP)* Espacio Espacial. Tarea que evalúa la capacidad de memoria de trabajo visoespacial.

SSPFSL SSP *Forward Span Length*
SSPRSL SSP *Reverse Span Length*

7. *Spatial Working Memory (SWM)* Memoria de trabajo espacial. Tarea de búsqueda auto ordenada. Evalúa la memoria de trabajo y el uso de la estrategia.

SWMBE SWM *Between errors*
SWMS SWM *Strategy (6-8 boxes)*
SWMBE4 SWM *Between errors 4 boxes*
SWMBE6 SWM *Between errors 6 boxes*
SWMBE8 SWM *Between errors 8 boxes*

8. *Verbal Recognition Memory (VRM)*. Evalúa la memoria verbal y el nuevo aprendizaje.

VRMFRDS VRM *Free Recall*
VRMIRTC VRM *Immediate*
VRMDRTC VRM *Delayed*

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron analizados usando el *software* GraphPad Prism 7 for Windows, Versión 7.03

Se efectuaron correlaciones, según la distribución de normalidad de los datos evaluados (análisis de perfusión cerebral, puntajes clínicos de depresión, pruebas neuropsicológicas, parámetros metabólicos y demográficos) mediante prueba *D'Agostino & Pearson normality*, con *r* de *Pearson* si la distribución es normal o *Spearman* si no lo es.

En los estudios que contaban con controles, para determinar si existían diferencias significativas con respecto a basales, se utilizó la prueba de *t* pareado en aquellos con distribución normal y prueba de Wilcoxon para aquellos con distribución no normal.

Se consideraron como estadísticamente significativas todas las pruebas con valor de $p < 0.05$.

Perfusión regional. Las zonas evaluadas en el análisis visual y el Neurostat se correlacionaron con las respectivas áreas de Brodmann o con sus áreas inmediatamente adyacentes en caso de corresponder a áreas pequeñas. Ver **Anexo 4** (Ejemplos: corteza orbitofrontal con BA 10, subgenual con BA 25 y corteza prefrontal dorsolateral con BA 9/46). En 33 de los 37 estudios se contó con procesamiento de cuantitativo porcentual estandarizado.

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado de acuerdo a Comité de Ética Científico de la Institución y se mantiene el anonimato de los datos sensibles de los pacientes.

RESULTADOS

Características de los pacientes con TDM

Se analizaron un total de 37 exámenes (29 basales y 8 controles); 72% de los pacientes fueron mujeres, 35 % tenía hábito tabáquico. Las medianas y rangos de los principales parámetros demográficos, metabólicos y puntajes de depresión de los 37 casos se encuentran en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Principales parámetros evaluados

Parámetros	Mediana	Rango
Edad (años)	33	22 - 52
Escolaridad (años)*	16	12 - 21
HAM – D 21	21	3 - 30
Beck	27	1 - 47
Índice de masa corporal (Kg/m ²)	27.7	18.4 - 48.8
Glicemia (mg/dl)*	83	72 - 101
Colesterol Total (mg/dl)	178	109 - 252
LDL (mg/dl)*	97	62 - 156
HDL (mg/dl)	55	23 - 89
Triglicéridos(mg/dl)*	117	43 - 269

(*): datos no paramétricos

Todos los pacientes incluidos obtuvieron puntaje HAM-D 21 inicial mayor o igual a 17; después del estudio basal, 8 de los pacientes recibieron terapia con IRSS estándar durante 3 meses y fueron controlados en forma similar, con imágenes de perfusión y HAM-D 21 algunos alcanzaron valores de HAM-D 21 menor a 5.

Correlaciones entre Análisis Visual y Cuantificación regional porcentual

Se encontró buena correlación entre el análisis visual y la perfusión regional porcentual SPM en la evaluación de las cortezas frontales y parietales, así como las diferentes zonas de la corteza prefrontal implicadas en la depresión con las áreas de Brodmann correspondientes o inmediatamente adyacentes, si se trata de áreas pequeñas difíciles de diferenciar sólo con análisis visual.

Las mejores correlaciones encontradas entre el análisis de perfusión cerebral visual y regional porcentual fueron a nivel frontal derecho ($r:0.5976$; $p=0.0003$) y orbitofrontal derecho con BA11 derecha ($r:0.6024$; $p=0.0003$). Ver gráficos en **Figura 3**.

Figura 3. Principales correlaciones entre análisis visual y cuantificación regional porcentual de perfusión cerebral en TDM

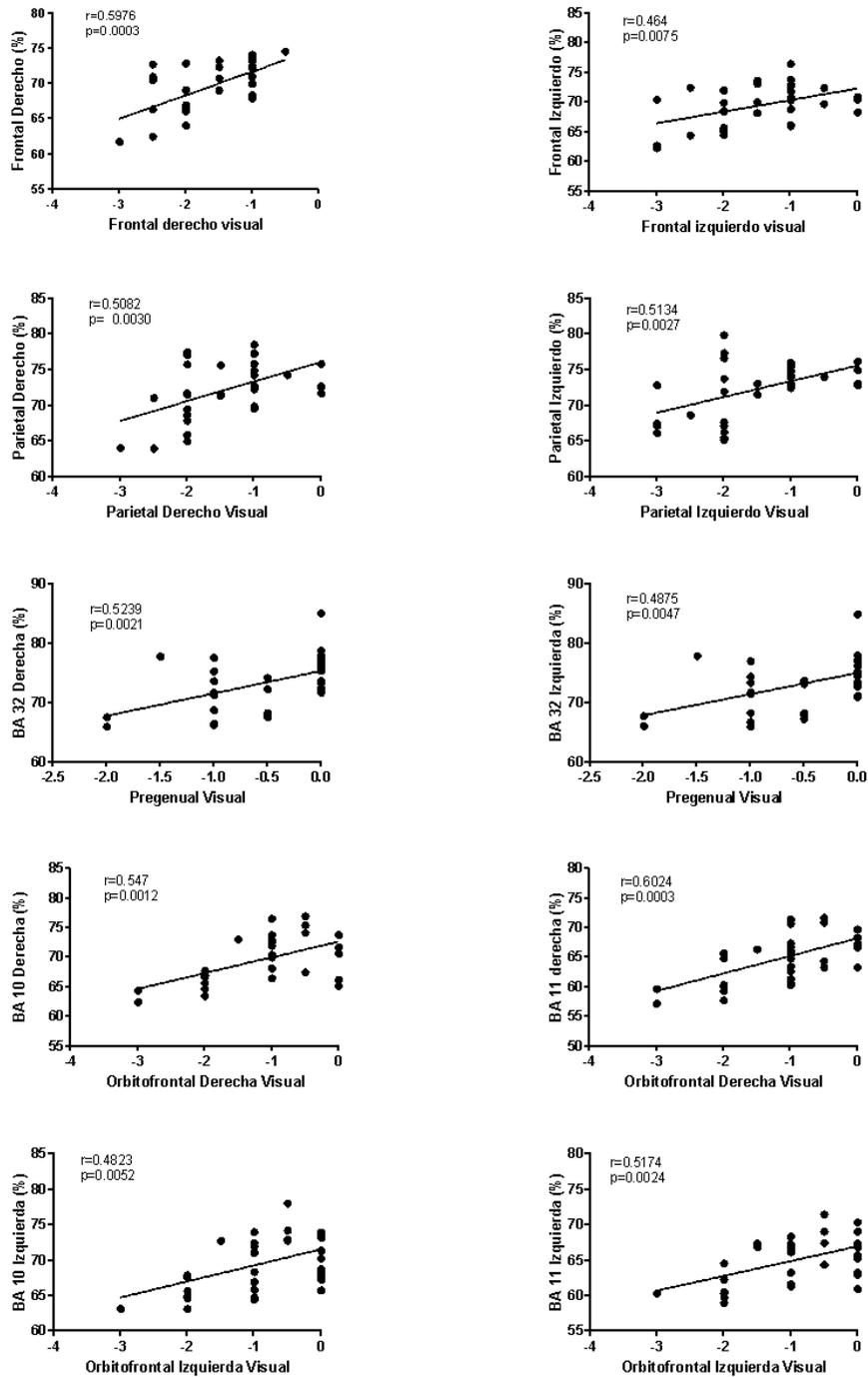
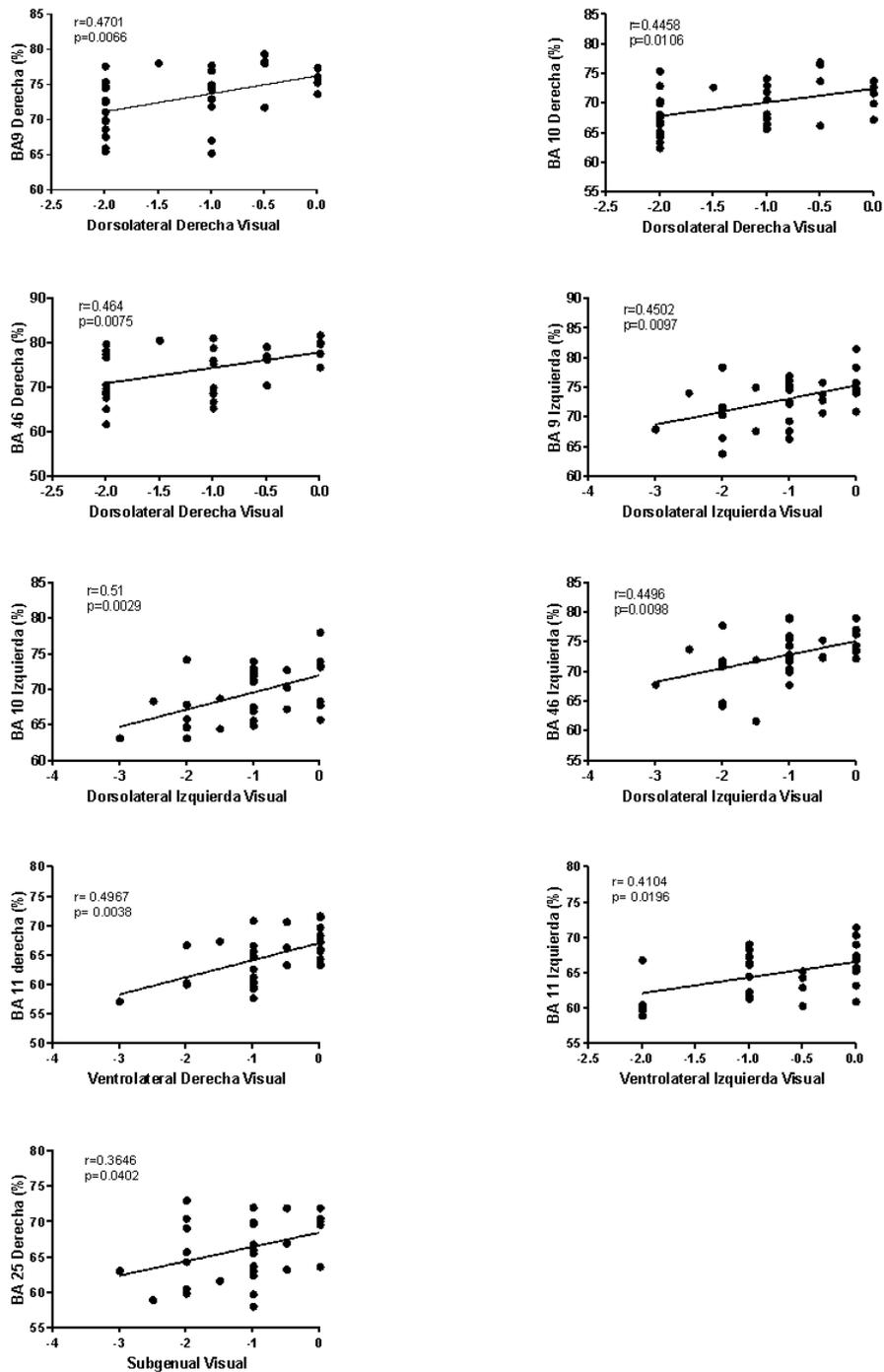


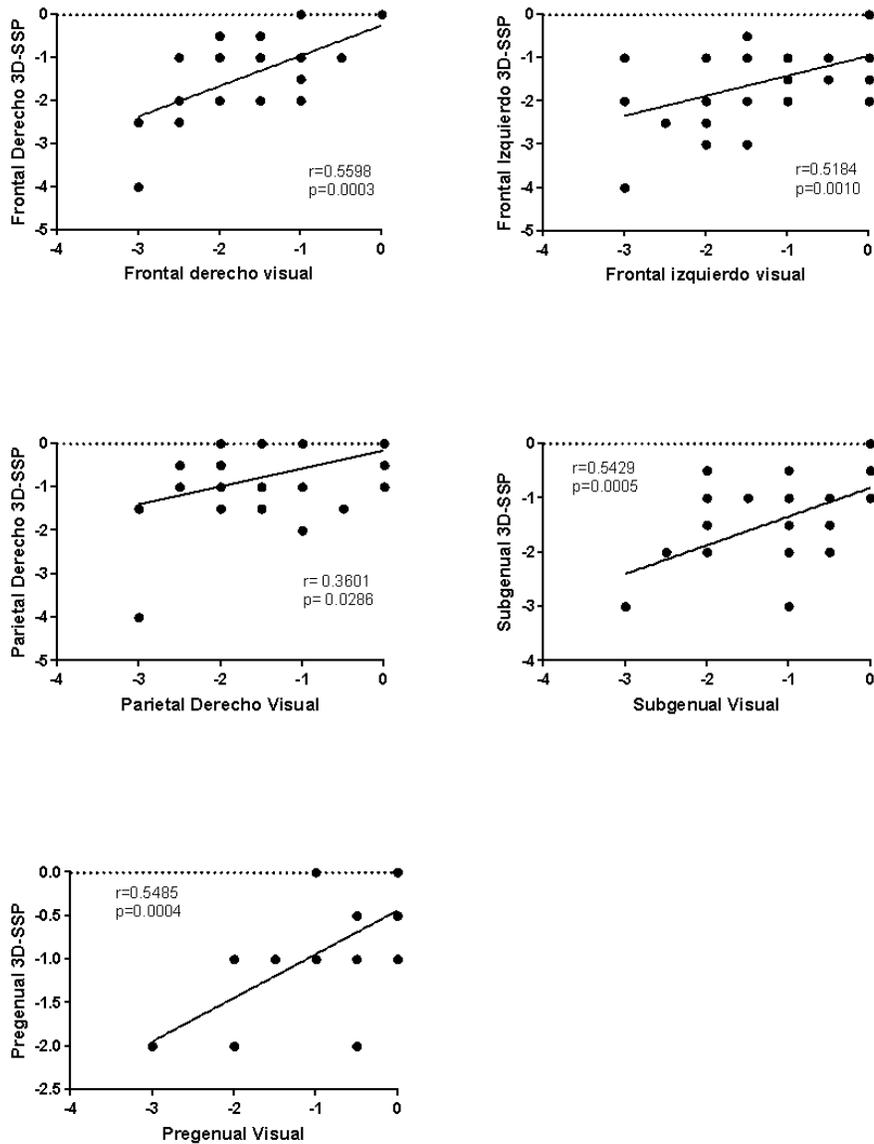
Figura 3 continuación. Principales correlaciones entre análisis visual y cuantificación regional porcentual de perfusión cerebral en TDM



Correlación entre el análisis visual y paramétrico 3D-SSP

Con respecto al análisis visual y el paramétrico se encontró excelente correlación regional entre la evaluación de los corteza frontal bilateral en especial a nivel de corteza cingulada anterior (subgenual y pregenual). En menor grado entre la corteza parietal derecha visual y paramétrica. Las mejores correlaciones fueron a nivel frontal derecho (r:0.5598; p=0.0003), pregenual (r:0.5485; p=0.0004) y subgenual (r:0.5429; p=0.0005). Ver gráficos en **Figura 4**.

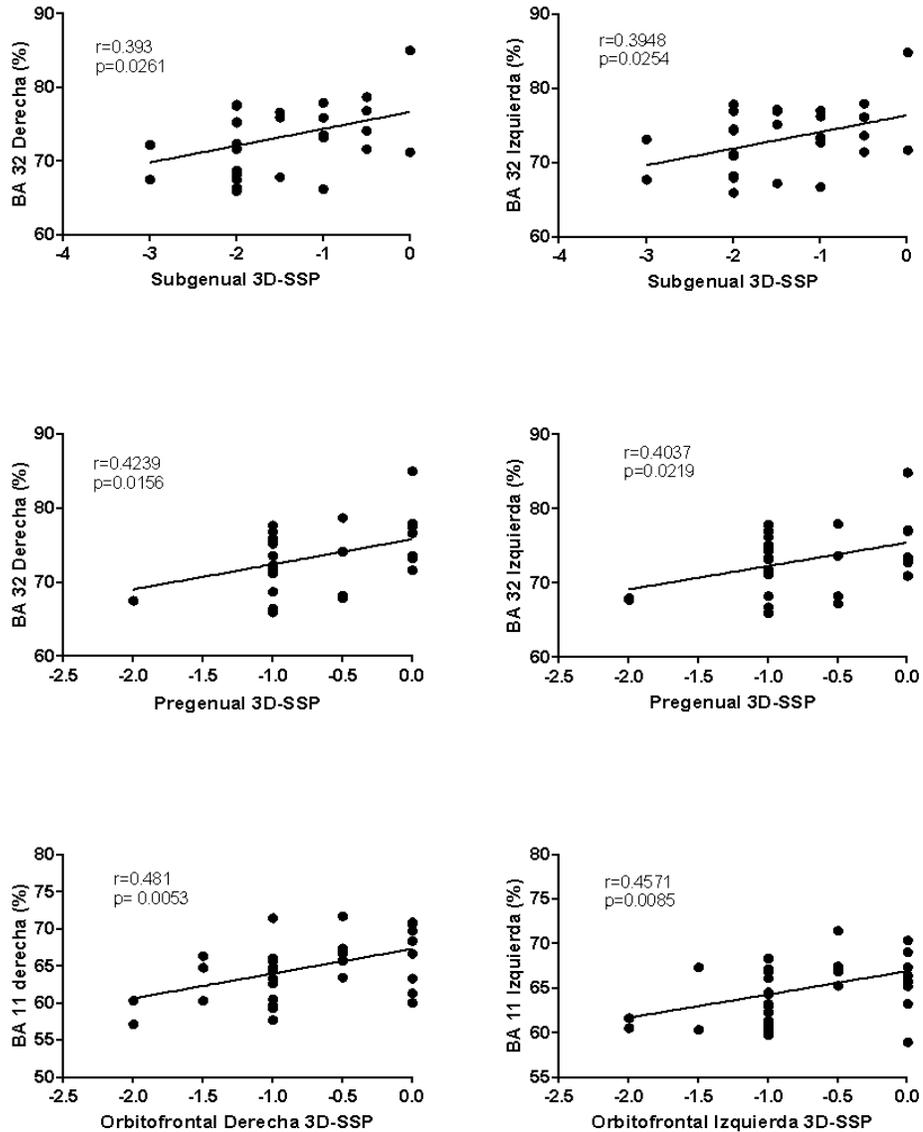
Figura 4. Correlaciones significativas análisis visual versus paramétrico 3D-SSP



Correlación entre análisis paramétrico 3D-SSP y cuantificación regional cerebral porcentual:

Las mejores correlaciones entre análisis paramétrico de 3D-SSP y cuantificación regional porcentual fueron a nivel orbitofrontal derecho y BA 11 derecha ($r=0.481$; $p=0.0053$) y orbitofrontal izquierdo y BA 11 izquierda ($r=0.4571$; $p=0.0085$). Ver gráficos en **Figura 5**.

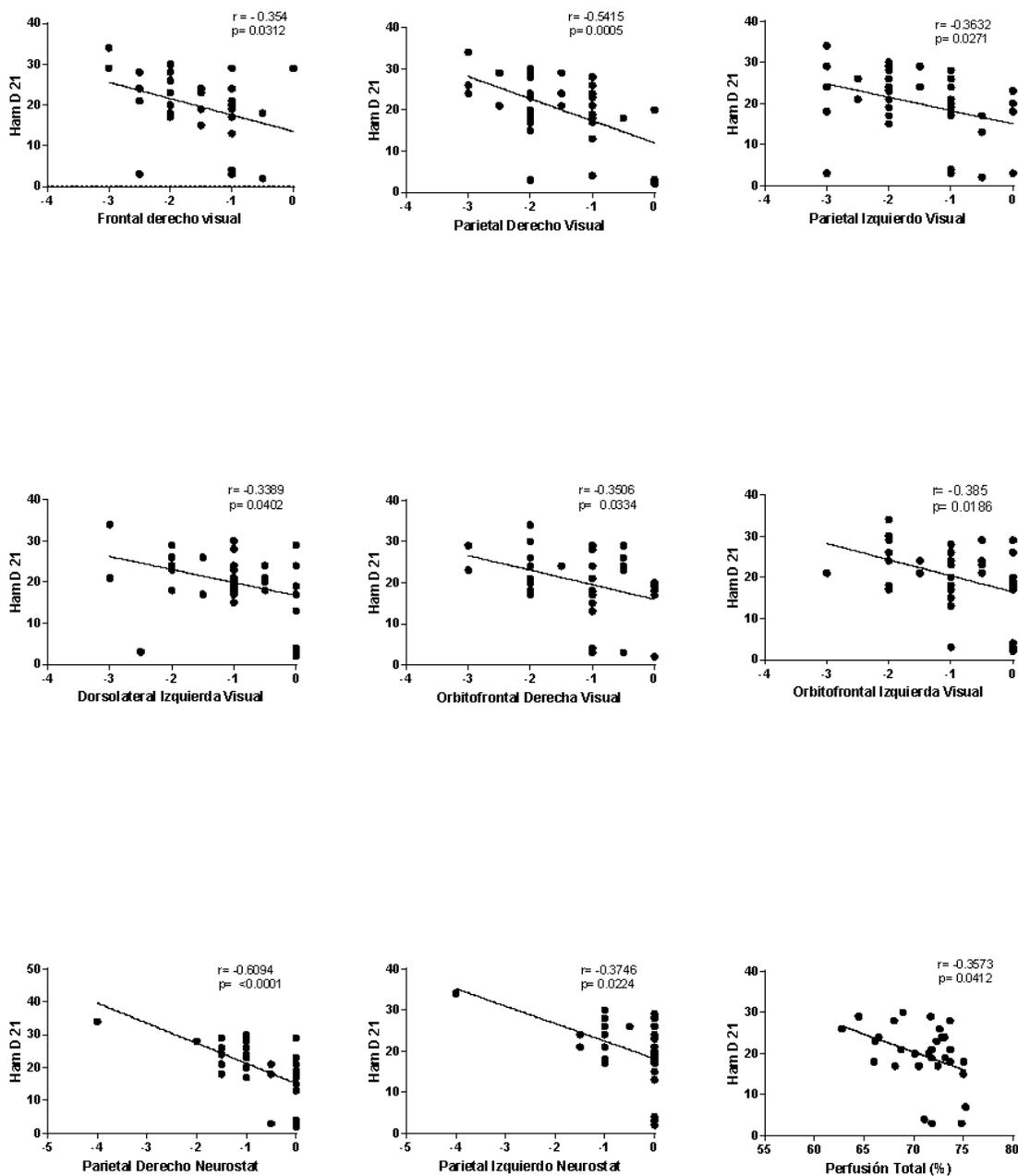
Figura 5. Análisis paramétrico 3D-SSP versus cuantificación regional porcentual



Puntajes clínicos de TDM y perfusión cerebral con distintos análisis

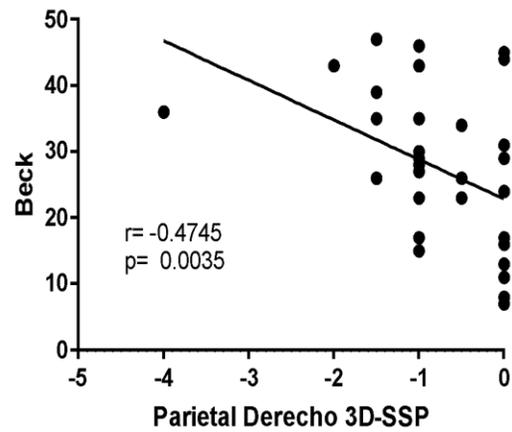
Se encontró buena correlación negativa entre puntaje clínico HAM-D 21 con la perfusión en algunas áreas en el análisis visual, en la corteza parietal de análisis 3D-SSP y con la perfusión total en el análisis porcentual. Ver gráficos en **Figura 6**.

Figura 6. Puntajes clínicos de depresión versus distintos análisis de perfusión cerebral



Por otra parte, sólo se observó buena correlación negativa con una región del análisis con 3D-SSP (parietal derecho) y puntaje del Beck. Ver **Gráfico 2**.

Gráfico 2. Beck versus análisis con 3D-SSP



Correlaciones de las pruebas Neuropsicológicas (CANTAB)

La asociación de las pruebas neuropsicológicas con los distintos análisis de perfusión pueden observarse en la **Tabla 2**. Por ejemplo, hubo buena correlación entre el análisis de tálamo visual y el área de Brodmann 46 derecho (anexo 4, pag. 67) con el reconocimiento de emociones, alteración habitual en TDM y que podría asociarse a refractariedad a tratamiento. Sólo consignamos para éste análisis las que según el manual eran las relevantes. Algunas pruebas tienen mejor rendimiento con menores valores (sentido negativo: *-ve*); ellas corresponden a ERTOMDRT, PALTEA, SWMBE, SWMS, SWMBE4, SWMBE6 y SWMBE8.

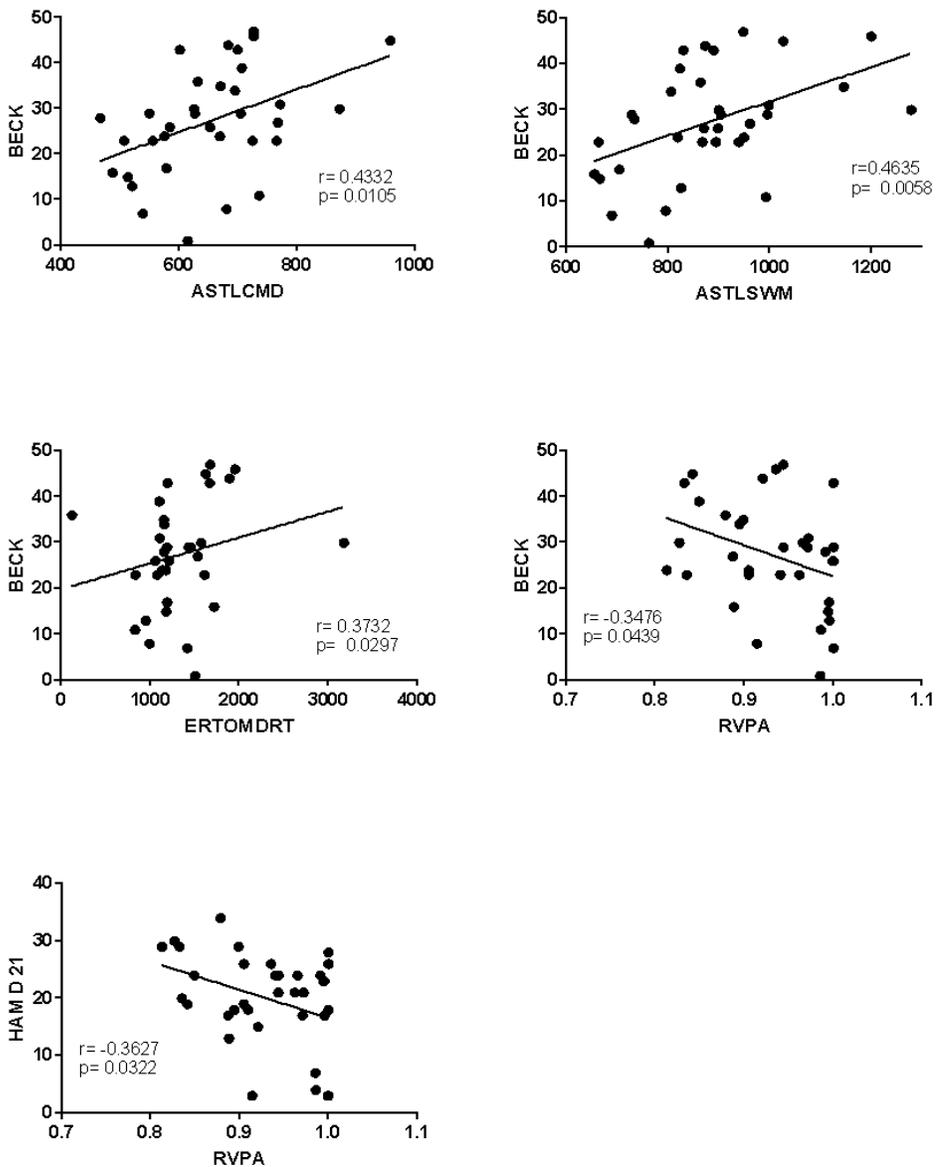
Tabla 2. Correlaciones de pruebas neuropsicológicas relevantes con perfusión cerebral de los distintos análisis (*) no paramétrico. Der = derecho. Izq = izquierdo.

Funciones evaluadas	Prueba	Áreas	r	p
Reconocimiento emociones (Cognición Social y emocional)	ERTOMDRT*	Tálamo visual	0.5154	0.0059
	ERTUHRA	BA 23 Der	0.3766	0.0368
	ERTUHRA	BA 23 Izq	0.3683	0.0415
	ERTUHRD	BA 46 der	-0.4805	0.0062
Torre de Londres (Función ejecutiva)	OTSPSFC	Parietal der visual	-0.3492	0.0429
Aprendizaje de pares asociados (memoria)	PALTEA*	Frontal der visual	0.3692	0.0317
	PALTEA*	Occipital der visual*	0.3755	0.0286
	PALTEA*	Cingulado anterior dorsal visual*	0.4429	0.0087
	PALTEA*	Dorsolateral der visual	0.345	0.0457
Procesamiento información visual rápida (Atención y velocidad psicomotora)	RVPA	Perfusión total	0.3584	0.0477
	RVPA	Frontal Izq porcentual	0.3711	0.0398
	RVPA	BA 9 Izq	0.371	0.0399
	RVPA	BA 32 Izq	0.3665	0.0426
	RVPA	BA 23 Der	0.3674	0.0420
<i>Spatial Span</i> o memoria de trabajo visuoespacial (función ejecutiva)	SSPRSL	Orbitofrontal izq visual	0.4345	0.0102
Memoria de trabajo espacial (Memoria)	SWMBE*	Frontal der visual	0.4936	0.0035

	SWMBE*	Frontal izq visual	0.4429	0.0098
	SWMBE*	Temporal izq visual*	0.3761	0.0310
	SWMBE*	Pregenua visual*	0.593	0.0003
	SWMBE*	Cingulado anterior dorsal visual*	0.5024	0.0029
	SWMBE*	Ventrolateral der visual*	0.4584	0.0073
	SWMBE*	Dorsolateral izq visual	0.4115	0.0174
	SWMBE*	BA 32 Izq	0.3972	0.0298
	SWMBE*	BA 32 Der	0.4165	0.0221
	SWMBE4*	Frontal der visual	0.3576	0.0378
	SWMBE4*	Pregenua visual*	0.3593	0.0369
	SWMBE4*	Temporal Izq porcentual	0.4319	0.0153
	SWMBE4*	Frontal Der	0.388	0.0310
	SWMBE4*	BA 10 Izq	0.3881	0.0310
	SWMBE4*	BA 32 Izq	0.4321	0.0152
	SWMBE4*	BA 9 Der	0.4107	0.0217
	SWMBE4*	BA 10 Der	0.3843	0.0328
	SWMBE4*	BA 32 Der	0.4185	0.0191
	SWMBE4*	BA 36 Der	0.4358	0.0142
	SWMBE4*	BA 40 Der	0.4082	0.0226
	SWMBE4*	BA 46 Der*	0.337	0.0364
	SWMBE8*	Frontal der visual	0.5018	0.0029
	SWMBE8*	Frontal izq visual	0.469	0.0059
	SWMBE8*	Temporal izq visual*	0.4167	0.0159
	SWMBE8*	Pregenua visual*	0.5438	0.0011
	SWMBE8*	Cingulado anterior dorsal visual*	0.461	0.0069
	SWMBE8*	Ventrolateral der visual*	0.4906	0.0037
	SWMBE8*	Dorsolateral izq visual	0.4615	0.0069
	SWMBE8*	Ventrolateral izq visual*	0.4819	0.0045
	SWMS*	Orbitofrontal der visual	-0.3559	0.0421
Memoria de reconocimiento verbal (Memoria)	VRMDRTC	Perfusión Total	0.3617	0.0456
	VRMDRTC	BA 36 Izq	0.3677	0.0418
	VRMIRC*	Talamo Visual	-0.3834	0.0484
	VRMIRC*	BA 36 Izq	0.3941	0.0283

La asociación de las pruebas neuropsicológicas con los puntajes de depresión pueden observarse en los gráficos de **Figura 7**. Las mejores correlaciones se encontraron entre puntaje Beck con pruebas atencionales y reconocimiento emocional; por otra parte el reconocimiento visual rápido (RVPA), que mide la atención y velocidad psicomotrora, se correlacionó tanto con puntajes de Beck como de HAM-D 21 (**Tabla 3**).

Figura 7. Puntajes de depresión versus tareas neuropsicológicas



Por último, algunos de los parámetros metabólicos (glicemia y de perfil lipídico) y demográficos (edad, escolaridad y género) se correlacionaron con distintas tareas neuropsicológicas afectadas en el TDM, lo cual puede observarse en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Correlaciones de pruebas neuropsicológicas relevantes versus parámetros metabólicos, demográficos y puntajes clínicos de depresión.

Funciones evaluadas	Prueba	Parámetros	r	p
Atencional	ASTLCMD	Beck	0.4332	0.0105
	ASTLCMD	Edad	0.419	0.0122
	ASTLCMD	Genero*	0.4442	0.0085
	ASTLSWMD	Beck	0.4016	0.0186
Reconocimiento emocional	ERTOMDRT*	HDL	-0.3918	0.0199
	ERTOMDRT	Beck	0.3732	0.0297
	ERTUHRA	Escolaridad*	0.5415	0.0020
	ERTUHRD	Escolaridad*	0.5357	0.0023
	ERTUHRH	Colesterol Total	0.3627	0.0322
	ERTUHRH	HDL	0.3722	0.0277
	ERTUHRS	HDL	0.3921	0.0198
	ERTUHRS	Edad	-0.3403	0.0455
	ERTUHRSU	HDL	0.4821	0.0034
	Torre de Londres (Función ejecutiva)	OTSPSFC	Edad	-0.3717
Aprendizaje de pares asociados (memoria)	PALFAMS	Triglicéridos*	-0.4229	0.0114
	PALTEA*	Triglicéridos*	0.4464	0.0072
Procesamiento información visual rápida (Atención y velocidad psicomotora)	RVPA	Edad	-0.3582	0.0346
	RVPA	HAM D 21	-0.3627	0.0322
	RVPA	Beck	-0.3476	0.0439
<i>Spatial Span</i> o memoria de trabajo visuoespacial (función ejecutiva)	SSPFSL	Genero*	-0.4133	0.0168
	SSPRSL	Genero*	-0.417	0.0141
Memoria de trabajo espacial (Memoria)	SWMS*	Triglicéridos*	0.3904	0.0224
Memoria de reconocimiento verbal (Memoria)	VRMFRDS	HDL	0.4073	0.0152
	VRMIRTC*	HDL	0.3882	0.0212
	VRMIRTC*	Genero*	0.4368	0.0098

(*) = no paramétricos

En la **Tabla 4** se muestran las correlaciones significativas encontradas entre parámetros de perfil lipídico y glicemia con perfusión cerebral y pruebas neuropsicológicas. Las lipoproteínas HDL y LDL estuvieron asociadas con diversas BA.

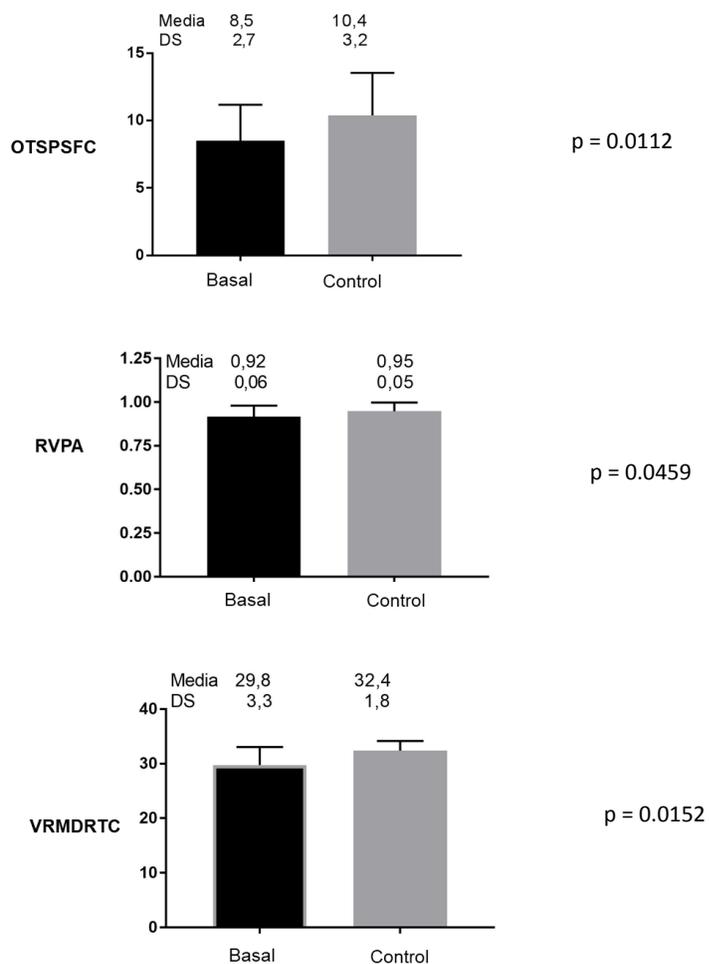
Tabla 4. Correlaciones entre parámetros bioquímicos con perfusión cerebral, datos demográficos y neuropsicológicos

Parámetro	Variable	r	p
Colesterol Total	ERTUHRH	0.3627	0.0322
Triglicéridos*	PALFAMS	-0.4229	0.0072
	PALTEA*	0.4464	0.0072
	SWMS*	0.3904	0.0224
HDL	Género*	0.4792	0.0031
	BA 25 Izq	-0.3442	0.0498
	BA 40 Der	-0.3808	0.0288
	Hipotálamo Izq	-0.3895	0.0276
	Hipotálamo Der	-0.462	0.0078
	ERTOMDRT*	-0.3348	0.0493
	ERTUHRH	0.3722	0.0277
	ERTUHRS	0.3921	0.0198
	VRMFRDS	0.4073	0.0152
	VRMIRTC*	0.3882	0.0212
LDL*	BA 31 Izq	0.3647	0.0369
	BA 31 Der	0.3794	0.0294
	BA 40 Der	0.3807	0.0288
Glicemia*	Edad	0.5354	0.0006

(*) no paramétricos. Der = derecha. Izq = Izquierda

Se encontró además que en algunas tareas los controles (post 3 meses de terapia específica) mejoraron sus puntajes respecto al basal. Esto fue significativo en la función ejecutiva de la prueba Torre de Londres (OTSPSFC), procesamiento información visual rápida (RVPA) y en memoria de reconocimiento verbal. La pequeña muestra de pacientes con controles (n=8), puede explicar que no existan otras pruebas con cambios significativos posterior a terapia. Ver gráficos **Figura 8**.

Figura 8. Tareas neuropsicológicas que mejoraron significativamente en el control versus basal.



DISCUSIÓN

Existe cierta inseguridad en la interpretación de los estudios tomográficos SPECT cerebrales de pacientes aislados en observadores con poco entrenamiento o en centros no dedicados a neuropsiquiatría. Esta tesis pretende ayudar a disminuir esta dificultad y puede utilizarse como módulo de autoaprendizaje.

Para una adecuada interpretación es básico reconocer las áreas afectadas en el TMD así como el tipo de alteración de perfusión; como hallazgos reconocidos en la depresión unipolar y bipolar son generalmente la hipoactividad en giro frontal medial bilateral, corteza cingulada anterior pregenual y subgenual, giro temporal superior izquierdo, ínsula y cerebelo, mientras que existen zonas hiperactivas subcorticales (caudado, tálamos), límbico (amígdala, hipocampo anterior) y regiones frontales medial e inferior¹².

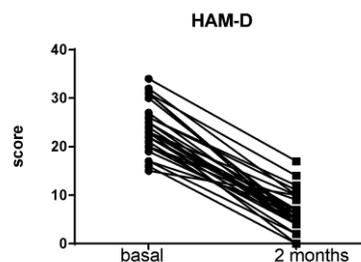
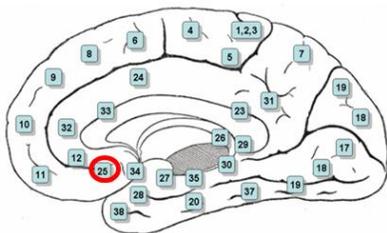
Tal como hemos podido demostrar, existe una buena asociación entre la evaluación visual de la perfusión cerebral y el análisis regional porcentual en las distintas áreas afectadas en el TMD. La correlación se obtuvo en menos regiones corticales y con menor fuerza entre el análisis visual y el paramétrico de 3D-SSP, y aún menor entre este último y cuantificación porcentual. Esto es explicable ya que en algunos casos existe discordancia entre el análisis visual y el resultado de la comparación con base de datos normales, por lo cual el programa sólo debe ser un complemento a la evaluación visual. Además es importante siempre antes de procesar las imágenes con distintos *softwares* descartar eventuales artefactos o desviaciones del control de calidad. Respecto al 3D-SSP se debe considerar que no dispone de base de datos normales para menores de 30 años y además que si no se tiene experiencia en su uso se dificulta su ejecución y puede requerir más tiempo de lo esperado.

Por otro lado, como era esperable, se observó correlación positiva entre los puntajes de depresión Beck y HAM-D 21. Hubo correlación negativa entre perfusión cerebral en

varios territorios corticales con los diversos análisis y el puntaje HAM-D 21 obtenido por el psiquiatra. Sin embargo sólo se observó correlación negativa con el análisis paramétrico 3D-SSP en corteza parietal derecha y Beck autoaplicado, es conocido que esta última prueba es menos sensible que la realizada por el especialista. Además, se encontró buena asociación con ambos puntajes de depresión clínicos y los resultados de algunas pruebas neuropsicológicas específicamente alteradas en TDM.

Es interesante observar correlación entre edad y genero con pruebas atencionales y entre escolaridad con reconocimiento emocional. Los resultados de las pruebas cognitivas debieran corregirse por nivel de educación, lo cual no se pudo efectuar en esta oportunidad con el programa CANTAB. Las mejores asociaciones de perfusión con pruebas neuropsicológicas fueron observadas entre memoria de trabajo espacial y diversas áreas de Brodmann frontales, aunque con sentido negativo que no supimos interpretar. Entre las que poseen explicación fácil tuvimos a reconocimiento de emociones y el BA 46 derecha; memoria de reconocimiento verbal con BA 36 izquierda; memoria de trabajo visuoespacial con corteza orbitofrontal izquierda visual; procesamiento información visual rápida con perfusión total, frontal izquierda, BA 9 y 32 izquierdas y BA 23 y 25 derechas; todas funciones alteradas en TDM.

En una investigación similar realizada en este mismo centro ⁷ observamos que el HAM-D 21 disminuyó significativamente a los 2 meses (el 50% fue remitido a los 2 meses) y la hipoperfusión de corteza frontal se correlacionó con HAM-D 21 ($r:0.40$; $p=0.015$); se observó además asociación significativa entre disminución de perfusión con cambios de HAM-D 21 en amígdala izquierda, área Brodmann 25 y estriado derecho .



Por otra parte en nuestro trabajo el reconocimiento de emociones, la memoria de reconocimiento verbal y visuoespacial, así como el procesamiento información visual rápido, todas ellas funciones alteradas en TDM, se correlacionaron con la perfusión cerebral frontal (BA 9, 23, 25, 32, 36, 46). Además las tareas que evalúan las funciones atencional, reconocimiento emocional y procesamiento información visual rápido, que corresponde a atención y velocidad psicomotora, tuvieron buena asociación con puntajes clínicos de depresión, especialmente el autoaplicado.

Hay varios trabajos que preconizan el uso de marcadores para TDM que puedan predecir respuesta a terapia en forma precoz. El informar adecuadamente un estudio de neuroimágenes tiene un importante papel en este sentido ⁸ para seleccionar la terapia dirigidamente y con valor pronóstico ^{9,10}. Por otra parte la asociación con marcadores de inflamación crónica también tiene valor en esta patología ¹¹.

Otros alcances. Debo señalar que adicionalmente, este trabajo me permitió aprender a utilizar una herramienta importante para mi formación profesional como es el *software* de análisis estadístico GraphPad Prism y de referencias EndNote™ X8.

CONCLUSIÓN:

Los *softwares* para cuantificación porcentual regional y comparación con base de datos normales, no están disponible ampliamente, por lo cual el análisis visual de SPECT de perfusión cerebral sigue siendo nuestra primera herramienta de trabajo en la práctica clínica, lo anterior también es aplicable para imágenes de PET FDG. Hemos observado que nuestro análisis visual respecto al paramétrico 3D-SSP y al cuantitativo porcentual tuvieron una concordancia relativamente buena, lo que también se observó en relación a los puntajes clínicos en TDM. Esto nos permite interpretar más adecuadamente los estudios, especialmente si se reconocen las áreas específicas involucradas en las distintas patologías, lo que se debiera traducir en un mejor manejo del paciente. Por otra parte varias de las funciones neuropsicológicas alteradas en TDM evaluadas con batería CANTAB, se correlacionaron con la perfusión cerebral frontal y prefrontal, así como con puntajes clínicos de depresión, especialmente el autoaplicado.

REFERENCIAS INTRODUCCIÓN

1. Silva D, Vicente B, Saldivia S, Kohn R. [Suicidal behavior and psychiatric disorders in Chile. A population-based study]. *Rev Med Chil* 2013;141:1275-82.
2. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 2012;379:1045-55.
3. Cuijpers P, Smit F. Excess mortality in depression: a meta-analysis of community studies. *J Affect Disord* 2002;72:227-36.
4. Zivin K, Yosef M, Miller EM, Valenstein M, Duffy S, Kales HC, et al. Associations between depression and all-cause and cause-specific risk of death: a retrospective cohort study in the Veterans Health Administration. *J Psychosom Res* 2015;78:324-31.
5. Baune BT, Stuart M, Gilmour A, Wersching H, Heindel W, Arolt V, et al. The relationship between subtypes of depression and cardiovascular disease: a systematic review of biological models. *Transl Psychiatry* 2012;2:e92.
6. Nemeroff CB, Goldschmidt-Clermont PJ. Heartache and heartbreak--the link between depression and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2012;9:526-39.
7. Hare DL, Toukhsati SR, Johansson P, Jaarsma T. Depression and cardiovascular disease: a clinical review. *Eur Heart J* 2014;35:1365-72.
8. Nicholson A, Kuper H, Hemingway H. Depression as an aetiologic and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies. *Eur Heart J* 2006;27:2763-74.
9. Li CT, Bai YM, Tu PC, Lee YC, Huang YL, Chen TJ, et al. Major depressive disorder and stroke risks: a 9-year follow-up population-based, matched cohort study. *PLoS One* 2012;7:e46818.
10. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-23.
11. Arauz A, Rodriguez-Agudelo Y, Sosa AL, Chavez M, Paz F, Gonzalez M, et al. Vascular cognitive disorders and depression after first-ever stroke: the Fogarty-Mexico Stroke Cohort. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:284-9.
12. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry* 2013;18:963-74.
13. Oda K, Okubo Y, Ishida R, Murata Y, Ohta K, Matsuda T, et al. Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity. *Biol Psychiatry* 2003;53:150-6.
14. Mayberg HS. Neuroimaging and psychiatry: the long road from bench to bedside. *Hastings Cent Rep* 2014;Spec No:S31-6.
15. Chen Q, Liu W, Li H, Zhang H, Tian M. Molecular imaging in patients with mood disorders: a review of PET findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1367-80.
16. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008;358:55-68.
17. Videbech P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:11-20.
18. Andreone BJ, Lacoste B, Gu C. Neuronal and vascular interactions. *Annu Rev Neurosci* 2015;38:25-46.
19. Drevets WC, Bogers W, Raichle ME. Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:527-44.
20. Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, Silva JA, Mahurin RK, McGinnis S, et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry* 2000;48:830-43.

21. Smith DJ, Cavanagh JT. The use of single photon emission computed tomography in depressive disorders. *Nucl Med Commun* 2005;26:197-203.
22. Baxter LR, Jr., Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:243-50.
23. Graff-Guerrero A, Gonzalez-Olvera J, Mendoza-Espinosa Y, Vaugier V, Garcia-Reyna JC. Correlation between cerebral blood flow and items of the Hamilton Rating Scale for Depression in antidepressant-naive patients. *J Affect Disord* 2004;80:55-63.
24. Galynker, II, Cai J, Ongseng F, Finestone H, Dutta E, Sersen D. Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *J Nucl Med* 1998;39:608-12.
25. Ota M, Noda T, Sato N, Hattori K, Teraishi T, Hori H, et al. Characteristic distributions of regional cerebral blood flow changes in major depressive disorder patients: a pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL) study. *J Affect Disord* 2014;165:59-63.
26. Kohn Y, Freedman N, Lester H, Krausz Y, Chisin R, Lerer B, et al. Cerebral perfusion after a 2-year remission in major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11:837-43.
27. Richieri R, Boyer L, Farisse J, Colavolpe C, Mundler O, Lancon C, et al. Predictive value of brain perfusion SPECT for rTMS response in pharmacoresistant depression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:1715-22.
28. Carey PD, Warwick J, Niehaus DJ, van der Linden G, van Heerden BB, Harvey BH, et al. Single photon emission computed tomography (SPECT) of anxiety disorders before and after treatment with citalopram. *BMC Psychiatry* 2004;4:30.
29. Sankar A, Melin A, Lorenzetti V, Horton P, Costafreda SG, Fu CHY. A systematic review and meta-analysis of the neural correlates of psychological therapies in major depression. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2018;279:31-9.
30. Sacher J, Neumann J, Funfstuck T, Soliman A, Villringer A, Schroeter ML. Mapping the depressed brain: a meta-analysis of structural and functional alterations in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2012;140:142-8.
31. Ruhe HG, Booij J, Veltman DJ, Michel MC, Schene AH. Successful pharmacologic treatment of major depressive disorder attenuates amygdala activation to negative facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:451-9.
32. MacQueen GM. Magnetic resonance imaging and prediction of outcome in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009;34:343-9.
33. Jarnum H, Eskildsen SF, Steffensen EG, Lundbye-Christensen S, Simonsen CW, Thomsen IS, et al. Longitudinal MRI study of cortical thickness, perfusion, and metabolite levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:435-46.
34. Williamson PC. Toward a final common pathway of depression: an editorial comment to Jarnum H, Eskildsen SF, Steffensen EG et al. 'Longitudinal MRI study of cortical thickness, perfusion, and metabolite levels in depressed patients' (1). *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:415-6.
35. Vlassenko A, Sheline YI, Fischer K, Mintun MA. Cerebral perfusion response to successful treatment of depression with different serotonergic agents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16:360-3.
36. Kennedy SH, Konarski JZ, Segal ZV, Lau MA, Bieling PJ, McIntyre RS, et al. Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2007;164:778-88.
37. Vasic N, Wolf ND, Gron G, Sasic-Vasic Z, Connemann BJ, Sambataro F, et al. Baseline brain perfusion and brain structure in patients with major depression: a multimodal magnetic resonance imaging study. *J Psychiatry Neurosci* 2015;40:412-21.
38. Willeumier K, Taylor DV, Amen DG. Decreased cerebral blood flow in the limbic and prefrontal cortex using SPECT imaging in a cohort of completed suicides. *Transl Psychiatry* 2011;1:e28.

39. Ito K, Shimano Y, Imabayashi E, Nakata Y, Omachi Y, Sato N, et al. Concordance between (99m)Tc-ECD SPECT and 18F-FDG PET interpretations in patients with cognitive disorders diagnosed according to NIA-AA criteria. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014;29:1079-86.
40. Ito H, Inoue K, Goto R, Kinomura S, Taki Y, Okada K, et al. Database of normal human cerebral blood flow measured by SPECT: I. Comparison between I-123-IMP, Tc-99m-HMPAO, and Tc-99m-ECD as referred with O-15 labeled water PET and voxel-based morphometry.

REFERENCIAS METODOS Y DISCUSIÓN

1. First MB SR, Gibbon M, Williams JB. Structured Clinical Interview for DSM-IV Washington DC, 1997.
2. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
3. Rohan KJ, Rough JN, Evans M, Ho SY, Meyerhoff J, Roberts LM, et al. A protocol for the Hamilton Rating Scale for Depression: Item scoring rules, Rater training, and outcome accuracy with data on its application in a clinical trial. *J Affect Disord* 2016;200:111-8.
4. Beck AT SR, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Rev* 1988;8 33.
5. Chang LT. Method for attenuation correction in radionuclide computed tomography. *IEEE transactions on Nuclear Science* 1978;25:5.
6. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2014;44:2029-40.
7. Araya AV, Massardo T, Fiedler F, Risco L, Quintana JC, Liberman C Depressive Disorders and Thyroid Function In: Ward LS, ed. *Thyroid and Parathyroid Diseases - New Insights into Some Old and Some New Issues: InTech*; 2012.
8. Dunlop BW, Binder EB, Cubells JF, Goodman MM, Kelley ME, Kinkead B, et al. Predictors of remission in depression to individual and combined treatments (PReDICT): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2012;13:106.
9. Richieri R, Jouvenoz D, Verger A, Fiat P, Boyer L, Lancon C, et al. Changes in dorsolateral prefrontal connectivity after rTMS in treatment-resistant depression: a brain perfusion SPECT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1051-5.
10. Chi KF, Korgaonkar M, Grieve SM. Imaging predictors of remission to anti-depressant medications in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2015;186:134-44.
11. Faugere M, Micoulaud-Franchi JA, Faget-Agius C, Lancon C, Cermolacce M, Richieri R. Quality of life is associated with chronic inflammation in depression: A cross-sectional study. *J Affect Disord* 2018;227:494-7.
12. Ruhé H, Visser A, Frokjaer V, Haarman B, Klein H, Booij J. Molecular Imaging of Depressive Disorders. In: Dierckx RAJO, Otte A, de Vries EFJ, Van Waarde A, Den Boer JA, eds. *PET and SPECT in Psychiatry*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 93-172.

ANEXOS

ANEXO 1 Escala de HAM-D 21

ANEXO 2 Inventario de depresión de Beck

ANEXO 3 Esquema de uso de 3D-SSP/NEUROSTAT

ANEXO 4 Áreas de Brodmann y su función

ANEXO 5 Base de datos con puntajes de perfusión de Análisis Visual, 3D-SSP y porcentual regional utilizada.

ANEXO 6 Resumen de Ito H. et al (ref. 40 introducción). Radiofármacos cerebrales SPECT vs patrón oro flujo PET en controles normales

ANEXO 7 IMÁGENES DE CASOS REPRESENTATIVOS

ANEXO 1.

HAM-D 21

Hamilton Rating Scale for Depression, es una escala heteroaplicada, que mide la gravedad de la depresión, siendo una de las más empleadas para monitorizar la evolución de los síntomas en la práctica clínica y en la investigación. El marco temporal de la evaluación se corresponde al momento en el que se aplican. Los ítems evaluados incluyen ánimo depresivo, sentimientos de culpa, suicidio, insomnio precoz, medio y tardío, trabajo y actividades, inhibición, agitación, ansiedad psíquica y ansiedad somática, síntomas somáticos gastrointestinales, síntomas somáticos generales, síntomas sexuales, hipocondría, pérdida de peso y capacidad de entendimiento. En la versión de 21 ítems se adicionan: variación diurna, despersonalización y desrealización, síntomas paranoides y síntomas obsesivos y compulsivos. Las puntuaciones en cada uno de los índices se obtienen sumando las puntuaciones de los ítems que los constituyen: melancolía (ítems 1, 2, 7, 8, 10 y 13); ansiedad (ítems 9-11) y sueño (ítems 4-6). No existen puntos de corte definidos para las puntuaciones en estos índices. La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem, con un rango de puntuación en la escala de 17 ítems que en la versión española es de 0 a 54.

En general se recomienda las siguientes interpretaciones:

- 0-7: sin depresión
- 8-16: depresión leve
- 17 -23: depresión moderada
- ≥24: depresión severa

Para la evaluación de respuesta a un tratamiento, se ha definido como:

- Respuesta: disminución mayor o igual al 50% de la puntuación inicial de la escala
- Respuesta parcial: disminución entre el 25 y 49%
- No respuesta: reducción de menos del 25%

En los ensayos clínicos, el criterio de inclusión más utilizado es una puntuación ≥ 18 y considerando remisión, una puntuación ≤ 7

Rohan KJ, et al. A protocol for the Hamilton Rating Scale for Depression: Item scoring rules, Rater training, and outcome accuracy with data on its application in a clinical trial. *J Affect Disord* 2016;200:111-8

Escala de Hamilton para la Depresión (validada por Ramos-Brieva y cols¹⁸¹)

Items	Criterios operativos de valoración
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, intensidad)	0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz y la tendencia al llanto 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a sí mismos, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morir 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	0. Ausente 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora 2. Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	0. Ausente 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones, o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de la palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligero retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	0. Ninguna 1. "Juega" con sus manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.
10. Ansiedad psíquica	0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritable 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle

Items	Criterios operativos de valoración
11. Ansiedad somática	0. Ausente 1. Ligera 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad como: ~ Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones ~ Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias ~ Respiratorios: Hiperventilación suspiros ~ Frecuencia urinaria ~ Sudoración
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	0. Ninguno 1. Pérdida de apetito, pero come sin necesidad de que estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen 2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales
13. Síntomas somáticos generales	0. Ninguno 1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad 2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2
14. Síntomas genitales	0. Ausente 1. Débil 2. Grave 3. Incapacitante Síntomas como ~ Pérdida de la libido ~ Trastornos menstruales
15. Hipocondría	0. No la hay 1. Preocupado de sí mismo (corporalmente) 2. Preocupado por su salud 3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc. 4. Ideas delirantes hipocondríacas
16. Pérdida de peso (completar A o B)	A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación) 0. No hay pérdida de peso 1. Probable Pérdida de peso asociada con la enfermedad actual 2. Pérdida de peso definida (según el enfermo) B. Según pesaje hecho por el psiquiatra (evaluaciones siguientes) 0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana 1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana 2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)
17. <i>Insight</i> (conciencia de enfermedad)	0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo 1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc. 2. Niega que esté enfermo

Ramos-Brieva J, Cordero Villafafi la A. Validación de la versión castellana de la escala Hamilton para la depresión. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines 1986;14:324-34

ANEXO 2.

Test de Depresión Beck

El Inventario de Depresión de Beck (*Beck Depression Inventory*, BDI) es uno de los instrumentos más usados para la valoración de síntomas depresivos y que mide la severidad de la depresión. Consiste en un cuestionario autoaplicado de 21 preguntas, el paciente debe leer cada uno de los enunciados y elegir para cada uno la opción que mejor describe la forma como se ha venido sintiendo en las últimas dos semanas, incluyendo el día de hoy. Cada ítem se califica en una escala de 4 puntos que va desde el 0 (síntoma ausente) hasta el 3 (síntomas severos), al final se suman dando un total que puede estar entre 0 y 63.

Interpretación.

En poblaciones no clínicas, los puntajes por > 20 indican depresión.

En aquellos que ya han sido diagnosticados con depresión:

- 0-13: depresión mínima
- 14-19: depresión leve
- 20-28: depresión moderada
- 29-63: depresión severa

5.3. Inventario de Depresión de Beck (Beck Depression Inventory, BDI)

1

Instrucciones: A continuación se expresan varias respuestas posibles a cada uno de los 21 apartados. Delante de cada frase marque con una cruz el círculo que mejor refleje su situación actual.

1. Estado de ánimo
 - Esta tristeza me produce verdaderos sufrimientos
 - No me encuentro triste
 - Me siento algo triste y deprimido
 - Ya no puedo soportar esta pena
 - Tengo siempre como una pena encima que no me la puedo quitar

2. Pesimismo
 - Me siento desanimado cuando pienso en el futuro
 - Creo que nunca me recuperaré de mis penas
 - No soy especialmente pesimista, ni creo que las cosas me vayan a ir mal
 - No espero nada bueno de la vida
 - No espero nada. Esto no tiene remedio

3. Sentimientos de fracaso
 - He fracasado totalmente como persona (padre, madre, marido, hijo, profesional, etc.)
 - He tenido más fracasos que la mayoría de la gente
 - Siento que he hecho pocas cosas que valgan la pena
 - No me considero fracasado
 - Veo mi vida llena de fracasos

4. Insatisfacción
 - Ya nada me llena
 - Me encuentro insatisfecho conmigo mismo
 - Ya no me divierte lo que antes me divertía
 - No estoy especialmente insatisfecho
 - Estoy harto de todo

5. Sentimientos de culpa
 - A veces me siento despreciable y mala persona
 - Me siento bastante culpable
 - Me siento prácticamente todo el tiempo mala persona y despreciable
 - Me siento muy infame (perverso, canalla) y despreciable
 - No me siento culpable

6. Sentimientos de castigo
 - Presiento que algo malo me puede suceder
 - Siento que merezco ser castigado
 - No pienso que esté siendo castigado
 - Siento que me están castigando o me castigarán
 - Quiero que me castiguen

7. Odio a sí mismo
 - Estoy descontento conmigo mismo
 - No me aprecio
 - Me odio (me desprecio)
 - Estoy asqueado de mí
 - Estoy satisfecho de mí mismo

8. Autoacusación
 - No creo ser peor que otros
 - Me acuso a mí mismo de todo lo que va mal
 - Me siento culpable de todo lo malo que ocurre
 - Siento que tengo muchos y muy graves defectos
 - Me critico mucho a causa de mis debilidades y errores

9. Impulsos suicidas
 - Tengo pensamientos de hacerme daño, pero no llegaría a hacerlo
 - Siento que estaría mejor muerto
 - Siento que mi familia estaría mejor si yo muriera
 - Tengo planes decididos de suicidarme
 - Me mataría si pudiera
 - No tengo pensamientos de hacerme daño

10. Períodos de llanto
 - No lloro más de lo habitual
 - Antes podía llorar; ahora no lloro ni aun queriéndolo
 - Ahora lloro continuamente. No puedo evitarlo
 - Ahora lloro más de lo normal

11. Irritabilidad	<input type="radio"/> No estoy más irritable que normalmente <input type="radio"/> Me irrito con más facilidad que antes <input type="radio"/> Me siento irritado todo el tiempo <input type="radio"/> Ya no me irrita ni lo que antes me irritaba
12. Aislamiento social	<input type="radio"/> He perdido todo mi interés por los demás y no me importan en absoluto <input type="radio"/> Me intereso por la gente menos que antes <input type="radio"/> No he perdido mi interés por los demás <input type="radio"/> He perdido casi todo mi interés por los demás y apenas tengo sentimientos hacia ellos
13. Indecisión	<input type="radio"/> Ahora estoy inseguro de mí mismo y procuro evitar tomar decisiones <input type="radio"/> Tomo mis decisiones como siempre <input type="radio"/> Ya no puedo tomar decisiones en absoluto <input type="radio"/> Ya no puedo tomar decisiones sin ayuda
14. Imagen corporal	<input type="radio"/> Estoy preocupado porque me veo más viejo y desmejorado <input type="radio"/> Me siento feo y repulsivo <input type="radio"/> No me siento con peor aspecto que antes <input type="radio"/> Siento que hay cambios en mi aspecto físico que me hacen parecer desagradable (o menos atractivo)
15. Capacidad laboral	<input type="radio"/> Puedo trabajar tan bien como antes <input type="radio"/> Tengo que esforzarme mucho para hacer cualquier cosa <input type="radio"/> No puedo trabajar en nada <input type="radio"/> Necesito un esfuerzo extra para empezar a hacer algo <input type="radio"/> No trabajo tan bien como lo hacía antes
16. Trastornos del sueño	<input type="radio"/> Duermo tan bien como antes <input type="radio"/> Me despierto más cansado por la mañana <input type="radio"/> Me despierto unas 2 horas antes de lo normal y me resulta difícil volver a dormir <input type="radio"/> Tardo 1 o 2 horas en dormirme por la noche <input type="radio"/> Me despierto sin motivo en mitad de la noche y tardo en volver a dormirme <input type="radio"/> Me despierto temprano todos los días y no duermo más de 5 horas <input type="radio"/> Tardo más de 2 horas en dormirme y no duermo más de 5 horas <input type="radio"/> No logro dormir más de 3 o 4 horas seguidas
17. Cansancio	<input type="radio"/> Me canso más fácilmente que antes <input type="radio"/> Cualquier cosa que hago me fatiga <input type="radio"/> No me canso más de lo normal <input type="radio"/> Me canso tanto que no puedo hacer nada
18. Pérdida de apetito	<input type="radio"/> He perdido totalmente el apetito <input type="radio"/> Mi apetito no es tan bueno como antes <input type="radio"/> Mi apetito es ahora mucho menor <input type="radio"/> Tengo el mismo apetito de siempre
19. Pérdida de peso	<input type="radio"/> No he perdido peso últimamente <input type="radio"/> He perdido más de 2,5 kg <input type="radio"/> He perdido más de 5 kg <input type="radio"/> He perdido más de 7,5 kg
20. Hipocondría	<input type="radio"/> Estoy tan preocupado por mi salud que me es difícil pensar en otras cosas <input type="radio"/> Estoy preocupado por dolores y trastornos <input type="radio"/> No me preocupa mi salud más de lo normal <input type="radio"/> Estoy constantemente pendiente de lo que me sucede y de cómo me encuentro
21. Libido	<input type="radio"/> Estoy menos interesado por el sexo que antes <input type="radio"/> He perdido todo mi interés por el sexo <input type="radio"/> Apenas me siento atraído sexualmente <input type="radio"/> No he notado ningún cambio en mi atracción por el sexo

ANEXO 3

3D-SSP/NEUROSTAT

NEUROSTAT es una biblioteca de software para el análisis de imágenes neurológicas y biomédicas desarrollada originalmente en la Universidad de Michigan y por varios investigadores de todo el mundo. NEUROSTAT incluye programas para aplicaciones de investigación básica (por ejemplo, estudios de mapeo cerebral, comparación de grupos) y aplicaciones de investigación clínica (por ejemplo Proyecciones de superficie estereotáctica tridimensionales, 3D-SSP, interpretación de imágenes, coregistro para SPECT ictal-interictal y MRI-PET/SPECT).

En el *software* 3D-SSP Se obtienen imágenes tridimensionales de superficie y entrega información de aumento o disminución de la actividad regional, expresado en escala Z score (el número de desviaciones estándar de la media de un grupo de sujetos normales), referido en forma global o respecto a estructuras específicas como tálamo, cerebelo y puente. Permite comparar un paciente individual con una base de datos de adultos, eligiendo radiofármaco, equipo, grupo de edad y sexo.

Una forma de presentación habitual son 5 filas (la superior con la perfusión original y luego normalizadas a corteza global, tálamo, cerebelo y puente) y 8 columnas (en vistas lateral derecha, lateral izquierda, superior, inferior, anterior y posterior, mesial derecho y mesial izquierdo).

El Z score se expresa en escala de colores semicuantitativa basado en Z score de 1 a 7 el aumento o disminución en relación a base de datos, donde 0 corresponde a sin alteración y 7 muy alterado. Algunos autores consideran >2 como anormal.

Disponible para descarga gratuita en <https://neurostat.neuro.utah.edu>

Construction and comparative evaluation of different activity detection methods in brain FDG-PET (5)

Software packages such as NEUROSTAT (Department of Radiology, University of Washington, Seattle, Washington, USA)

<https://link.springer.com/article/10.1186/s12938-015-0073-x>

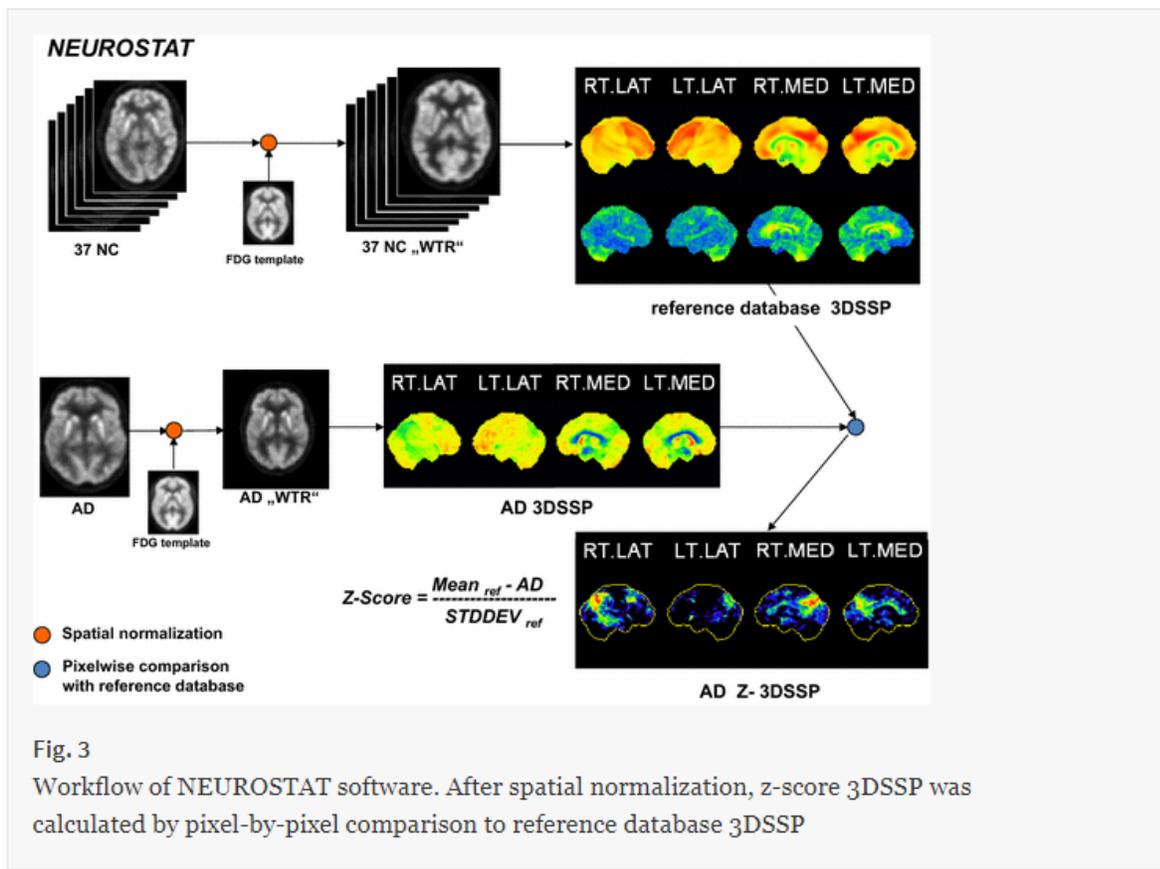


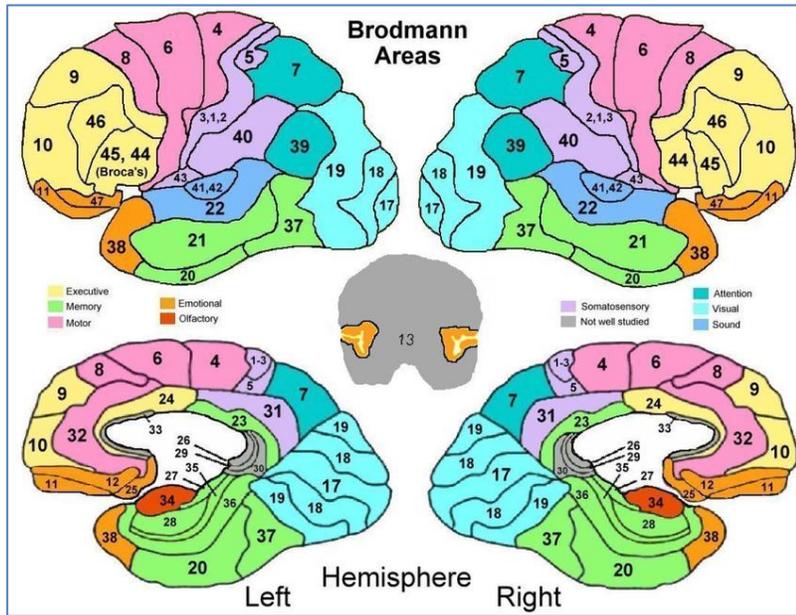
Fig. 3

Workflow of NEUROSTAT software. After spatial normalization, z-score 3DSSP was calculated by pixel-by-pixel comparison to reference database 3DSSP

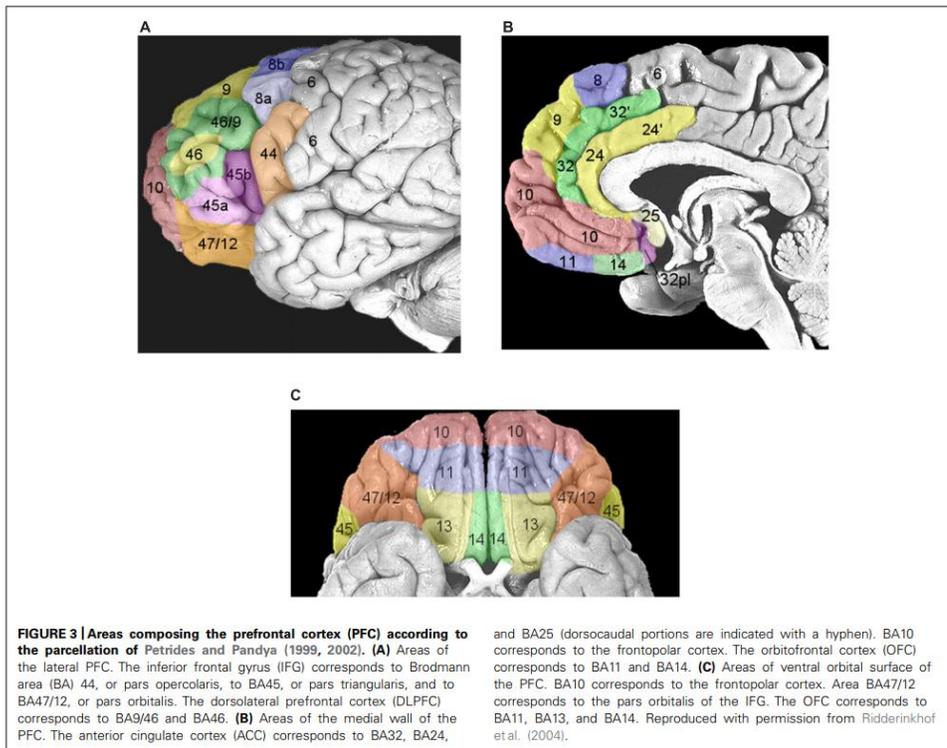
ANEXO 4

AREAS DE BRODMANN (BA)

La corteza cerebral se ha dividido en base a la clasificación del histólogo alemán Korbinian Brodman, publicada en 1909. Contiene 52 áreas citoestructurales numeradas en el orden en que las estudió. Una cuidadosa cuenta del número de áreas de Brodmann incluidas en ilustraciones de libros de texto indica que faltan los números 13 y 16. La revisión de la monografía de Brodmann de 1909 revela que los números faltantes se encuentran en la ínsula. Las áreas 13 y 14 se refieren a las dos breves ínsulas colocadas en situación anterior y las areas 15 y 16 a las dos ínsulas más largas de situación posterior. Más importante que la clasificación citoestructural es la clasificación funcional de la corteza en varias áreas motoras y sensoriales.



Liu, Yang et al. (2015). What Strikes the Strings of Your Heart? - Multi-Label Dimensionality Reduction for Music Emotion Analysis via Brain Imaging. *IEEE Transactions on Autonomous Mental Development*. 7. 1-1. 10.1109/TAMD.2015.2429580.



Mirabella G. Should I stay or should I go? Conceptual underpinnings of goal-directed actions. *Front Syst Neurosci*. 2014;8:206

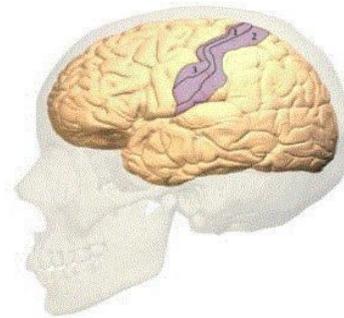
Descripción de áreas de Brodmann

<https://radiopaedia.org/articles/brodmann-areas>

https://es.wikipedia.org/wiki/%C3%81reas_de_Brodmann,

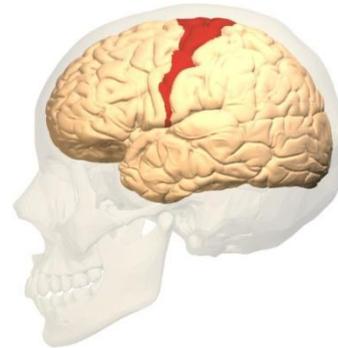
- **BA 1,2,3**

Área funcional:	Corteza somatosensorial primaria
Localización:	Giro postcentral
Función:	Tacto



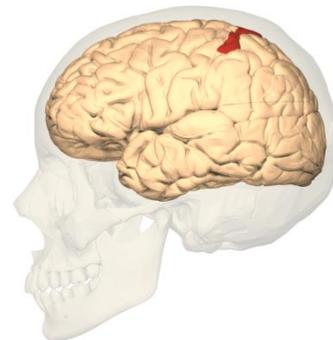
- **BA 4**

Área funcional:	corteza motora primaria
Localización:	giro precentral
Función:	control movimiento voluntario



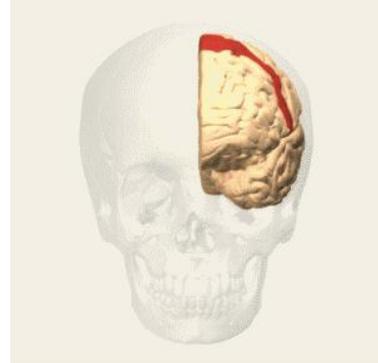
- **BA 5**

Área funcional:	corteza somatosensorial terciaria, área de asociación parietal posterior
Localización:	lóbulo parietal superior
Función:	Estereognosis



- **BA 6**

Área funcional:	corteza motora suplementaria, campo de visión suplementario, corteza prefrontal y campo de visión frontal
Localización:	giro precentral y corteza rostral adyacente
Función:	Planificación del movimiento de extremidades y ojos



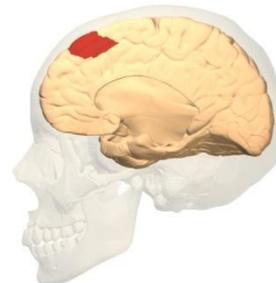
- **BA 7**

Área funcional:	Área de asociación parietal posterior
Localización:	Lóbulo parietal superior
Función:	Visuomotor; percepción



- **BA 8**

rea funcional:	Campos oculares frontales
Localización:	giro frontal medio y superior, lóbulo frontal medio
Función:	movimientos oculares rápidos



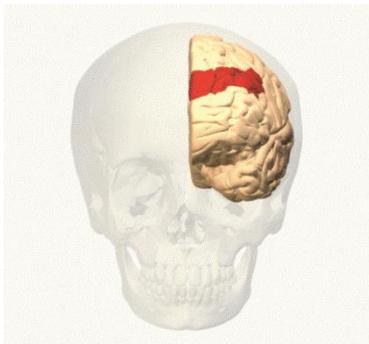
- **BA 9, 10, 11, 12**

Área funcional:	Corteza de asociación prefrontal; campos oculares frontales
Localización:	Giro frontal superior, medio y lóbulo frontal medial
Función:	Pensamiento, cognición, movimiento, planificación

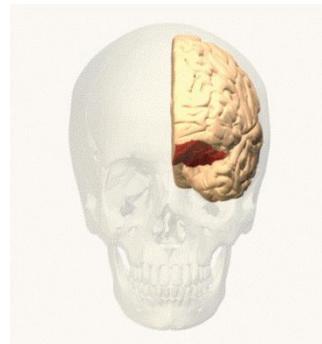
Área prefrontal (Asociación terciaria) 9,10 y 11

- Esta corteza se relaciona en general con los procesos mentales superiores de pensamiento, tales como el juicio, la voluntad o el razonamiento.
- Tiene extensas conexiones recíprocas con el núcleo dorsomediano del tálamo y con otras áreas corticales del sistema límbico e hipotálamo.

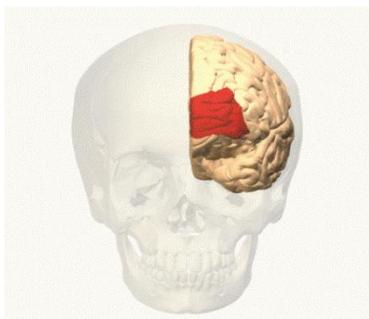
BA 9



BA 11



BA 10



BA 12



Subáreas: 10p, 10m y 10r

- **BA 13,14,15,16**

Área funcional:	insular
Función:	planificar o coordinar los movimientos articulatorios para el lenguaje 14, parte anterior de la ínsula: procesamiento del dolor, proceso térmico, proceso tacto y vibración, memoria verbal, deglución , procesamiento fonológico

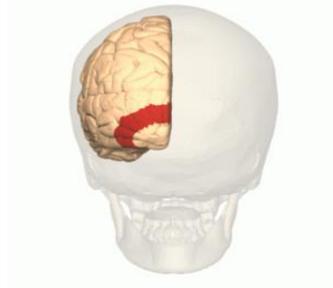
- **BA 17**

Área funcional:	corteza visual primaria
Localización:	cisura calcarina (occipital)
Función:	visión



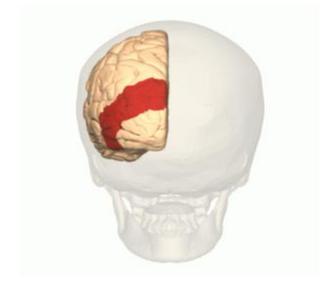
- **BA 18**

Área funcional:	corteza visual secundaria
Localización:	giro occipital medial y lateral
Función:	visión, profundidad



- **BA 19**

Área funcional:	corteza visual terciaria, área visual temporal media
Localización:	Giro occipital medial y lateral
Función:	Visión, color, movimiento, profundidad



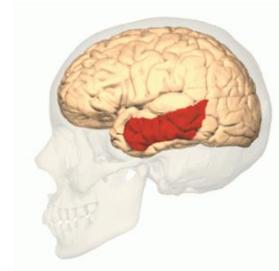
- **BA 20**

Área funcional:	área visual inferotemporal
Localización:	giro temporal inferior
Función:	Forma de visión



- **BA 21**

Área funcional:	área visual inferotemporal
Localización:	giro temporal medio
Función:	Forma de visión



- **BA 22**

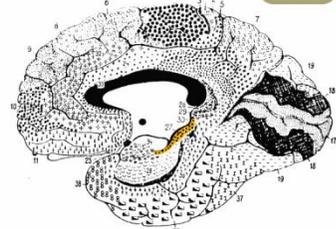
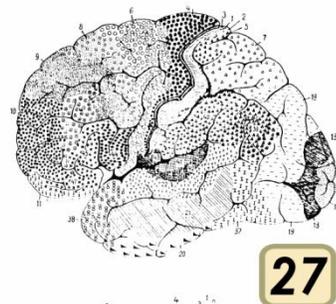
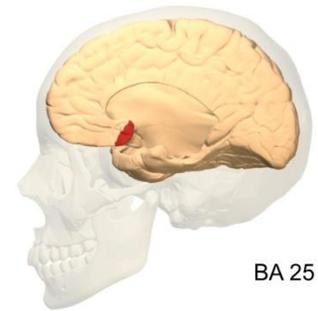
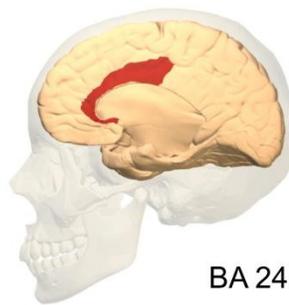
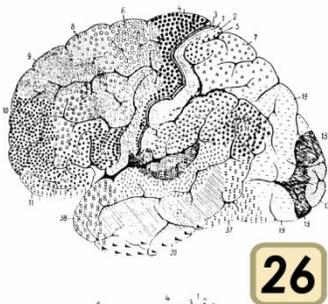
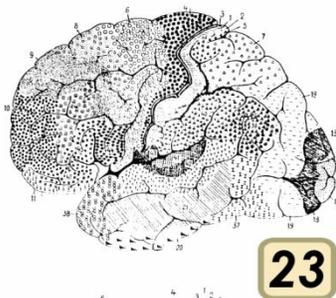
Área funcional:	Corteza auditiva de orden superior (área de Wernicke)
Localización:	giro temporal superior
Función:	audición, habla



- BA 23,24,25,26,27

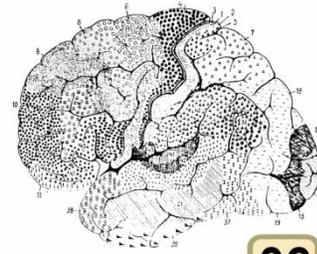
Área funcional:	Corteza límbica de la asociación
Localización:	giro cingulado, área subcallosa, área retroesplénica y giro parahipocampal
Función:	emociones

Área límbica: Presenta estrategias de comportamiento relacionadas con los instintos y las emociones, y comprende una serie de estructuras del córtex que rodean el cuerpo caloso. Estas estructuras forman parte del sistema límbico (limbo=anillo). Todo esto corresponde a corteza antigua, es mesocortex.

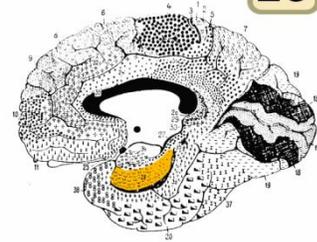


- BA 28

Área funcional:	Corteza olfatoria primaria
Localización:	giro parahipocampal
Función:	olfato, emoción

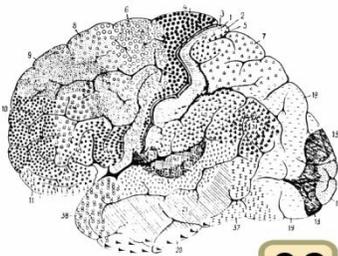


28

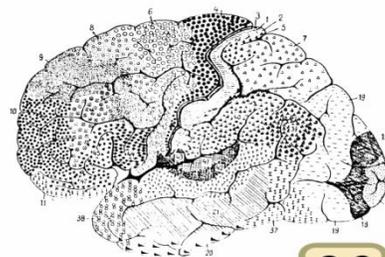


- BA 29,30,31,32,33

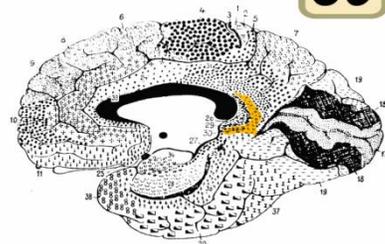
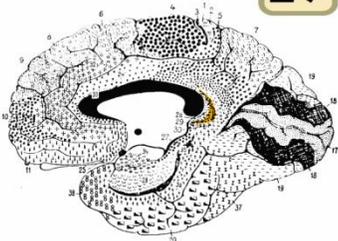
Área funcional:	Corteza límbica de la asociación
Localización:	giro cingulado y área retroesplénica
Función:	emociones

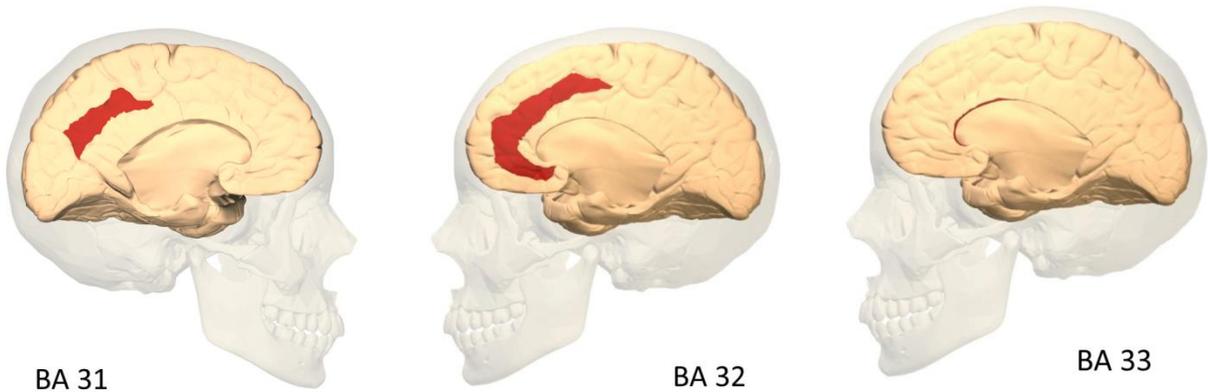


29



30

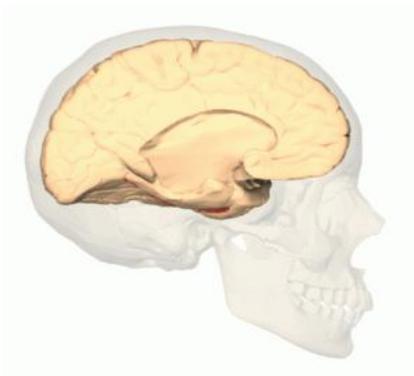




- **BA 34, 35, 36**

Área funcional:	corteza olfatoria primitiva, corteza de asociación límbica
Localización:	giro parahipocampal
Función:	olfato, emociones

BA 35

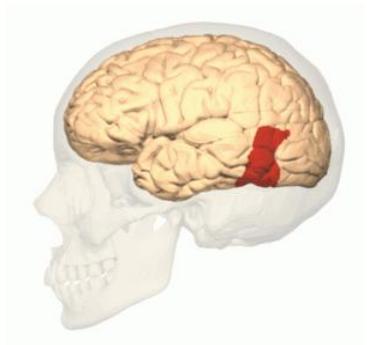


BA 36



- **BA 37**

Área funcional:	Corteza parietal-temporal-occipital; corteza de asociación límbica
Localización:	giro temporal medio e inferior en la unión de los lóbulos temporal y occipital
Función:	Percepción, visión, lectura y habla



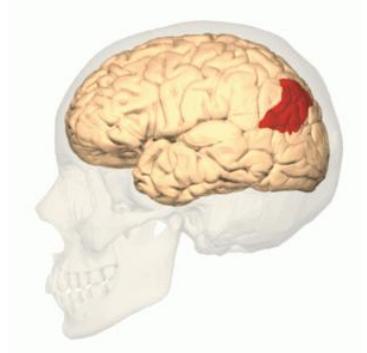
- **BA 38**

Área funcional:	corteza olfatoria primitiva
Localización:	polo temporal
Función:	olfato, emociones



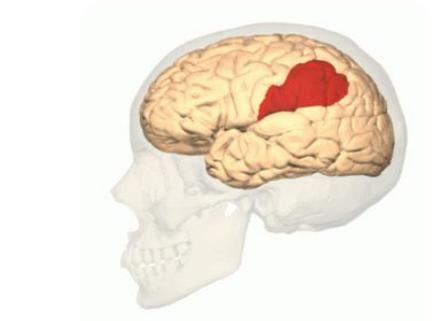
- **BA 39**

Área funcional:	Corteza asociativa parietal- temporal-occipital
Localización:	Lóbulo parietal inferior (giro angular)
Función:	Percepción, visión, lectura y habla



- **BA 40**

Área funcional:	corteza de asociación parieto- temporo-occipital
Localización:	lóbulo parietal inferior (giro supramarginal)
Función:	Percepción, visión, lectura y habla



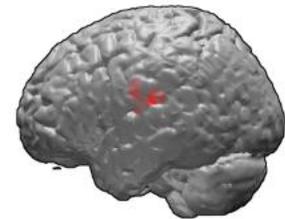
- BA 41 y 42

Área funcional:	corteza auditiva primaria y secundaria
Localización:	giro de Heschl y giro temporal superior
Función:	audición



- BA 43

Área funcional:	corteza gustatoria
Localización:	Corteza insular, opérculo frontoparietal
Función:	gusto

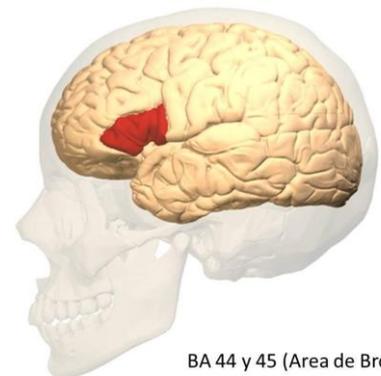


- BA 44

Área funcional:	área de Broca, corteza premotora lateral
Localización:	giro frontal inferior (opérculo frontal)
Función:	habla, planificación de movimiento

- BA 45

Área funcional:	corteza de asociación prefrontal
Localización:	giro frontal inferior (opérculo frontal)
Función:	pensamiento, conocimiento, planificación de comportamiento



BA 44 y 45 (Área de Broca)

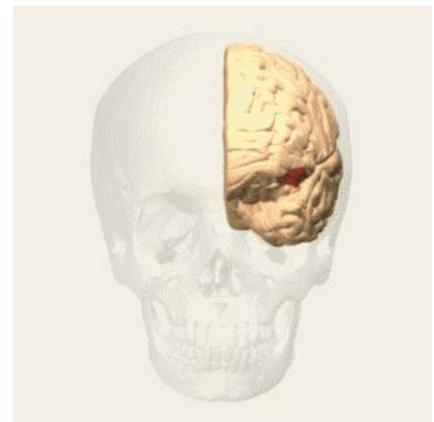
- **BA 46**

Área funcional:	corteza de asociación prefrontal (corteza prefrontal dorsolateral)
Localización:	giro frontal medio
Función:	Pensamiento, conocimiento, planificación de comportamiento, aspectos del control del movimiento ocular



- **BA 47**

Área funcional:	corteza de asociación prefrontal
Localización:	giro frontal inferior (opérculo frontal)
Función:	pensamiento, conocimiento, planificación de comportamiento



ANEXO 5. Bases de datos

5a. Puntajes asignados con análisis visual a las distintas áreas.

Neurostat	CEREBRO DEPRESION ANALISIS NEUROSTAT RESPECTO A GLO BAL													NB		TA LAMO	CEREBEL		orbito frontal de recho	orbito frontal izquierdo							
	Cingulado anterior				simetria	cortical	subcort/nuc	cerebro	global	CORTICAL				DER	IQ		DER	IQ									
	global	subgenual BA25	pregenual BA32	dorsal						f	t	p	o								f	t	p	o			
					s/N	N/A	N/A	N/A	D/A	D/A Q1,2,3,4 de recho				D/A Q1,2,3,4 izquierdo													
1	F	-1	-1	-1	0	S	A	A	N	D	-1	-1	-1	0	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0		
2	PF	-1	-1	0	0	N	A	A	N	D	-2	-2	-1	0	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	
3	RN N	-1	-1	0	0	N	A	A	N	D	-2	-2	-1	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	
4	DJ	-1	-2	-1	0	N	A	A	N	D	-2	-2	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	
5	NCR	-1	-1	0	0	A	A	N	N	D	-2	-2	-1	-1	-2	-2	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	
6	MOJ	-1	-1	-1	0	A	A	A	A	D	-1	-1	0	0	-2	-2	-1	-1	0	-1	0	-1	0	0	-1	-1	
7																											
8	KML	-1	-1	-1	0	S	A	N	N	D	-1	-1	-1	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
9	PAJ	-1	-2	-1	0	N	A	A	N	D	-2	-2	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	
10	EAT	-1	-1	-2	0	N	A	A	N	D	-2	-1	0	-1	-2	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	0	
11	ALR	-2	-2	-2	-1	N	A	A	N	D	-1	-1	-1	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
12	DKG	-1	-1	-1	0	S	A	N	N	D	-1	-2	-1	0	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	-1	0
13																											
14	UMO	-3	-3	-1	0	N	A	N	N	D	-2	-1	-1	0	-3	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-2	
15	MBM	-2	-2	0	0	N	A	N	N	D	-1	-2	0	-1	-2	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	
16	AGD	-1	-1	0	0	N	A	N	N	D	-1	0	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
17	EPA	-1	-1	-1	0	N	A	A	N	D	-2	-3	-1	-1	-1	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	-2	0	
18																											
19	AMM	-2	-2	-1	-1	S	A	N	N	D	-2	0	-1	0	-3	-2	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	
20	MPG	-1	0	-1	-1	N	A	N	A	D	-1	-1	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	
21	MFC	-1	-2	-1	0	N	A	N	N	D	-2	-2	-1	0	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	
22	JAP	-2	-2	-1	0	S	A	N	N	D	-1	-1	0	0	-2	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	
23	EHA	0	-1	0	0	N	A	N	N	D	0	0	0	-1	-2	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	
24	VHR	-1	-1	-2	-1	S	A	N	N	D	-3	-3	-1	0	-2	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
25	RTS	0	-1	0	0	N	A	N	N	D	-1	-2	-1	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	
26	DHJ	-1	-1	-1	0	N	A	N	N	D	-1	-2	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	
27	MCC	-1	-1	0	0	S	A	N	N	D	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	
28	IHW	0	0	0	0	S	A	N	N	D	-1	-2	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	
29	KBD	-2	-2	-1	0	N	A	N	N	D	-3	-1	-2	-1	-3	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	-1	
30/33	SPL	0	-2	-1	0	N	A	N	A	D	-3	-1	-2	-1	-3	0	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	-1	
31	DSE	0	0	0	0	S	A	N	A	D	0	-1	-1	-1	-1	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	0	
32	CPD	-3	-2	-2	0	S	A	N	N	D	-3	-2	-3	0	-3	-2	-3	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	
33																											
34																											
Neurostat	CEREBRO DEPRESION ANALISIS NEUROSTAT RESPECTO A GLO BAL													NB		TA LAMO	CEREBEL		orbito frontal de recho	orbito frontal izquierdo							
	Cingulado anterior				simetria	cortical	subcort/nuc	cerebro	global	CORTICAL				DER	IQ		DER	IQ									
	global	subgenual BA25	pregenual BA32	dorsal						f	t	p	o								f	t	p	o			
					s/N	N/A	N/A	N/A	D/A	D/A Q1,2,3,4 de recho				D/A Q1,2,3,4 izquierdo													
1																											
2																											
3	RN N	-1	-1	0	0	N	A	A	N	D	-1	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	
4																											
5	NCR	-1	-2	-1	0	S	A	N/A	N	D	-2	-3	0	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	
6																											
7																											
8																											
9	PAJ	-1	-1	-1	0	A	A		N	D	-2	-1	0	-1	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	
10																											
11	ALR	-3	-3	-2	0	S	A		N	D	-2	-2	-1	-1	-3	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	
12	DKG	-1	-1	-1	0	N	A		N	D	-1	-1	0	-1	-2	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	
13																											
14																											
15	MBM	-1	-1	0	0	S	A		N	D	0	-3	0	-1	0	-1	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	
16																											
17																											
18																											
19																											
20	MPG	-1	-1	-1	0	S	A	A	A	D	-1	-2	0	-2	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	

5b. Puntajes asignados con análisis 3D-SSP a las distintas áreas.

Gract	iniciales	sexo	CEREBRO DEPRECIACIONALISIV ELAL													PREFRONTAL														
			Genesil						CORTICAL							NB	TALAMO	CEREBEL		Cingulado anterior										
			isimetria	corical	subcort/nuc	orebebo	pb/ba	D/A	f	t	p	o	f	t	p			o	der	eq	der	eq	subgenual	pregenual	donosolateral	lento lateral	do solateral	lento lateral	orbital	frontal
			derecha						izquierdo							DERECHO		IZQUIERDO		DERECHO		IZQUIERDO		DERECHO		IZQUIERDO				
D/A Q1,2,3,4						D/A Q1,2,3,4																								
1	FRM	M	N	A	A	N	D	-2	0	-2	0	-1	0	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	-1	-1	0	0	0	0		
2	PF	F	N	A	A	N	D	-2	-1	-2	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	-1	-1	-1	-1	-1		
3	RNN	F	N	A	N	N	D	-2	-1	-2	0	-1	0	-2	0	0	0	0	0	-2	0	-2	-1	-1	-1	-1	-2			
4	DUJ	F	S	A	N	N	D	-2	-3	-2	0	-2	-2	-1	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-1			
5	NCR	F	S	A	A	N	D	-2	-2	-1	0	-2	-2	-1	0	-1	0	0	0	-2	-1	-1	-1	-2	-1	0	0			
6	MDJ	F	S	A	N	N	D	-1	0	-1	0	-1	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	0	-1	-2			
7	X																													
8	XML	F	N	A	N	N	D	0	0	-1	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0			
9	PAJ	M	S	A	A	N	D	-2	-1	-1	0	-2	-1	-1	0	-1	-1	0	0	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	0			
10	EAT	M	N	A	A	N	D	-1	-2	-1	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	-1	-1	-2	-1	0	-1	0	0			
11	ALR	F	S	A	N	N	D	-2	0	-1	0	0	-1	-1	0	0	0	-1	0	0	-2	-1	-1	-2	-1	0	0			
12	DRG	F	N	A	A	N	D	-3	-2	-2	0	-3	-2	-3	0	0	-1	-1	0	0	-2	-2	-2	-2	-2	-2	-2			
13	X																													
14	IMJ	F	S	A	N	N	D	-1	-1	-2	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	0	-1	-2	-1	-2	-1			
15	MM	M	N	A	N	N	D	-2	0	-1	0	-2	0	-1	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	-2	-1	1	-1	-1			
16	AGD	F	N	A	N	N	D	-1	0	-2	0	-2	-1	-3	-1	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	0	-2	0			
17	EPA	F	N	A	A	N	D	-3	-3	-3	0	-3	-1	-3	0	-1	0	0	0	-3	-2	-2	-3	-2	-2	-3	-2			
18	PUB																													
19	AMY	F	S	A	N	N	D	-3	-2	-3	0	-3	-2	-3	0	0	0	0	0	-1	-1	-2	-2	-3	-2	-2	-3			
20	MPG	M	S	A	N	N	D	-2	-1	-2	0	-2	-1	-2	0	0	0	0	0	-2	-1	0	-1	0	0	0	0			
21	MPC	F	S	A	N	N	D	-3	-1	-2	0	-3	-1	-3	0	0	0	0	0	-2	-1	-2	-1	-2	-1	-3	-1			
22	JAP	F	S	A	N	N	D	-1	0	-1	0	-1	0	-1	0	0	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0			
23	BHA	M	S	A	N	N	D	-1	-1	-2	0	-1	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0			
24	VHR	F	S	A	N	N	D	-3	0	-2	0	-3	0	-1	0	0	0	-1	0	-1	-1	-2	-1	-2	-1	0	0			
25	RIS	M	N	A	N	N	D	-3	-1	-3	-2	-2	-3	-2	-2	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	-3	-1	-1	-2			
26	DUJ	F	N	A	N	N	D	-3	-2	-3	-1	-2	-1	-3	-1	0	0	0	0	-2	-1	-1	-1	-1	-2	-1	-2			
27	MSG	F	S	A	N	A	D	-1	-2	-2	0	-1	2	-2	0	0	0	0	-1	-1	1	0	-1	0	-1	0	-1			
28	IHV	M	S	A	N	N	D	-1	0	-2	0	-1	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	-1	0			
29	KBD	F	N	A	N	N	D	-2	-2	-1	-1	-2	0	-1	0	0	0	0	-1	0	-2	-1	-1	-1	0	-1	-1			
3033	SPL	F	N	A	N	N	D	-1	-1	-3	-1	-1	-1	-2	0	0	0	0	0	-1	-1	-1	-2	-1	-1	-2	-1			
31	DSE	F	N	A	N	N	D	0	0	-2	0	0	0	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			
32	EPD	F	N	A	A	N	D	-3	-2	-3	-1	-3	-3	0	-1	-1	-1	0	0	-3	-3	-3	-3	-3	-3	-2	2			
33	X																													

Gract	iniciales	sexo	CEREBRO DEPRECIACIONALISIV ELAL													PREFRONTAL														
			Genesil						CORTICAL							NB	TALAMO	CEREBEL		Cingulado anterior										
			isimetria	corical	subcort/nuc	orebebo	pb/ba	D/A	f	t	p	o	f	t	p			o	der	eq	der	eq	subgenual	pregenual	donosolateral	lento lateral	do solateral	lento lateral	orbital	frontal
			derecha						izquierdo							DERECHO		IZQUIERDO		DERECHO		IZQUIERDO		DERECHO		IZQUIERDO				
D/A Q1,2,3,4						D/A Q1,2,3,4																								
1																														
2																														
3	RNN	F	N	A	A	N	D	-1	-1	-2	0	-1	0	-2	0	-1	0	0	0	-1	0	-1	0	0	0	-1	-1			
4																														
5	NCR	F	N	A	N	N	D	-1	-1	-1	0	-1	0	-2	0	0	0	0	0	-1	0	-1	-1	0	0	-1	0			
6																														
7																														
8																														
9	PAJ	M	N	A	N	N	D	-1	-2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1	-1	0	0	-1	0			
10																														
11	ALR	F	S	A	A	N	D	-2	-2	-2	0	-3	-2	-2	0	-1	-1	0	0	-3	-2	-2	-2	-2	-1	0	-3			
12	DRG	F	N	A	N	N	D	-3	-2	-2	0	-3	-2	-3	0	0	0	0	0	-2	-2	-2	-2	-1	-3	-2	-1			
13																														
14																														
15	MM	M	N	A	N	N	D	-1	-1	0	-1	-1	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	-1	0			
16																														
17																														
18																														
19																														
20	MPG	M	S	A	N	N	D	-1	-1	0	-1	0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	-1	0	0	0	0	0			

5c. Porcentaje de cuantificación regional.

X	Y	Group AU		Group AV		Group AW		Group AX		Group AY		Group AZ		Group BA		Group BB		Group BC		Group BD		Group BE		Group BF		Group BG		Group BH		Group BI		Group BJ		Group BK		Group BL		Group BM		Group BN		Group BO		Group CP		Group CQ																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
		Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
1	61.02	61.10	61.18	61.26	61.34	61.42	61.50	61.58	61.66	61.74	61.82	61.90	61.98	62.06	62.14	62.22	62.30	62.38	62.46	62.54	62.62	62.70	62.78	62.86	62.94	63.02	63.10	63.18	63.26	63.34	63.42	63.50	63.58	63.66	63.74	63.82	63.90	63.98	64.06	64.14	64.22	64.30	64.38	64.46	64.54	64.62	64.70	64.78	64.86	64.94	65.02	65.10	65.18	65.26	65.34	65.42	65.50	65.58	65.66	65.74	65.82	65.90	65.98	66.06	66.14	66.22	66.30	66.38	66.46	66.54	66.62	66.70	66.78	66.86	66.94	67.02	67.10	67.18	67.26	67.34	67.42	67.50	67.58	67.66	67.74	67.82	67.90	67.98	68.06	68.14	68.22	68.30	68.38	68.46	68.54	68.62	68.70	68.78	68.86	68.94	69.02	69.10	69.18	69.26	69.34	69.42	69.50	69.58	69.66	69.74	69.82	69.90	69.98	70.06	70.14	70.22	70.30	70.38	70.46	70.54	70.62	70.70	70.78	70.86	70.94	71.02	71.10	71.18	71.26	71.34	71.42	71.50	71.58	71.66	71.74	71.82	71.90	71.98	72.06	72.14	72.22	72.30	72.38	72.46	72.54	72.62	72.70	72.78	72.86	72.94	73.02	73.10	73.18	73.26	73.34	73.42	73.50	73.58	73.66	73.74	73.82	73.90	73.98	74.06	74.14	74.22	74.30	74.38	74.46	74.54	74.62	74.70	74.78	74.86	74.94	75.02	75.10	75.18	75.26	75.34	75.42	75.50	75.58	75.66	75.74	75.82	75.90	75.98	76.06	76.14	76.22	76.30	76.38	76.46	76.54	76.62	76.70	76.78	76.86	76.94	77.02	77.10	77.18	77.26	77.34	77.42	77.50	77.58	77.66	77.74	77.82	77.90	77.98	78.06	78.14	78.22	78.30	78.38	78.46	78.54	78.62	78.70	78.78	78.86	78.94	79.02	79.10	79.18	79.26	79.34	79.42	79.50	79.58	79.66	79.74	79.82	79.90	79.98	80.06	80.14	80.22	80.30	80.38	80.46	80.54	80.62	80.70	80.78	80.86	80.94	81.02	81.10	81.18	81.26	81.34	81.42	81.50	81.58	81.66	81.74	81.82	81.90	81.98	82.06	82.14	82.22	82.30	82.38	82.46	82.54	82.62	82.70	82.78	82.86	82.94	83.02	83.10	83.18	83.26	83.34	83.42	83.50	83.58	83.66	83.74	83.82	83.90	83.98	84.06	84.14	84.22	84.30	84.38	84.46	84.54	84.62	84.70	84.78	84.86	84.94	85.02	85.10	85.18	85.26	85.34	85.42	85.50	85.58	85.66	85.74	85.82	85.90	85.98	86.06	86.14	86.22	86.30	86.38	86.46	86.54	86.62	86.70	86.78	86.86	86.94	87.02	87.10	87.18	87.26	87.34	87.42	87.50	87.58	87.66	87.74	87.82	87.90	87.98	88.06	88.14	88.22	88.30	88.38	88.46	88.54	88.62	88.70	88.78	88.86	88.94	89.02	89.10	89.18	89.26	89.34	89.42	89.50	89.58	89.66	89.74	89.82	89.90	89.98	90.06	90.14	90.22	90.30	90.38	90.46	90.54	90.62	90.70	90.78	90.86	90.94	91.02	91.10	91.18	91.26	91.34	91.42	91.50	91.58	91.66	91.74	91.82	91.90	91.98	92.06	92.14	92.22	92.30	92.38	92.46	92.54	92.62	92.70	92.78	92.86	92.94	93.02	93.10	93.18	93.26	93.34	93.42	93.50	93.58	93.66	93.74	93.82	93.90	93.98	94.06	94.14	94.22	94.30	94.38	94.46	94.54	94.62	94.70	94.78	94.86	94.94	95.02	95.10	95.18	95.26	95.34	95.42	95.50	95.58	95.66	95.74	95.82	95.90	95.98	96.06	96.14	96.22	96.30	96.38	96.46	96.54	96.62	96.70	96.78	96.86	96.94	97.02	97.10	97.18	97.26	97.34	97.42	97.50	97.58	97.66	97.74	97.82	97.90	97.98	98.06	98.14	98.22	98.30	98.38	98.46	98.54	98.62	98.70	98.78	98.86	98.94	99.02	99.10	99.18	99.26	99.34	99.42	99.50	99.58	99.66	99.74	99.82	99.90	99.98	100.06	100.14	100.22	100.30	100.38	100.46	100.54	100.62	100.70	100.78	100.86	100.94	101.02	101.10	101.18	101.26	101.34	101.42	101.50	101.58	101.66	101.74	101.82	101.90	101.98	102.06	102.14	102.22	102.30	102.38	102.46	102.54	102.62	102.70	102.78	102.86	102.94	103.02	103.10	103.18	103.26	103.34	103.42	103.50	103.58	103.66	103.74	103.82	103.90	103.98	104.06	104.14	104.22	104.30	104.38	104.46	104.54	104.62	104.70	104.78	104.86	104.94	105.02	105.10	105.18	105.26	105.34	105.42	105.50	105.58	105.66	105.74	105.82	105.90	105.98	106.06	106.14	106.22	106.30	106.38	106.46	106.54	106.62	106.70	106.78	106.86	106.94	107.02	107.10	107.18	107.26	107.34	107.42	107.50	107.58	107.66	107.74	107.82	107.90	107.98	108.06	108.14	108.22	108.30	108.38	108.46	108.54	108.62	108.70	108.78	108.86	108.94	109.02	109.10	109.18	109.26	109.34	109.42	109.50	109.58	109.66	109.74	109.82	109.90	109.98	110.06	110.14	110.22	110.30	110.38	110.46	110.54	110.62	110.70	110.78	110.86	110.94	111.02	111.10	111.18	111.26	111.34	111.42	111.50	111.58	111.66	111.74	111.82	111.90	111.98	112.06	112.14	112.22	112.30	112.38	112.46	112.54	112.62	112.70	112.78	112.86	112.94	113.02	113.10	113.18	113.26	113.34	113.42	113.50	113.58	113.66	113.74	113.82	113.90	113.98	114.06	114.14	114.22	114.30	114.38	114.46	114.54	114.62	114.70	114.78	114.86	114.94	115.02	115.10	115.18	115.26	115.34	115.42	115.50	115.58	115.66	115.74	115.82	115.90	115.98	116.06	116.14	116.22	116.30	116.38	116.46	116.54	116.62	116.70	116.78	116.86	116.94	117.02	117.10	117.18	117.26	117.34	117.42	117.50	117.58	117.66	117.74	117.82	117.90	117.98	118.06	118.14	118.22	118.30	118.38	118.46	118.54	118.62	118.70	118.78	118.86	118.94	119.02	119.10	119.18	119.26	119.34	119.42	119.50	119.58	119.66	119.74	119.82	119.90	119.98	120.06	120.14	120.22	120.30	120.38	120.46	120.54	120.62	120.70	120.78	120.86	120.94	121.02	121.10	121.18	121.26	121.34	121.42	121.50	121.58	121.66	121.74	121.82	121.90	121.98	122.06	122.14	122.22	122.30	122.38	122.46	122.54	122.62	122.70	122.78	122.86	122.94	123.02	123.10	123.18	123.26	123.34	123.42	123.50	123.58	123.66	123.74	123.82	123.90	123.98	124.06	124.14	124.22	124.30	124.38	124.46	124.54	124.62	124.70	124.78	124.86	124.94	125.02	125.10	125.18	125.26	125.34	125.42	125.50	125.58	125.66	125.74	125.82	125.90	125.98	126.06	126.14	126.22	126.30	126.38	126.46	126.54	126.62	126.70	126.78	126.86	126.94	127.02	127.10	127.18	127.26	127.34	127.42	127.50	127.58	127.66	127.74	127.82	127.90	127.98	128.06	128.14	128.22	128.30	128.38	128.46	128.54	128.62	128.70	128.78	128.86	128.94	129.02	129.10	129.18	129.26	129.34	129.42	129.50	129.58	129.66	129.74	129.82	129.90	129.98	130.06	130.14	130.22	130.30	130.38	130.46	130.54	130.62	130.70	130.78	130.86	130.94	131.02	131.10	131.18	131.26	131.34	131.42	131.50	131.58	131.66	131.74	131.82	131.90	131.98	132.06	132.14	132.22	132.30	132.38	132.46	132.54	132.62	132.70	132.78	132.86	132.94	133.02	133.10	133.18	133.26	133.34	133.42	133.50	133.58	133.66	133.74	133.82	133.90	133.98	134.06	134.14	134.22	134.30	134.38	134.46	134.54	134.62	134.70	134.78	134.86	134.94	135.02	135.10	135.18	135.26	135.34	135.42	135.50	135.58	135.66	135.74	135.82	135.90	135.98	136.06	136.14	136.22	136.30	136.38	136.46	136.54	136.62	136.70	136.78	136.86	136.94	137.02	137.10	137.18	137.26	137.34	137.42	137.50	137.58	137.66	137.74	137.82	137.90	137.98	138.06	138.14	138.22	138.30	138.38	138.46	138.54	138.62	138.70	138.78	138.86	138.94	139.02	139.10	139.18	139.26	139.34	139.42	139.50	139.58	139.66	139.74	139.82	139.90	139.98	140.06	140.14	140.22	140.30	140.38	140.46	140.54	140.62	140.70	140.78	140.86	140.94	141.02	141.10	141.18	141.26	141.34	141.42	141.50	141.58	141.66	141.74	141.82	141.90	141.98	142.06	142.14	142.22	142.30	142.38	142.46	142.54	142.62	142.70	142.78	142.86	142.94	143.02	143.10	143.18	143.26	143.34	143.42	143.50	143.58	143.66	143.74	143.82	143.90	143.98	144.06	144.14	144.22	144.30	144.38	144.46	144.54	144.62	144.70	144.78	144.86	144.94	145.02	145.10	145.18	145.26	145.34	145.42	145.50	145.58	145.66	145.74	145.82	145.90	145.98	146.06	146.14	146.22	146.30	146.38	146.46	146.54	146.62	146.70	146.78	146.86	146.94	147.02	147.10	147.18	147.26	147.34	147.42	147.50	147.58	147.66	147.74	147.82	147.90	147.98	148.06	148.14	148.22	148.30	148.38	148.46	148.54	148.62	148.70	148.78	148.86	148.94	149.02	149.10	149.18	149.26	149

ANEXO 6 Resumen de Ito et al (ref. 40 introducción), relación entre radiofármacos cerebrales de SPECT vs patrón de oro de flujo PET en normales.

ORIGINAL ARTICLE

Annals of Nuclear Medicine Vol. 20, No. 2, 131–138, 2006

**Database of normal human cerebral blood flow measured by SPECT:
I. Comparison between I-123-IMP, Tc-99m-HMPAO, and Tc-99m-ECD as
referred with O-15 labeled water PET and voxel-based morphometry**

Hiroshi ITO,^{*,**} Kentaro INOUE,^{*} Ryoi GOTO,^{*} Shigeo KINOMURA,^{*} Yasuyuki TAKI,^{*} Ken OKADA,^{*}
Kazunori SATO,^{*} Tachio SATO,^{*} Iwao KANNO^{***} and Hiroshi FUKUDA^{*}

**Department of Nuclear Medicine and Radiology,
Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University
**Brain Imaging Project, National Institute of Radiological Sciences
***Department of Radiology and Nuclear Medicine,
Akita Research Institute of Brain and Blood Vessels*

Objectives: Three accumulative tracers, iodine-123-labeled *N*-isopropyl-*p*-iodoamphetamine (I-123-IMP), technetium-99m-labeled hexamethylpropyleneamineoxime (Tc-99m-HMPAO), and technetium-99m-labeled ethyl cysteinate dimer (Tc-99m-ECD) are widely used to measure cerebral blood flow (CBF) in single-photon emission computed tomography (SPECT). In the present study, normal regional distribution of CBF measured with three different SPECT tracers was entered into a database and compared with regional distribution of CBF measured by positron emission tomography (PET) with H₂¹⁵O. The regional distribution of tissue fractions of gray matter determined by voxel-based morphometry was also compared with SPECT and PET CBF distributions. **Methods:** SPECT studies with I-123-IMP, Tc-99m-HMPAO, and Tc-99m-ECD were performed on 11, 20, and 17 healthy subjects, respectively. PET studies were performed on 11 healthy subjects. Magnetic resonance (MR) imaging studies for voxel-based morphometry were performed on 43 of the 48 subjects who underwent SPECT study. All SPECT, PET, and MR images were transformed into the standard brain format with the SPM2 system. The voxel values of each SPECT and PET image were globally normalized to 50 ml/100 ml/min. Gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid images were segmented and extracted from all transformed MR images by applying voxel-based morphometry methods with the SPM2 system. **Results:** Regional distribution of all three SPECT tracers differed from that of H₂¹⁵O in the pons, midbrain, thalamus, putamen, parahippocampal gyrus, posterior cingulate gyrus, temporal cortex, and occipital cortex. No significant correlations were observed between the tissue fraction of gray matter and CBF with any tracer. **Conclusion:** Differences in regional distribution of SPECT tracers were considered to be caused mainly by differences in the mechanism of retention of tracers in the brain. Regional distribution of CBF was independent of regional distribution of gray matter fractions, and consequently the blood flow per gray matter volume differed for each brain region.

Key words: SPECT, CBF, I-123-IMP, Tc-99m-HMPAO, Tc-99m-ECD

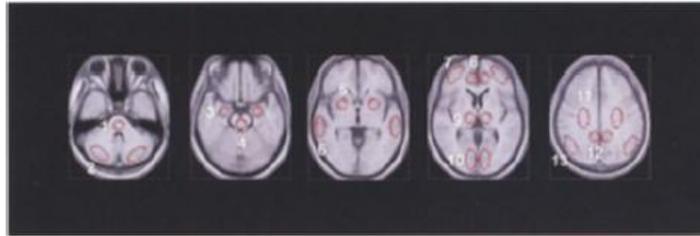


Fig. 1 Regions of interest drawn on all anatomically standardized images (1: pons, 2: cerebellum, 3: parahippocampal gyrus, 4: midbrain, 5: putamen, 6: temporal cortex, 7: frontal cortex, 8: anterior part of the cingulate gyrus, 9: thalamus, 10: occipital cortex, 11: centrum semiovale, 12: posterior part of the cingulate gyrus, 13: parietal cortex). All images are transaxial sections parallel to the anterior-posterior commissure (AC-PC) line. The slice positions are -36 , -18 , 0 , 6 , and 36 mm from the AC-PC line.

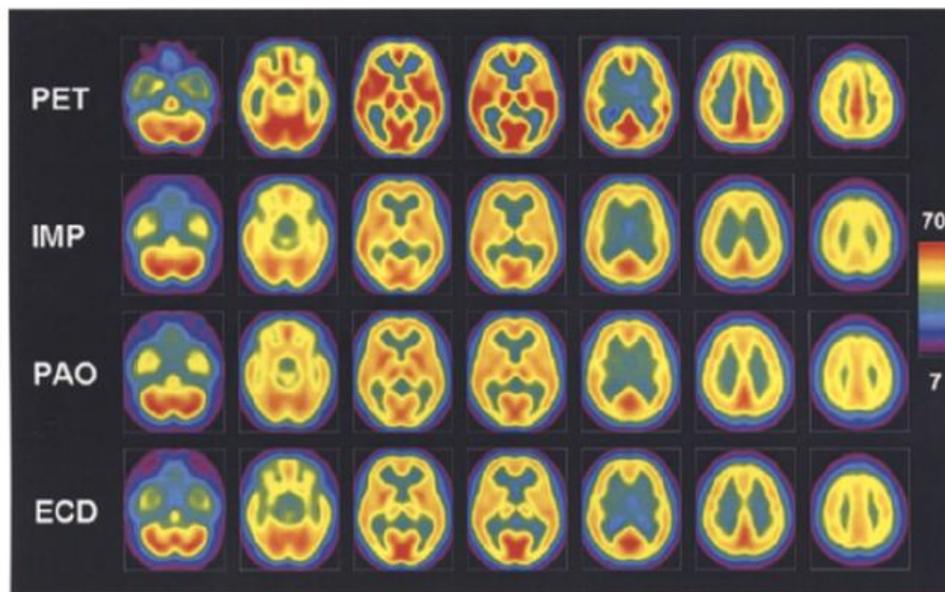


Fig. 2 Anatomically standardized averaged CBF images obtained with PET and SPECT (IMP, PAO, and ECD). All images are transaxial sections parallel to the AC-PC line. The slice positions are -36 , -18 , 0 , 6 , 22 , 36 , and 50 mm from the AC-PC line. Scale maximum and minimum values for all images are 70 and 7 ml/100 ml/min, respectively.

Ito H, Inoue K, Goto R, Kinomura S, Taki Y, Okada K, et al. Database of normal human cerebral blood flow measured by SPECT: I. Comparison between I-123-IMP, Tc-99m-HMPAO, and Tc-99m-ECD as referred with O-15 labeled water PET and voxel-based morphometry.

Table 4 Blood flow in gray matter calculated for each ROI according to Eq. 1

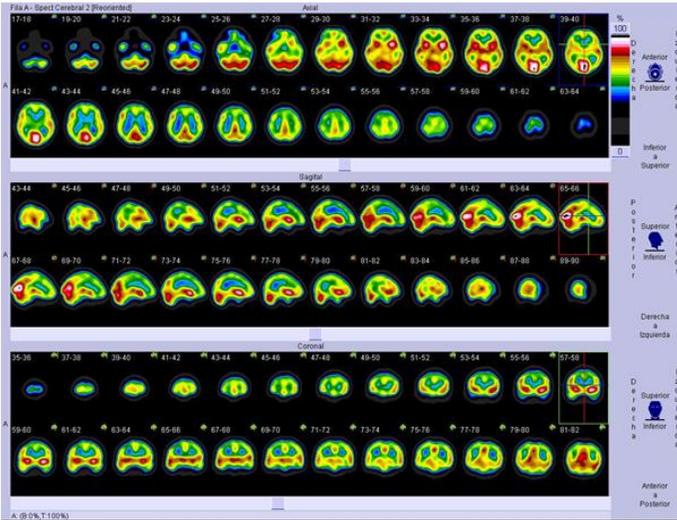
Region	PET	SPECT		
		IMP	PAO	ECD
Cerebellum	84.6	81.2	82.6	83.3
Pons	105.8	82.4	82.3	81.6
Midbrain	99.1	74.4	80.4	72.2
Thalamus	115.3	80.8	91.1	82.4
Putamen	98.1	78.0	83.3	82.2
Parahippocampal gyrus	64.8	59.4	64.7	55.8
Anterior cingulate	78.8	73.1	77.3	76.1
Posterior cingulate	97.7	75.2	79.2	79.1
Frontal cortex	89.4	88.4	87.3	87.6
Temporal cortex	90.9	79.7	76.5	77.9
Occipital cortex	110.2	94.5	90.6	105.7
Parietal cortex	85.9	80.6	79.7	82.4

Values are ml/100 ml/min

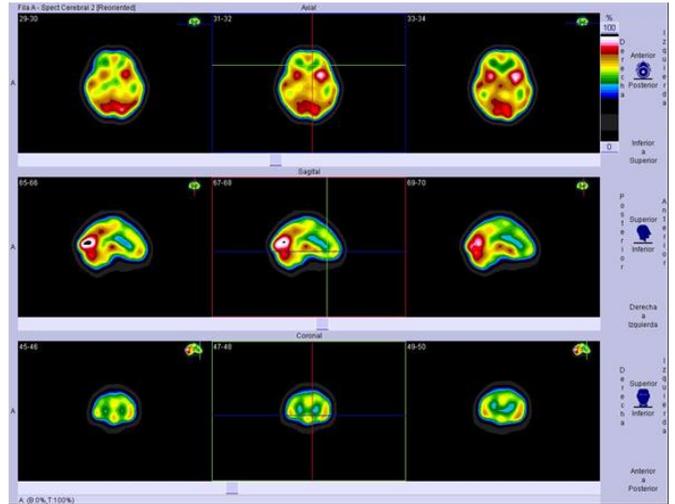
Ito H, Inoue K, Goto R, Kinomura S, Taki Y, Okada K, et al. Database of normal human cerebral blood flow measured by SPECT: I. Comparison between I-123-IMP, Tc-99m-HMPAO, and Tc-99m-ECD as referred with O-15 labeled water PET and voxel- based morphometry.

ANEXO 7 IMÁGENES DE CASOS REPRESENTATIVOS

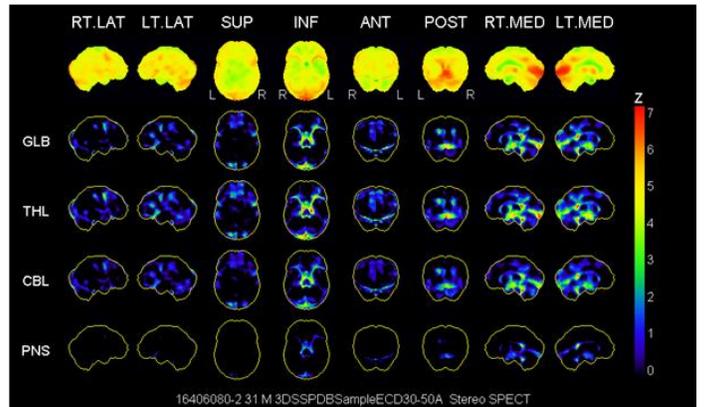
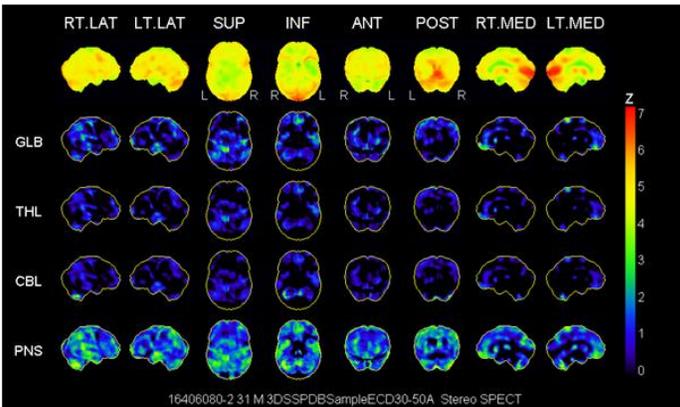
D1 BASAL



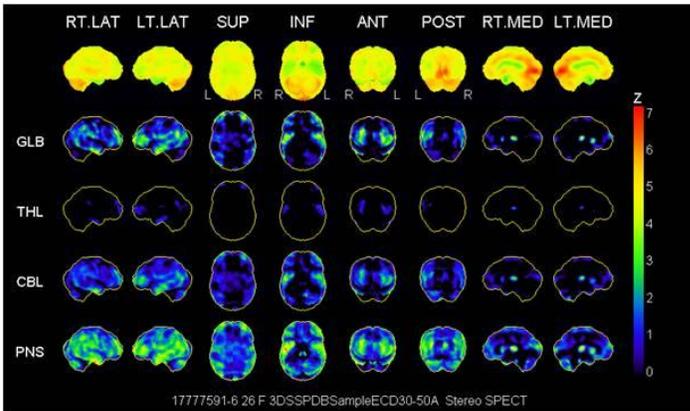
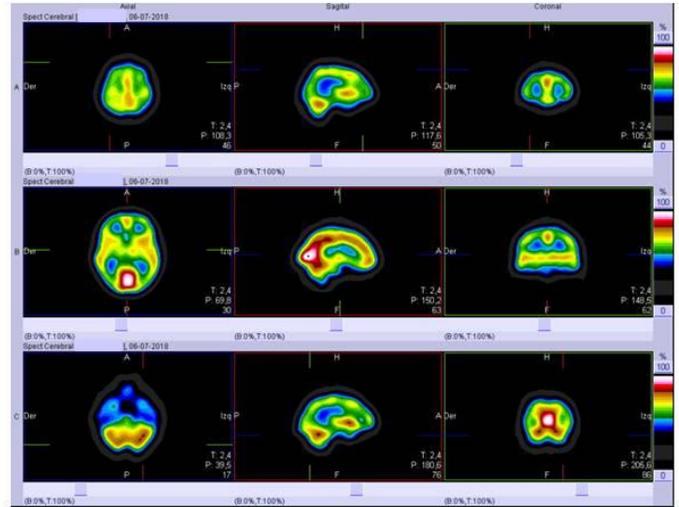
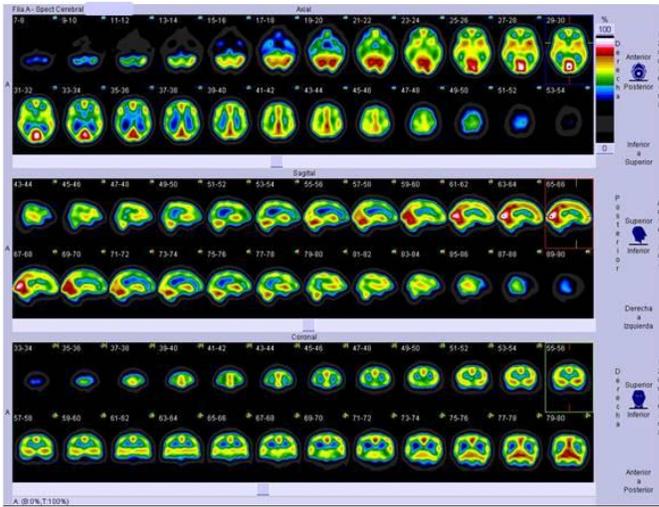
Disminución



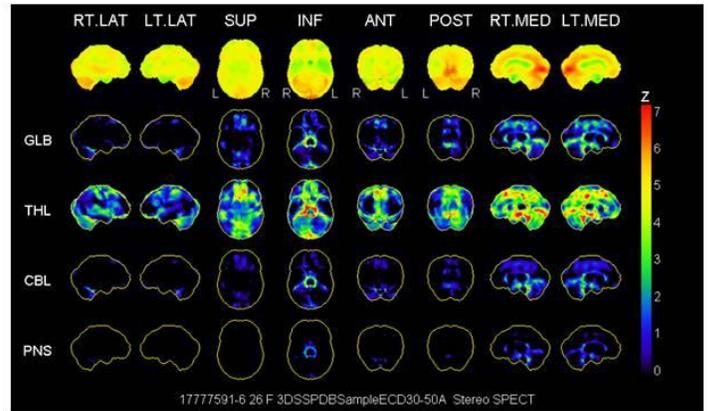
Aumento



D5 BASAL

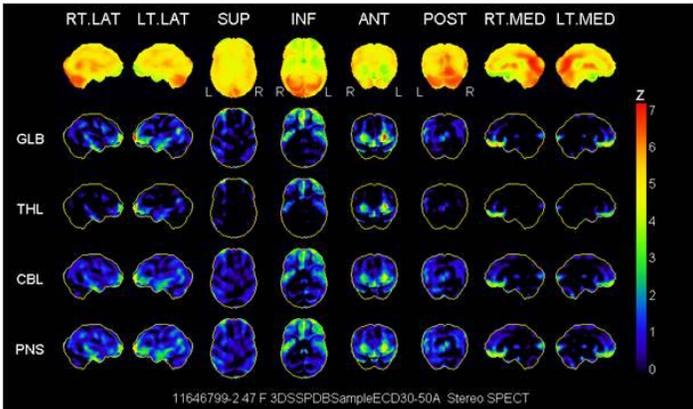
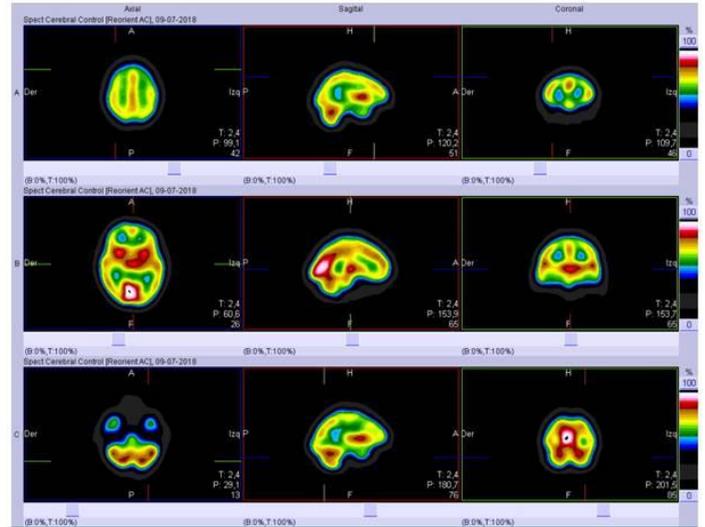
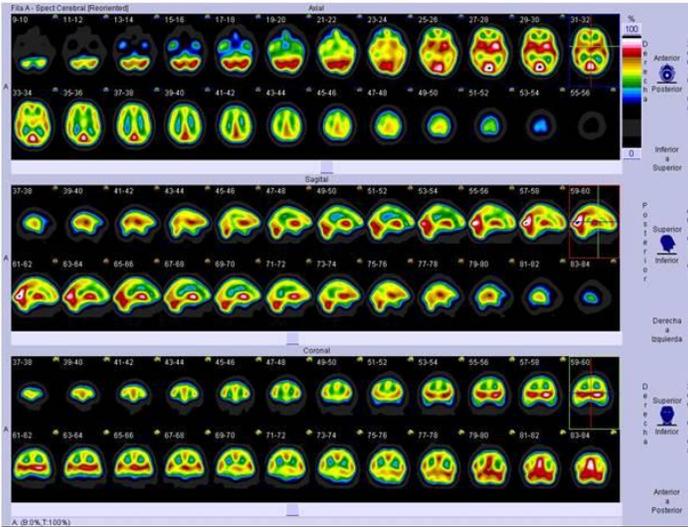


Disminución

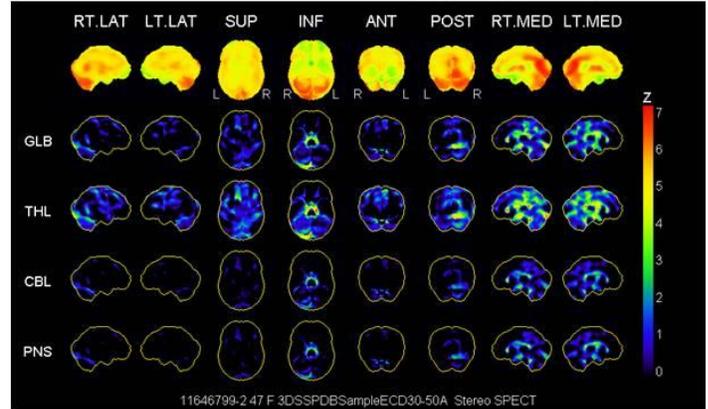


Aumento

D14 BASAL

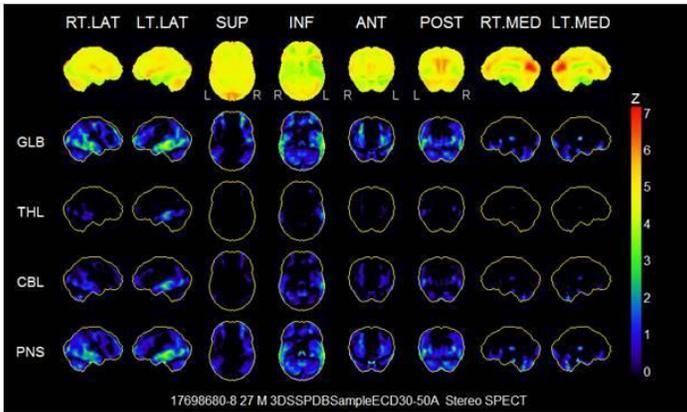
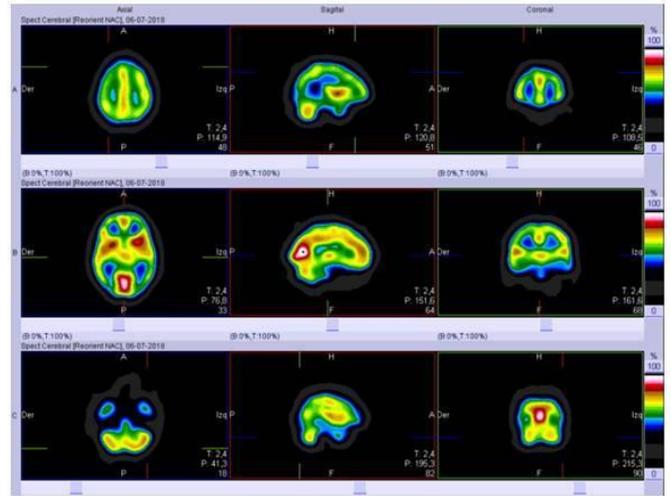
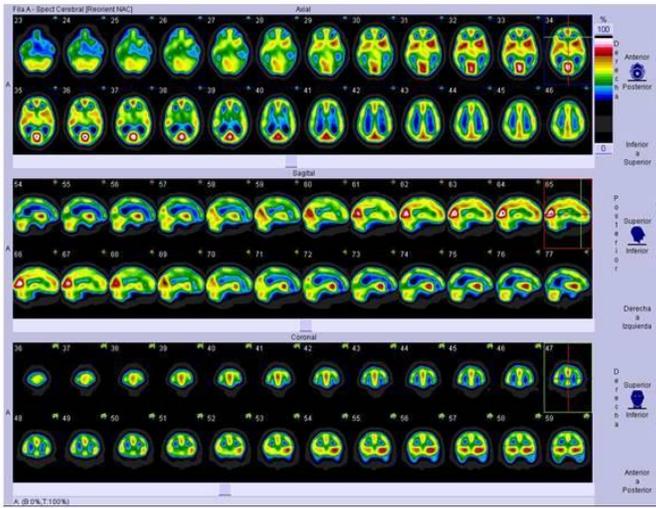


Disminución

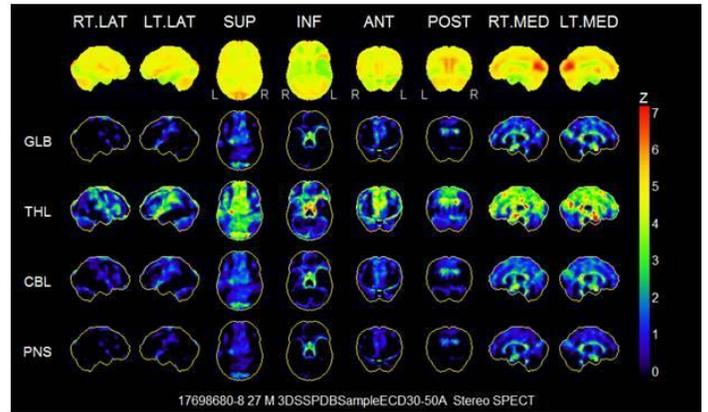


Aumento

D25 BASAL

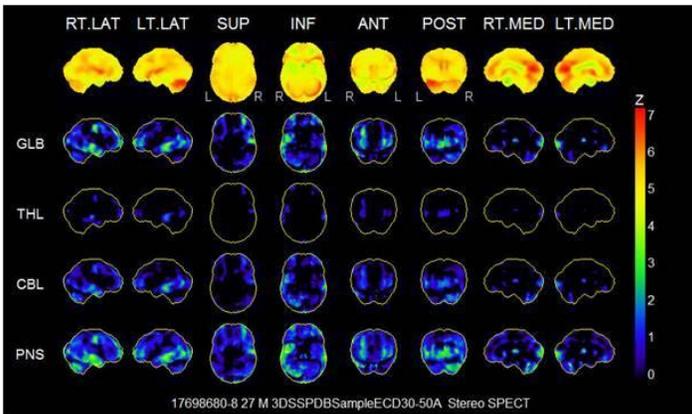
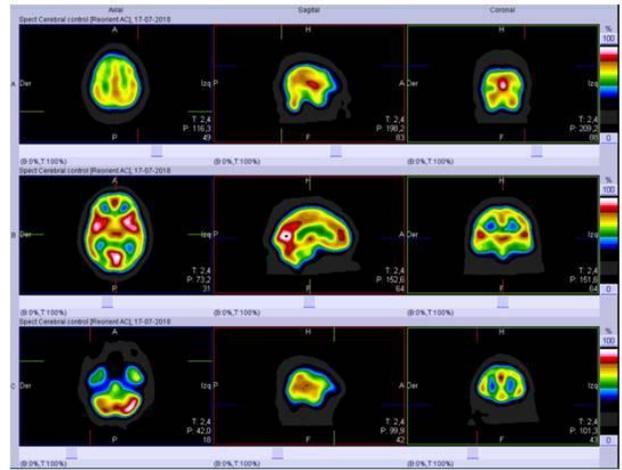
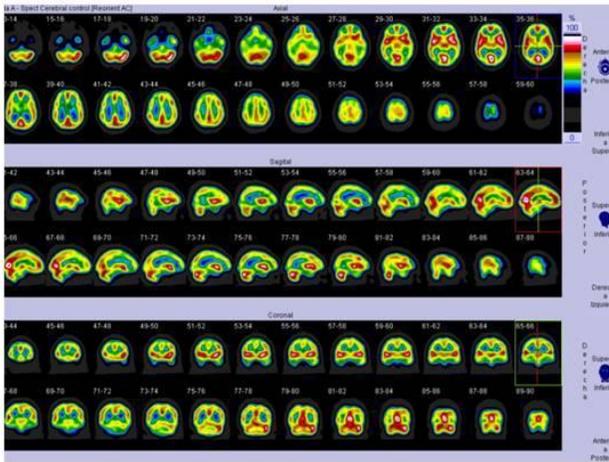


Disminución

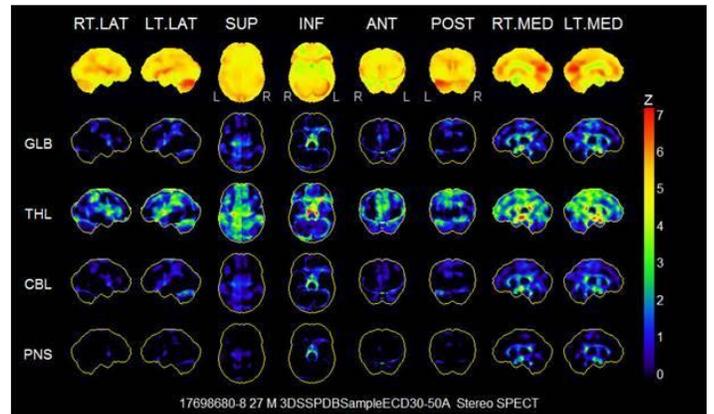


Aumento

D25 CONTROL

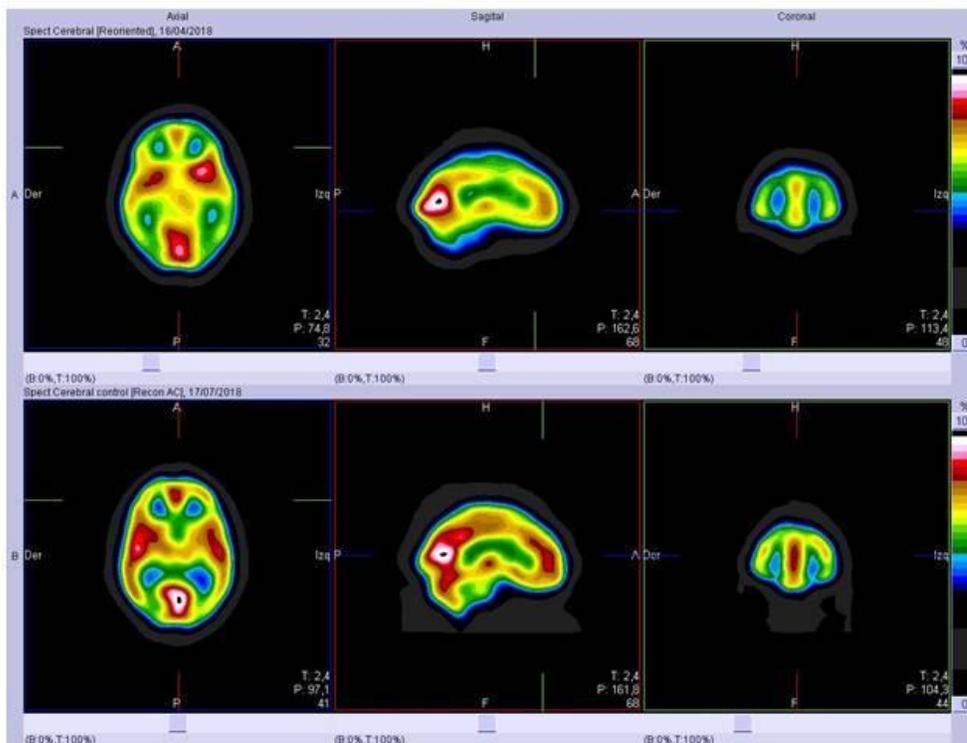
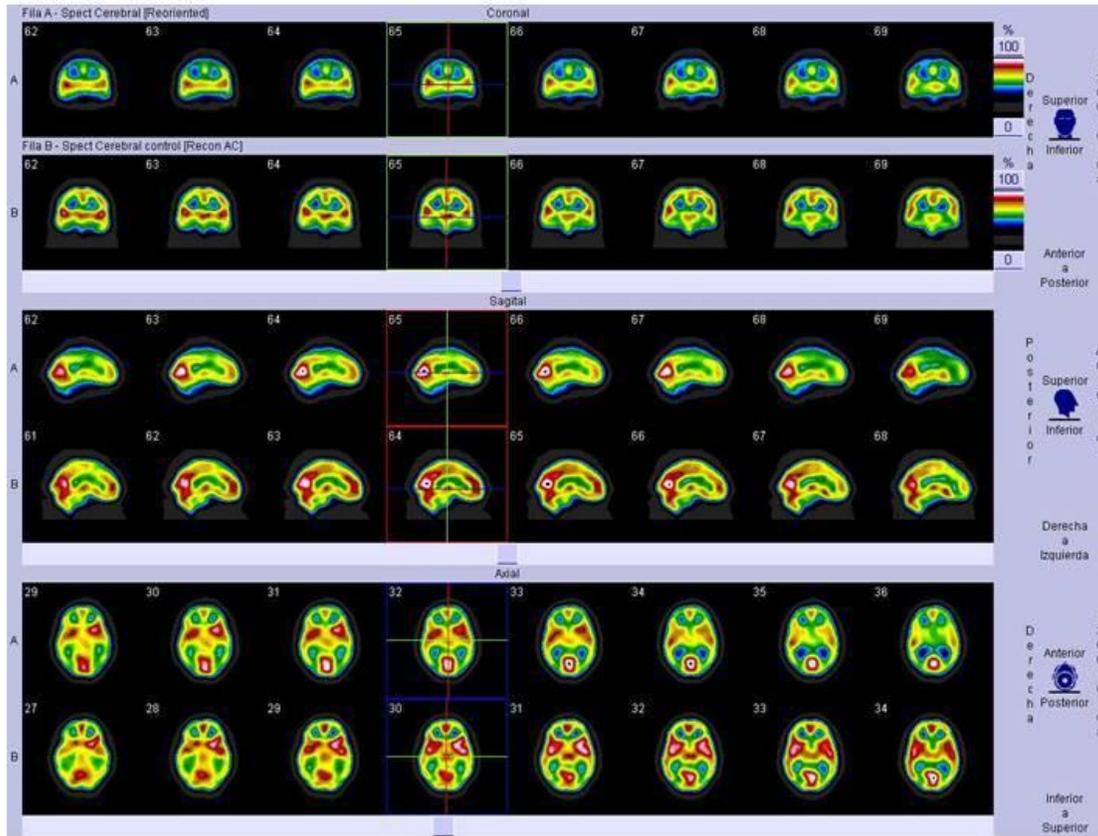


Disminución



Aumento

D25 comparativo



D32 BASAL

