



## **Escuela de Postgrado**

### **Programa de Formación de Especialista en Medicina Nuclear**

#### Minitesis:

**Análisis semicuantitativo de la perfusión cerebral regional con programa comercial de imágenes paramétricas NEUROSTAT 3DSSSP en pacientes con depresión mayor y su asociación con respuesta a terapia.**

*Fondecyt Regular 1160885*

**Autor:** Dr. Gabriel Castro Muñoz

**Tutora:** Dra. Teresa Massardo Vega  
Profesora Asociada

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

#### Colaboradores:

- Ps. Sebastián Corral Clínica Psiquiátrica Universitaria
- Sr. Ariel Castro, OAIC, Hospital Clínico Universidad de Chile,

Santiago, Chile. Junio 2021

## INDICE

RESUMEN.....	3
INTRODUCCIÓN .....	5
MARCO TEÓRICO Y FUNDAMENTACIÓN .....	8
MATERIALES Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN .....	33
CONCLUSIÓN .....	35
REFERENCIAS.....	36
<b>ANEXOS</b>	
• Beck.....	39
• HAMD.....	43
• Neurostat 3D-SSP.....	47
• Areas de Brodmann.....	48
• Base de datos.....	51
• Casos representativos.....	59

### **Agradecimientos:**

*A Drs. Byron Riedel y Diego Muñoz, becados Medicina Nuclear, por su apoyo en la interpretación de las imágenes.*

*A los tecnólogos médicos del HCUCH, por el procesamiento de las imágenes, especialmente a Raúl Lastra por su buena disposición.*

*Y a todos aquellos que me ayudaron directa o indirectamente en mi proceso de formación.*

## RESUMEN

### Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es un síndrome que se caracteriza principalmente por la pérdida del placer y ánimo melancólico, pero que puede variar de forma importante de paciente a paciente. Dentro del análisis inicial de los pacientes, junto con el diagnóstico, se realizan escalas clínicas basadas en cuestionarios avalados internacionalmente como son el *Hamilton Scale for Depression* (HAMD) o el inventario de Beck; asignando un puntaje en base a la intensidad y presencia de ciertos síntomas, a mayor puntaje, mayor severidad del cuadro.

Adicionalmente existen modalidades de imágenes funcionales que demuestran alteraciones de perfusión regional cortical cerebral en segmentos específicos comprometidos. Uno de estos estudios es la tomografía de fotón único (SPECT) utilizando principalmente radiotrazadores tecnecios, como el etileno-tioína dímico (ECD) o la Hexametilo propileno-amino-oxima (HMPAO), ambos fieles a la representación del flujo sanguíneo cerebral regional. Múltiples estudios ya han demostrado que globalmente existe una disminución de perfusión cerebral, y de forma regional el segmento más comprometido es el prefrontal, pero son marcadamente heterogéneas las alteraciones en el resto de las regiones, reportándose disminución de perfusión parietal, temporal y ganglios de la base mientras que en otros estudios se ha mostrado aumento de perfusión en estos últimos.

Existe la posibilidad de utilizar softwares disponibles como el programa Neurostat 3D-SSP, del profesor Satoshi Minoshima que permiten la valoración semicuantitativa de las alteraciones al ser comparadas con un grupo de pacientes normales.

Por otro lado, las pruebas neuropsicológicas de la batería CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery), utilizadas en algunos estudios, miden distintas funciones cerebrales como son pruebas de atención, reconocimiento de emocional, memoria espacial y tareas complejas de ejecución, demostrándose alteraciones en estas en pacientes con depresión.

### Objetivo:

Conocer las zonas con aumento y disminución de la perfusión cerebral regional basal en pacientes con depresión mayor.

Como objetivos secundarios están el:

- Determinar la correlación en la alteración de perfusión regional cerebral mediante SPECT, categorizadas en áreas de Brodmann y giros anatómicos, con respecto a la posible respuesta posterior a terapia habitual con ISRS.
- Determinar si las pruebas neurocognitivas de la batería CANTAB y los cuestionarios clínicos permiten identificar posible respuesta en pacientes tratados con ISRS
- Analizar parámetros relacionados con gravedad del cuadro clínico, a través del inventario de depresión de Beck y HAMD21, y su correlación con las alteraciones de perfusión descritas en Neurostat.

### Materiales y métodos

Se analizaron los datos de 31 pacientes con TDM según los criterios de DSM IV, vírgenes a terapia, en el contexto del Fondecyt regular 1160885 a los cuales se les realizaron el cuestionario

heteroaplicado HAMD por un especialista y el cuestionario autoaplicado de Beck, batería CANTAB e imágenes de perfusión cerebral en reposo con SPECT marcados con Tc99m-ECD.

A los 3 meses post terapia habitual con inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) se controlaron los pacientes nuevamente con scores clínicos, imágenes de perfusión y batería CATAB, siendo 21 los pacientes controlados.

Para el análisis de las imágenes se ocupó el programa Neurostat 3D-SSP, mediante el cual se tabularon las regiones con aumento o disminución de perfusión cerebral señalados en Z score en comparación con grupo de normales. Esta información fue dividida en regiones por segmentos anatómicos en ayuda de la superposición de imágenes de resonancia (dentro del mismo programa) y por áreas de Brodmann.

Se determinaron pacientes respondedores a todo aquellos que presentaron mejoría de su puntaje clínico HAMD y Beck > 50% (disminución), estipulando como no respondedores a aquellos con reducción < 50% o no asistencia a controles posteriores

Para el análisis estadístico se utilizaron correlaciones simples según normalidad determinada por la prueba D'Agostino & Pearson normality, con r de Pearson si la distribución es normal o Spearman si no lo es. Se considero como estadísticamente significativo, las pruebas con valor  $p < 0.05$ . Para la identificación de parámetros que permitieran identificar respondedores o no respondedores se utilizó un análisis de regresión logística bivariado y multivariado. El mejor modelo multivariado se obtuvo considerando criterio de información de Akaike y el valor del área bajo la curva. Se usaron los programas estadísticos GraphPad Prism 11 y Stata12.1

## Resultados

A nivel **prefrontal**, la región dorsolateral estaba disminuida en todos los casos a la izquierda (media z: -4,2) y todos menos 3 a la derecha (media z: -3,5) y a nivel ventromedial a la izquierda 20/31 estaban disminuidos (media z score:1,86) y a la derecha, 19 disminuidos y 1 aumentado (media z: -2,2.).

Ambas **cortezas entorrinales** presentaron perfusión aumentada en 31/31 casos (z media izquierda: 4,3 y derecha 5,7).

En el análisis por BA las que presentaron mayormente anomalías de **perfusión aumentada** fueron: BA6, 19, 23, 24, 28, 31 y 34 a la izquierda, y 6, 19, 23, 24, 28, 31 y 34 a la derecha. La **disminución de la perfusión** se observó principalmente en las BA9, 10, 11, 25, 32, 40, 46 y 47 a la izquierda y en las BA9, 11, 25, 32, 40, 46 y 47 a la derecha

En el análisis bivariado y multivariado para determinar un parámetro predictor de respuesta, ninguna característica tuvo significancia estadística para lograr dicha categorización. Solo se observó mayor OR con respecto a escolaridad, como factor de riesgo ya conocido.

## Conclusión

Los datos de esta mini tesis están en concordancia con la mayoría de los estudios publicados en relación con la disminución de perfusión en región prefrontal. Las regiones con aumento de perfusión consistente encontradas fueron en la corteza entorrinal y las BA19, 23, 28, y 34; reportados en la literatura. El programa Neurostat 3D-SSP es una herramienta semicuantitativa útil para la determinación de las alteraciones de perfusión en pacientes con depresión.

En la búsqueda de un predictor de respuesta precoz a terapia se han realizado múltiples sin poder encontrar un método mínimamente invasivo. Si bien, la escolaridad ha sido demostrado como un factor de riesgo, en términos de perfusión cerebral, en esta mini tesis, no hubo relación con predicción a respuesta a terapia.

## INTRODUCCION

La mejor manera de considerar la depresión es como un síndrome, que adopta diversas formas en diferentes personas. Todos comparten los síntomas de tristeza excesiva o falta de experiencias placenteras, pero las características asociadas pueden variar mucho. Algunos tienen más apetito y sueño, mientras que otros experimentan lo contrario. Algunos tienen problemas para concentrarse o tomar decisiones, mientras que otros se enredan en cavilaciones culpables sobre acciones pasadas. Lo más preocupante es que algunos pacientes, no necesariamente los que presentan síntomas graves y deterioro, desarrollan pensamientos suicidas. Toda esta variabilidad sugiere que debería haber formas de clasificar la depresión en subtipos basados en alteraciones biológicas específicas (Dunlop BW, 2017).

Los estudios biológicos de la depresión mayor aún no han tenido mucho éxito en la subtipificación subtipo del trastorno. Las evaluaciones de la neuroquímica, la genética, la electroencefalografía, neuroendocrinología, la inflamación y la metabolómica (el estudio de las moléculas en la sangre derivadas de los procesos celulares) se han investigado, con resultados inconsistentes. Los niveles elevados de marcadores inflamatorios son de especial interés como posible etiología de la depresión resistente al tratamiento. Algunos análisis preliminares sugieren que un marcador biológico de inflamación puede ayudar a indicar el tratamiento más adecuado, aunque todavía se requiere una mayor validación.

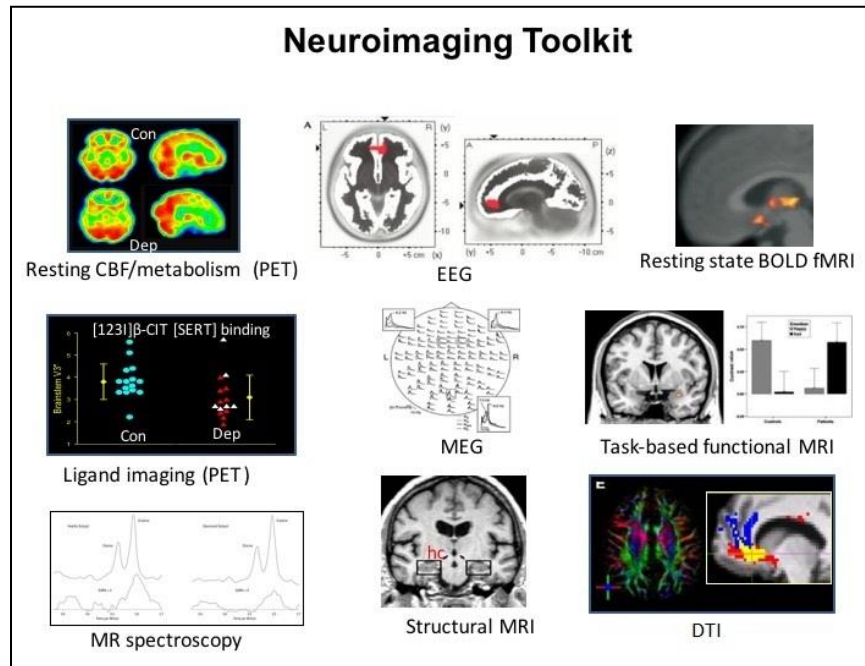
Muchos investigadores creen que los avances en la comprensión de la biología de la depresión requerirán combinaciones de biomarcadores. Por ejemplo, es posible que los marcadores genéticos ayuden a clasificar la depresión de forma más eficaz junto con métodos de investigación centrados en el cerebro.

La depresión es uno de los problemas de salud mental más frecuentes del mundo, con unos 350 millones de enfermos en todo el mundo y cerca de 20 millones en Estados Unidos. Aunque las aplicaciones de neuroimagen para identificar los distintos tipos de depresión han avanzado enormemente en los últimos años, ningún hallazgo se ha reproducido suficientemente ni se ha considerado lo bastante significativo como para justificar su aplicación en el ámbito clínico que nos ocupa.

En los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) existe una alta tasa de no respuesta a terapia antidepressiva convencional con inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), de no adherencia al tratamiento y de refractariedad. El suicidio, la ideación suicida y las conductas de automutilación son los síntomas más graves de la enfermedad, con gran impacto económico, familiar, social y laboral.

El reconocer precozmente una posible respuesta al tratamiento estándar en pacientes con TDM es trascendente para optimizar el manejo posterior del paciente.

En TDM existen alteraciones de flujo cerebral regional y de metabolismo de glucosa relativamente acoplados, así como alteraciones en la densidad de receptores neuronales específicos por ejemplo de tipo serotoninérgicos, que se pueden objetivar con tomografía de emisión de fotón único (SPECT) y tomografía de emisión de positrones (PET) con escasa repercusión anatómica. Existen varias modalidades de estudio en la actualidad para evaluar la depresión, pero en la clínica son poco utilizadas (Dunlop BW, 2017)



En la imagen, se presentan siete de las formas de neuroimagen relacionadas con los trastornos del estado de ánimo: Tomografía por emisión de positrones (PET): electroencefalografía (EEG); imágenes dependientes del nivel de oxígeno en sangre (DTI: Diffusion tensor imaging); flujo sanguíneo cerebral (CBF); resonancia magnética funcional (fMRI); y magneto encefalografía (MEG).

El objetivo principal de esta mini tesis es conocer las zonas con aumento y disminución de la perfusión cerebral regional basal y a 3 meses post terapia.

Como objetivos secundarios están:

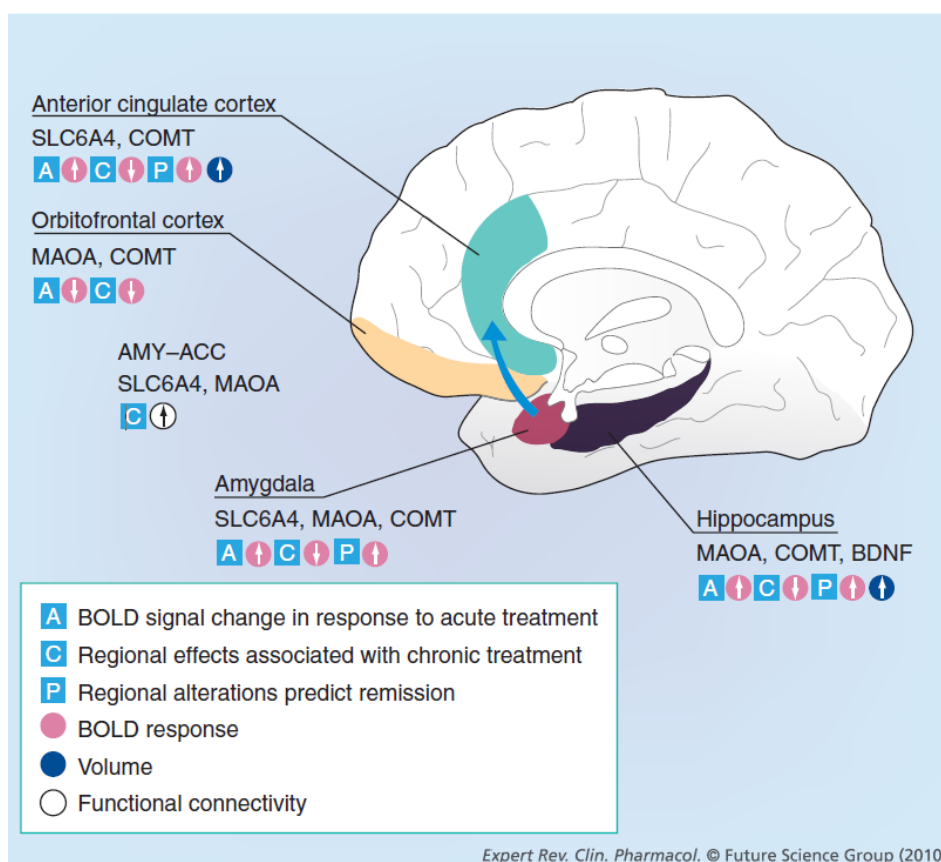
a) la identificación del parámetro o conjunto de ellos que permita identificar a los pacientes respondedores de los no respondedores mediante el análisis de las alteraciones de la perfusión regional cerebral con SPECT, las pruebas de depresión clínicas (Hamilton Score o HAMD e Inventario Depresión Beck) y desempeño en tareas de la batería neurocognitiva CANTAB) así como algunas características demográficas de los pacientes con TDM, sin medicación específica previa.

b) facilitar la interpretación de las neuroimágenes con SPECT de perfusión cerebral utilizando base de datos estandarizadas y lograr familiarización con la compleja anatomía y funcionalidad de las alteraciones en TD

Contamos con los pacientes del proyecto FONDECYT regular 1160885, quienes fueron sometidos a estudios de perfusión cerebral en nuestro centro clínico, utilizando análisis multivariado para predecir respuesta a terapia, mediante análisis semicuantitativo independiente de las imágenes usando software Neurostat 3D-SSP disponible gratuitamente en la web.

Una minitesis anterior en el mismo tema (J. Spuler) <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/151206?show=full> analizó parte de la información referida a cambios en sentido negativo de la perfusión cerebral respecto a sujetos normales de la base de datos del software y su relación con análisis porcentual usando metodología cuantitativa Statistical Parametric Imaging (SPM8).

Si bien la búsqueda de parámetros de respuesta a tratamiento sigue en curso, incluyendo análisis mediante machine learning, aun con respecto a la perfusión cerebral cortical regional no hay un consenso claro al respecto.



**En la figura, variantes genéticas que afectan a la respuesta al fármaco, así como a las propiedades funcionales y de desarrollo de las regiones cerebrales de procesamiento de las emociones que son moduladas por la acción antidepressiva.**

La nomenclatura de los genes corresponde a la Herencia Mendeliana en el Hombre en línea.  
AMY-ACC: Amígdala-corteza cingulada anterior; BOLD: Blood oxygen level dependent; BDNF: Brain-derived neurotrophic factor; COMT: Catechol-O-methyltransferase.

## MARCO TEORICO

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad que afecta a más de 264 millones de personas en el mundo. ([https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1)). Posee un alto impacto social familiar y laboral, siendo una de las causas más importantes de discapacidad y pérdida de años de vida sana (AVISA), incluso mayor que las enfermedades cardiovasculares, concentrando más del 40% de las licencias médicas (Rojas, 2004).

Tiene mayor prevalencia en la población femenina, estando presente en hasta el 21% de las mujeres en algún momento de sus (Yonkers KA, 1995), más frecuentemente entre los 20 y 45 años, con tendencia a durar y recurrir más (RC, 2003).

En Chile afecta a un 6% de las mujeres y a un 3% de los hombres, mayores de 15 años. Si se agregan los episodios de depresión leve y la distimia, la prevalencia alcanza el 10.7% entre las mujeres y el 4.9% en hombres (Vicente, Rioseco, Saldivia, Kohn, & Torres, 2002).

La complicación más grave del TDM es el suicidio y las conductas e ideaciones suicidas, siendo la causa de muerte de más de 800.000 personas en el mundo cada año (Alimohammadi AM, 2013). Por lo tanto, es de gran importancia identificar y tratar precozmente a los pacientes con depresión.

Actualmente el criterio diagnóstico mayormente utilizado es el de la 4ª edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) y la 10ª revisión de la clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados a la salud (CIE-10).

Múltiples herramientas clínicas sirven de apoyo para el diagnóstico del TDM, como la escala de calificación de Hamilton para la depresión (HAMD) y el inventario de depresión Beck, este último siendo un cuestionario auto aplicado estándar evaluando distintos puntos clínicos. Sin embargo, estas herramientas han sido criticadas por su subjetividad (Maske UE, 2016). Por lo tanto, existe una demanda por estudios mínimamente invasivos que analicen objetivamente a los pacientes con TDM.

### **Depresión y herramientas clínicas**

El HAMD o Hamilton Rating Scale for Depression es una prueba usada regularmente para la evaluación de pacientes con TDM, aplicada por un especialista. La versión original incluye 17 ítems evaluando síntomas diversos experimentados la última semana, creado para la evaluación de pacientes hospitalizados, motivo por el cual tiene énfasis en síntomas melancólicos o físicos. Posteriormente se realizó una escala con 21 ítems, agregando síntomas que permitían diferencias cuadros depresivos según subtipos. Una de las limitaciones de la prueba es la no inclusión de síntomas atípicos como hipersomnia e hiperfagia (M, 1960). El método de puntaje asigna un número entre el 0 y el 4 para la presencia de síntomas según su severidad, abarcando distintas variables clínicas presentes como insomnio, ánimo depresivo, suicidio entre otros. Se considera normal una puntuación entre 0 y 7, entre 8-16 es sugerente de depresión leve, 17-26 depresión moderada y mayor o igual a 24 depresión severa (Sharp, June 2015).

Por otro lado, el inventario de Depresión Beck es otra herramienta utilizada para evaluar a los pacientes con TDM. Es un cuestionario auto aplicado que consta de 21 ítems que evalúan síntomas a lo largo de la última semana. Requiere lectura sencilla y es fácilmente aplicable por la población general. Un score de  $\leq$  a 9 es normal, 10-15 sintomatología mínima depresiva, 16-31 leve depresión, 32-47 en favor a depresión moderada y  $>$ 47 depresión severa (Khademi, 2005).



Igualmente existen pruebas neuropsicológicas utilizadas en menor frecuencia, como la batería CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) <http://www.cambridgecognition.com/cantab> las cuales evalúan distintas áreas y funciones como: función ejecutiva, reconocimiento de emociones, memoria, atención, velocidad psicomotora, memoria de trabajo espacial, entre otras; indicando las que estarían alteradas en función del cuadro clínico.

Un análisis preliminar (Egerházi A, 2013) sugirió que el TDM se asocia con disfunciones neurocognitivas en diferentes dominios, siendo más prominente en la prueba de aprendizaje por parejas (PAL), que requiere tanto la elaboración de "estrategias frontales" como los "procesos mnemónicos". Se descubrió que el déficit cognitivo mejoraba parcialmente en la remisión, lo que sugiere que el estado de ánimo actual de un individuo interactúa con la capacidad de realizar una tarea cognitiva.

Además, se ha reportado en otros estudios que las funciones neurocognitivas más alteradas pertenecen a la esfera emocional, por ejemplo, hay una falta en el reconocimiento de las emociones faciales, incluso en modelos animales. Otras dificultades en estos pacientes son el control ejecutivo, la memoria y la sensibilidad a la retroalimentación. Esas funciones implican circuitos neuronales que incluyen múltiples áreas de la corteza prefrontal relacionadas con regiones subcorticales (cuerpo estriado, tálamo) y estructuras del lóbulo temporal (amígdala, hipocampo). El procesamiento afectivo y la sensibilidad a la retroalimentación pueden responder a los ISRS.

### **Trastorno depresivo mayor y neuroimágenes funcionales.**

Desde los años 80, las imágenes funcionales con SPECT, la tomografía por emisión de positrones (PET) y la RMf han sido utilizadas para pacientes con TDM (Li, 2018), analizando flujo regional cerebral (rCBF) y metabolismo.

El flujo sanguíneo cerebral está definido como la cantidad de sangre entregada al cerebro en una región específica y en un momento dado.

Existen múltiples trazadores para evaluar rCBF, siendo los más comúnmente utilizados para la evaluación del flujo cerebral con SPECT el HMPAO, una oxima, y el dímero de etilencisteína (ECD); ambos marcados con Tc99m.

Son compuestos altamente lipofílicos, capaces de cruzar la barrera hemato-encefálica y volverse hidrofílicos una vez integrados a la célula, representando el flujo cerebral al momento de la inyección.

El HMPAO, a pesar de su inestabilidad posterior a la marcación, es más utilizado que su contraparte. Su retención en el cerebro está limitada a la reacción enzimática con el glutatión, el cual está presente en una alta prevalencia.

El ECD posee una alta estabilidad posterior a su marcación con Tc99m, presentando además una alta tasa de extracción y bajo clearance (Walovitch, 1989). Su retención cerebral está asociada con la de esterificación estereoespecífica hacia derivados de ácidos hidrofílicos.

Ambos trazadores han demostrado presentar buena correlación con el rCBF y son de fácil acceso y económicos, pero se ha descrito que tienden a subestimar las regiones de hiperemia, descrito particularmente con ECD en accidentes cerebrovasculares subagudos reperfundidos (Lassen, 1994).

Con respecto al metabolismo, el PET con 18-flúor-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) es una herramienta utilizada actualmente en trastornos del ánimo. Esta modalidad de estudio ocupa la marcación de un análogo de la glucosa (FDG) con 18F (isótopo producto de ciclotrón) basándose en el principio que la glucosa es el sustrato energético único utilizado por el parénquima cerebral. Este trazador es incorporado a las células mediante el transportador GLUT1, y con mayor avidez y de forma habitual, en el parénquima cerebral. En pacientes con TDM se ha reportado de forma más consistente disminución global del metabolismo cerebral, lo cual es precozmente visualizado con esta modalidad de imagen.

Por su parte, la RMf permite identificar regiones con mayor utilización de oxígeno mediante la secuencia BOLD. Cuando una región específica de la corteza aumenta su actividad en respuesta a una tarea, la fracción de extracción de oxígeno de los capilares locales conduce a una caída inicial en la hemoglobina oxigenada y un aumento en el dióxido de carbono local (CO<sub>2</sub>) y la hemoglobina desoxigenada. Después de un retraso de 2-6 segundos, aumenta el flujo sanguíneo cerebral, liberando un excedente de hemoglobina oxigenada, eliminando la desoxihemoglobina. Es este rebote en la oxigenación tisular local lo que tiene representación funcional en esta modalidad. (<https://radiopaedia.org/articles/bold-imaging>)

Es transversal en las modalidades de estudios, la afectación de áreas cerebrales específicas, como el área de Brodmann (BA) 25 que corresponde a la región cingulada subgenual, la corteza prefrontal, especialmente región orbitofrontal y estructuras límbicas relacionadas con emociones negativas y automutilación; incluyendo además ganglios basales (núcleos lentiformes y tálamos).

### **Regulación del flujo sanguíneo cerebral**

A pesar de corresponder solo al 2% de la masa corporal total, el cerebro consume más del 20% de la energía corporal. Esta característica lo hace extremadamente sensible a la disminución de flujo sanguíneo ya que, al carecer de mecanismos de almacenaje energético, depende directamente de los niveles de oxígeno y glucosa que haya en el torrente sanguíneo. Por lo mismo, presenta múltiples mecanismos de regulación para cumplir con la demanda energética solicitada. Cuenta con 4 mecanismo de regulación: control metabólico, control neural, control neuroquímico y autorregulación de presiones (Celecia, 1984 ).

La regulación metabólica es el acoplamiento de la demanda metabólica cerebral regional de oxígeno y glucosa generada por la actividad neuronal local y el flujo sanguíneo a través de ese tejido. Esto sugiere que el cerebro tiene un mecanismo intrínseco que modifica su suministro vascular en función de cambios locales en la actividad funcional. Sin embargo, los mecanismos precisos responsables del acoplamiento siguen sin estar claros.

El control neuronal se basa en la idea de que la actividad neuronal consume la mayor cantidad de energía en el cerebro y el flujo sanguíneo cerebral regional se ajusta en consecuencia a la demanda metabólica. Por tanto, la inervación extrínseca y las neuronas intracerebrales podrían formar el mecanismo de acoplamiento entre el flujo y el metabolismo.

El control químico se refiere a la influencia de las tensiones de los gases en sangre arterial sobre el flujo sanguíneo cerebral. El flujo sanguíneo cerebral regional es muy sensible a los cambios en la tensión arterial de dióxido de carbono con aproximadamente un 5% de cambio en el flujo sanguíneo por cada 1 mm Hg de cambio en el dióxido de carbono arterial. El flujo sanguíneo cerebral es relativamente insensible a los cambios en el pH entre 6,7 y 7,6 o la tensión arterial de oxígeno dentro del rango fisiológico normal; sin embargo, cuando la tensión arterial de oxígeno cae por debajo de 50 mm Hg, hay un aumento pronunciado del flujo sanguíneo cerebral.

La autorregulación de la presión se define como el mantenimiento de un flujo constante en un rango de presiones de perfusión. Aunque se han postulado mecanismos metabólicos, miogénicos y neurógenos para explicar la autorregulación cerebrovascular, el control preciso sigue siendo desconocido (Knezevic, 1988).

### **Flujo cerebral regional y sus alteraciones en TDM**

En las últimas décadas, el desarrollo acelerado de las imágenes funcionales, estructurales y la fusión de ambas han permitido acceder a una basta cantidad de información con respecto a los correlatos neuronales en el TDM, y en este sentido han contribuido a una mejor comprensión de la etiopatogenia de la enfermedad, convirtiéndose en una herramienta crucial de diagnóstico, tratamiento e incluso aportando valor pronóstico (Mayberg, 2014)

La determinación de rCBF es uno de los parámetros más antiguos utilizados en depresión mayor, siendo vastamente estudiado (Graff-Guerrero, 2004) (Frangou, 2006), pero sin consenso claro actual sobre las zonas involucradas, variando por técnica y radiotrazador utilizado, intensidad de la enfermedad, forma de presentación y medicamentos específicos (Chen Q, 2011).

A pesar de esto, hay casi un total acuerdo que en los pacientes con TDM existe una disminución del flujo cerebral en el lóbulo frontal, particularmente la corteza prefrontal dorsolateral y el giro cingulado anterior. Con menor frecuencia, se ha descrito disminución de flujo cerebral en ganglios de la base y regiones temporales y parietales (Brody, 2001). Esta hipoperfusión frontal lo diferencia de la depresión bipolar, en la cual se ha descrito aumento de perfusión cortical cerebral, particularmente en el área ejecutiva (Áreas de Brodmann 6, 8, 9 y 10) (Mena, 2007). La intensidad de hipoperfusión en las regiones ya mencionadas se ha correlacionado con el puntaje en pruebas clínicas de HAMD y con la hipofrontalidad asociada a los síntomas negativos (Galynker II, 1998).

Para el análisis del rCBF tradicionalmente se ha utilizado radiotrazadores tecnecios como el ECD y el HMPAO o la iodoanfetamina (IMP) marcada con I123, pero no son directamente comparables con trazadores como el agua marcada con O15 utilizados en PET/CT; 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.

En los estudios de metabolismo cerebral con 18F-FDG PET/CT el hallazgo más comúnmente reportado es la disminución global del metabolismo, incluso directamente relacionado con la intensidad del cuadro depresivo (Newberg, 2011) (Videbech, 2000)

Se han reportado diferentes áreas comprometidas en distintos estudios, siendo constantes el giro cingulado anterior y la corteza dorsolateral prefrontal izquierdas. Estudios como el de Kumar y cols, (Kumar, 1993) han mostrado que la disminución de metabolismo abarca incluso estructuras subcorticales, incluso en mayor intensidad que en la enfermedad de Alzheimer.

Un estudio reciente comparó las alteraciones de perfusión en NeuroSPECT versus las alteraciones metabólicas en PET y concluyo que son biomarcadores distintos en la evaluación del TDM, incluso discordantes, describiendo correlación entre las alteraciones de perfusión de la ínsula en relación con la duración y numero de episodios depresivos (Guedj, 2020).

### **Análisis de imágenes funcionales cerebrales**

Las imágenes funcionales analizando el flujo cerebral regional con SPECT pueden ser interpretadas visualmente, en base a una escala de colores a elección.

Están disponibles, múltiples softwares de análisis paramétrico para la ayuda en la interpretación de las imágenes. El utilizado en esta mini tesis es el programa Neurostat 3D-SSP, disponible gratuitamente en la web. Este programa realiza una normalización espacial y posterior filtrado de las imágenes para ser comparadas con la base de datos de pacientes normales disponibles, por edad, sexo y radiofármaco utilizado.

### **Respuesta a terapia: parámetros clínicos e imagenológicos.**

Entre un 30% a 50% de los pacientes con TDM no responden al primer medicamento administrado (Thase, 2003). Debido a la latencia del efecto del fármaco, hay un período de espera de al menos 2 a 3 semanas, en parte con la aparición de efectos secundarios, hasta que se deba considerar la falta de respuesta a la medicación en un solo paciente. Múltiples estudios han abordado la respuesta a terapia desde la actividad/metabolismo de la región pregenual del cingulado anterior, siendo reportado mayor respuesta a paroxetina, sertralina o venlafaxina aquellos pacientes con mayor actividad/metabolismo (Mulert, 2007). Esta región ha sido relacionada con el comportamiento emocional y juega un rol importante en la fisiopatología de la depresión (H.S Mayberg, 1997). 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 (Ruhe HG, 2012). Así mismo, 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 (Willeumier K, 2011).

Del punto de vista morfológico, una reducción morfométrica en el hipocampo es hasta la fecha el hallazgo estructural más replicado relacionado con la predicción de la respuesta al tratamiento y con una mayor pérdida volumétrica en el hipocampo asociada con una peor respuesta al tratamiento (MacQueen GM, 2008).

Actualmente, mediante machine learning, se ha podido categorizar a pacientes en grupos de respuesta a tratamiento en base a parámetros clínicos relevantes, que incluyen variables demográficas, antecedentes personales, cuadro clínico y datos médicos básicos como índice de masa corporal y presión arterial (Paul, 2019 ). Incluso se han identificado variantes genéticas dentro de los cuadros depresivos, asociadas a alteraciones particulares en las múltiples modalidades de neuroimágenes (Rabl, 2010).

Como parámetro de respuesta a terapia, varios estudios han utilizados herramientas clínicas disponibles, como HAMD y el inventario de depresión Beck, en ambos casos considerando una mejoría >50% del puntaje con respecto al basal como paciente respondedor a terapia (Bastos, 2017) (Amen, 2020)

## Pregunta de investigación:

¿Es factible, mediante el programa Neurostat, identificar las regiones con aumento y disminución de perfusión regional cerebral en pacientes con trastorno depresivo mayor?

¿Se correlaciona la gravedad del cuadro clínico, estipulado mediante el inventario de depresión de Beck y HAMD21, con respecto a las alteraciones de perfusión cerebral con SPECT?

¿Es posible detectar algún parámetro demográfico, clínico, neurocognitivo o de perfusión cerebral regional con SPECT que permita categorizar precozmente a los pacientes en respondedores o no respondedores?

El análisis de perfusión regional cerebral mediante técnica de SPECT, utilizando Neurostat como herramienta semicuantitativa, permite identificar precisamente las áreas con aumento o disminución de perfusión cerebral en pacientes con trastorno depresivo mayor en estudio basal y a los 3 meses posteriores a la instauración de terapia habitual con ISRS

## Objetivo:

Conocer las zonas con aumento y disminución de la perfusión cerebral regional basal en pacientes con depresión mayor.

## Objetivos secundarios:

Determinar la correlación en la alteración de perfusión regional cerebral mediante SPECT, categorizadas en áreas de Brodmann y giros anatómicos, con respecto a la posible respuesta posterior a terapia habitual con ISRS.

Determinar si las pruebas neurocognitivas de la batería CANTAB y los cuestionarios clínicos permiten identificar posible respuesta en pacientes tratados con ISRS

Analizar parámetros relacionados con gravedad del cuadro clínico, a través del inventario de depresión de Beck y HAMD21, y su correlación con las alteraciones de perfusión descritas en Neurostat.

## MATERIAL Y METODO

Utilizando la información provista por el proyecto Fondecyt regular 1160885, se analizaron retrospectivamente 32 pacientes (23 mujeres y 9 hombres) con diagnóstico de TDM, realizado por el psiquiatra según criterios DSM IV; con HAMD 21 mayor o igual a 15, vírgenes a terapia y sin otras comorbilidades que afecten la perfusión cerebral (abuso de sustancias, accidentes cerebrovasculares, epilepsia y enfermedades crónicas). Fueron criterios de exclusión embarazo, hipotiroidismo, menores de 18 años y mayores de 60 años.

Además, se realizaron controles a los 3 meses a 21 pacientes con puntajes clínicos de depresión, pruebas neuropsicológicas y perfusión cerebral.

Todos los pacientes fueron sometidos a un estudio de perfusión cerebral basal, en reposo, realizado con Tc99m-ECD, además de prueba de depresión HAMD 21 y cuestionario Beck, y pruebas neuropsicológicas con batería CANTAB. 21 pacientes fueron controlados a los 3 meses posterior al uso de ISRS, bajo las mismas condiciones que el estudio basal.

Para identificar pacientes respondedores de no respondedores se utilizaron los cuestionarios Beck (disminución mayor o igual a 50% categoriza como respondedor) y la asistencia a los controles posteriores (interpretado como falta de adherencia al tratamiento). De esta forma se identificaron 16 pacientes respondedores y 16 no respondedores a terapia habitual con ISRS. Además, se incluyeron a aquellos pacientes que discontinuaron el tratamiento y rechazaron su control médico.

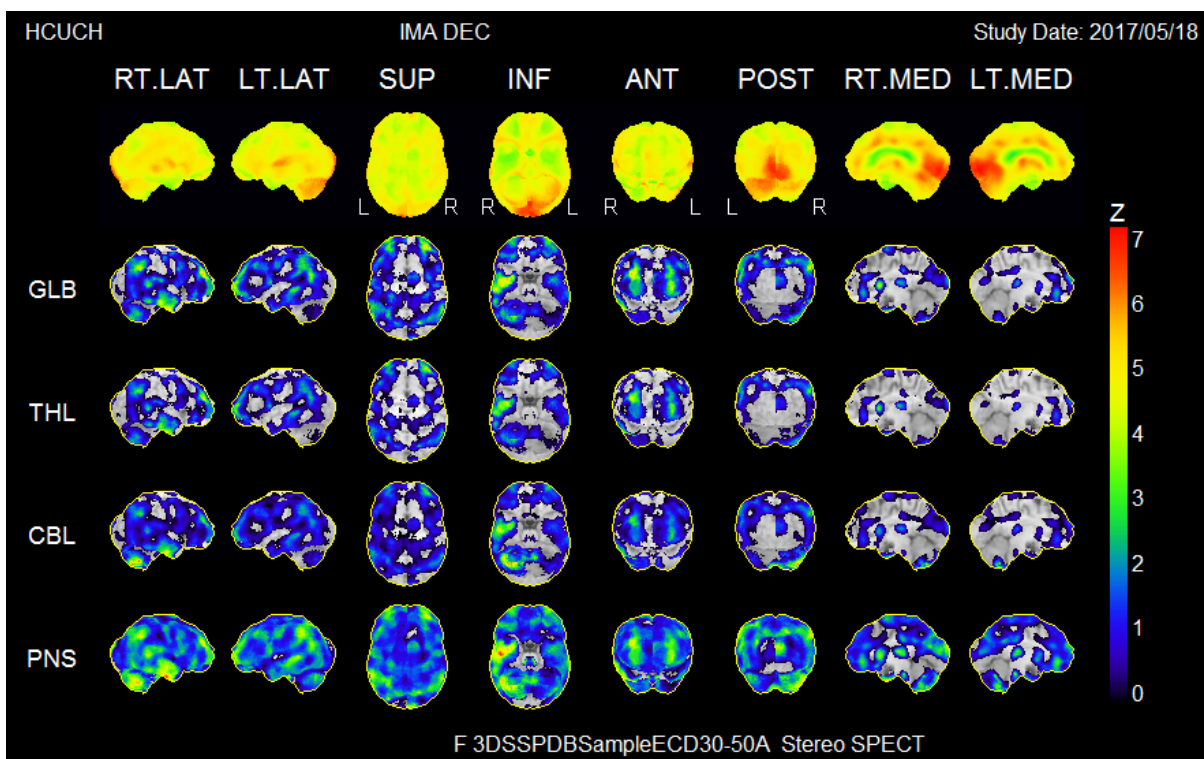
Para motivos de esta minitesis se analizaron las imágenes de perfusión cerebral obtenidas en los estudios basales. Los pacientes fueron inyectados con Tc99m-etilencisteína dímero (ECD) por vía endovenosa en condiciones de reposo (habitación tranquila, baja iluminación y sin estímulos externos). La adquisición de imágenes se realizó 60 minutos posteriores a la inyección, con SPECT (Siemens E-CAM) de 2 cabezales, en 90° (colimador de baja energía y alta resolución, 64 steps y matriz de 128x128). El control de calidad de la marcación del kit ECD en el momento demostró menos del 10% de Tc99m libre en todos los casos.

El procesamiento habitual de las imágenes incluye corrección de movimiento automática (en caso de ser necesario) y corrección de atenuación mediante el método de Chang, utilizando el coeficiente de atenuación del agua como parámetro para corregir los fotones que disminuyen su energía; considerando tanto a hueso como tejido cerebral como un mapa uniforme con un coeficiente de atenuación de  $0.1\text{cm}^{-1}$ . Este método es utilizado cuando no se tiene disponibilidad de un mapa de corrección de atenuación más fidedigno, logrado con los equipos híbridos que incluyen tomografía computada. Todos los pacientes fueron reorientados espacialmente, utilizando como puntos de referencia la comisura blanca anterior y posterior.

Posteriormente se realizó un análisis paramétrico de las imágenes con el software 3D-SSP/Neurostat, disponible gratuitamente en la web (<https://neurostat.neuro.utah.edu/>) por el Profesor Satoshi Minoshima, MD, PhD. Con este programa se obtiene una representación tridimensional de la superficie cerebral, reconociendo áreas con alteración de perfusión (aumento o disminución) en comparación con una base de datos de pacientes normales, entregando valores en forma de mapa de puntuación Z (número de desviaciones estándar de la media de sujetos

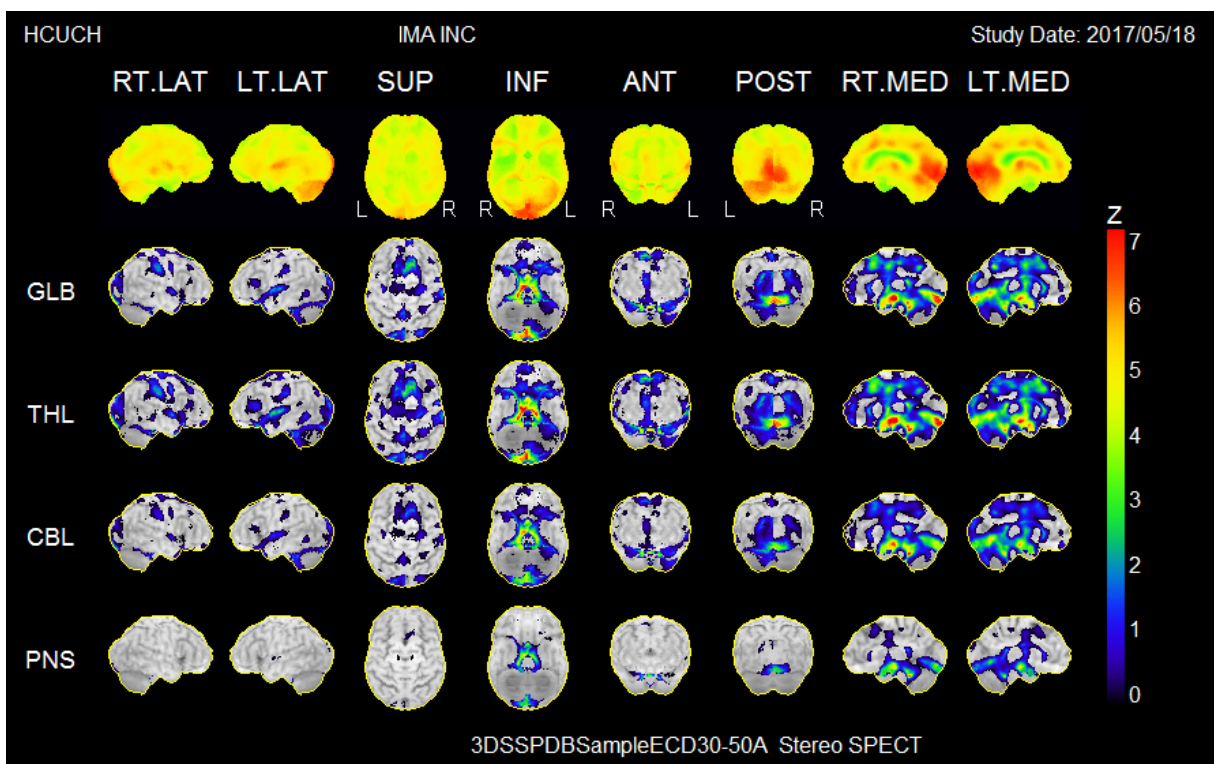
normales), con un valor asignado entre 1 a 7 donde 0 es normal y 7 muy alterado. Algunos autores consideran valores >1.5 como anormales. Se puede analizar según radiofármaco, edad y sexo.

El análisis paramétrico final es representado en 5 filas (perfusión original, normalizadas a corteza global, tálamo, cerebelo y puente) y 8 columnas (vista lateral derecha, lateral izquierda, superior, inferior, anterior, posterior, mesial derecha y mesial izquierdo)



Caso D3. Disposición de imágenes paramétricas con Neurostat 3D-SSP, identificando las regiones con alteraciones de perfusión disminuidas (DEC) con respecto a la base normal. Nótese las alteraciones en la corteza prefrontal, de forma bilateral y temporal derecho.





Caso D3. Disposición de imágenes paramétricas con Neurostat 3D-SSP, identificando las regiones con alteraciones de perfusión aumentadas (INC) con respecto a la base normal. Nótese el aumento de perfusión cerebral occipital, habitual para este radiotrazador (ECD). Igualmente la corteza entorrinal se encuentra aumentada, hallazgo consistente en casi todos los pacientes.



Las tareas de la batería CANTAB fueron realizados con un psicólogo a cargo, en una Tablet portátil (Ipad), incluyendo en el análisis 10 controles sanos. Estos datos fueron tabulados según la matriz entregada por el programa (**Tabla 6**). Se analizaron las siguientes pruebas:

- Atención (AST: attention switching task)
  - 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)
- Reconocimiento de emociones (ERT: emotion recognition task)
  - 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**
- Función ejecutiva (OST: one touch stockings of Cambridge)
  - 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.
- Aprendizaje de pares asociados (PAL: paired associates learning)
  - 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
- Procesamiento visual rápido (RVP: rapid visual information processing)
  - Evalúa la atención sostenida, la detección de señales y la impulsividad.
- Espacio espacial (SSP: spatial span)
  - Tarea que evalúa la capacidad de memoria de trabajo visoespacial
    - SSPFSL SSP Forward Span Length
    - SSPRSL SSP Reverse Span Length
- Memoria de trabajo espacial (SWM: spatial working memory)
  - 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

**Tabla 1. Datos tabulados de pruebas CANTAB separadas por áreas de evaluación. Azul atención, amarillo reconocimiento de emociones, rosado tareas de ejecución, celeste aprendizaje asociativo, verde procesamiento visual rápido, gris span espacial y rojo memoria de trabajo.**

CANTAB																					
ATENCIÓN	RECONOCIMIENTO EMOCIONES								TORRE DE LONDRES		APRENDIZAJE ASOCIATIVO		PROCESAMIENTO VISUAL RÁPIDO		SPAN ESPACIAL		MEMORIA DE TRABAJO ESPACIAL				
ASTLSWMD	ERTOMDRT	ERTH	ERTUHA	ERTUHD	ERTUHF	ERTUHR	ERTUHS	ERTUHSU	OTSPSFC	OTSPSFC	PALFAMS	PALTEA	SVPA	SPMDL	SSPSSL	SSPRSL	SWMBE	SWMBE4	SWMBE8	SWMBE8	SWMS
1215,5	3172	22	0,01	0,03	0,06	0,13	0,08	0,09	7	0	11	19	0,8265	541,5	3	3	21	0	5	16	9
655,5	1186,5	31	0,45	0,17	0,62	0,5	0,39	0,64	13	3	16	4	0,9949	415	7	5	0	0	0	0	3
921	1102,5	31	0,4	0,25	0,22	0,73	0,52	0,5	10	1	14	9	0,9716	448	5	5	22	4	0	18	8
953	1448	30	0,31	0,33	0,1	0,89	0,62	0,35	11	3	7	22	0,9705	349	5	5	19	0	6	13	9
798	1468,5	38	0,3	0,38	0,2	0,63	0,21	0,48	13	3	9	18	0,9993	418	5	8	18	8	5	11	8
785	946	24	0,39	0,12	0,04	0,77	0,39	0,31	12	1	17	5	0,9954	375	8	7	6	0	3	3	7
1169	1950,5	47	0,33	0,37	0,04	0,45	0,3	0,31	8	1	20	0	0,9352	689,5	8	7	0	0	0	0	5
787	1072,5	43	0,15	0,09	0,06	0,59	0,36	0,21	4	1	11	14	0,8348	368	5	7	3	0	3	0	8
746	1153	57	0,15	0,32	0,47	0,73	0,39	0,56	11	1	13	13	0,8939	506	5	6	11	0	0	11	8
913	1570,5	31	0,75	0,62	0,08	0,64	0,47	0,28	10	2	9	37	0,9652	332	6	6	0	0	0	0	9
700,5	1430,5	37	0,68	0,45	0,28	0,88	0,77	0,61	11	1	13	7	1	628,5	9	8	0	0	0	0	7
844	1671	26	0,16	0,12	0,06	0,61	0,75	0,38	9	2	12	8	0,9435	382	7	5	11	0	1	10	8
767	1664	51	0,36	0,39	0,01	0,69	0,36	0,31	12	2	13	7	0,8321	361	6	5	0	0	0	0	7
604	830	23	0,08	0,17	0,33	0,51	0,39	0,09	11	2	18	2	0,9617	312	6	5	3	2	1	0	9
896	1159,5	51	0,33	0,25	0,2	0,73	0,27	0,4	13	3	17	3	0,9045	482	9	8	2	0	0	2	6
613	1174	29	0,61	0,29	0,02	0,41	0,75	0,35	10	2	14	8	0,9939	348	8	7	8	0	6	2	7
904	1639	39	0,39	0,38	0,38	0,48	0,24	0,39	19	2	8	48	0,8112	496	7	4	2	2	7		
804	1130,5	35	0,16	0,08	0,03	0,51	0,15	0,2	8	0	13	24	0,8123	445	5	6	21	3	10	8	9
794	1078	34	0,44	0,17	0,52	0,77	0,64	0,61	9	0	20	0	0,9401	283	7	5	7	0	4	3	4
896	1607	63	0,41	0,48	0,42	0,67	0,42	0,65	6	0	17	3	0,9045	410	6	5	13	0	6	7	8
735,5	1098,5	59	0,44	0,41	0,15	0,59	0,54	0,51	15	3	17	3	0,8488	433	8	5	0	0	0	0	2
835	1185,5	59	0,33	0,33	0,49	0,56	0,63	0,3	6	0	14	13	0,9437	387	6	5	17	2	5	10	9
651	1153	37	0,52	0,41	0,45	0,73	0,75	0,88	10	2	7	40	0,9907	395	7	6	16	0	5	11	6
775	1191	27	0,5	0,45	0	0,47	0,35	0,38	10	1	20	0	1	430,5	6	5	8	0	0	8	9
1156	1148,5	57	0,24	0,61	0,13	0,48	0,53	0,54	10	0	16	5	0,8885	545	6	7	17	1	1	15	8
823	1210,5	42	0,88	0,68	0,62	0,88	0,75	0,77	13	2	18	2	1	413	8	9	8	0	0	8	9
825,5	1171,5	67	0,43	0,37	0,51	0,87	0,73	0,64	13	2	17	3	0,8784	635,5	6	5	6	0	0	6	3
827	1727	62	0,49	0,36	0,3	0,69	0,56	0,48	11	0	17	5	0,9352	720,5	6	7	16	3	1	12	9
918,5	2220,5	24	0,14	0,03	0,11	0,61	0,33	0,45	7	1	8	18	0,9722	382,5	6	6	0	0	0		
830,5	1269	50	0,19	0,12	0,28	0,73	0,32	0,42	10	1	13	7	0,9196	426	8	6	1	0	1	0	4
838,5	1050	46	0,3	0,15	0,04	0,54	0,42	0,33	15	3	12	13	0,9025	473,5	6	6	3	1	2	0	3
678	1279	25	0,28	0,41	0	0,77	0,52	0,2	10	2	17	3	0,9995	370	6	4	21	2	6	13	10
1059	937,5	32	0,5	0,64	0,04	0,62	0,62	0,41	10	1	20	0	1	412,5	6	6	5	0	0	5	7
1294	1374	28	0,45	0,12	0,18	0,64	0,47	0,33	10	0	11	9	0,9398	399	5	3	21	0	7	14	10

## Análisis estadístico

Los datos fueron analizados usando el programa GraphPad Prism 9 versión 1.0 para Windows. Se realizaron correlaciones de la información obtenida (datos demográficos, puntajes clínicos de depresión, pruebas neuropsicológicas y parámetros de aumento o disminución en z scores respecto a normales con Neurostat 3D-SSP) mediante prueba D'Agostino & Pearson normality, con r de Pearson si la distribución es normal o Spearman si no lo es. Se considero como estadísticamente significativo, las pruebas con valor  $p < 0.05$ .

Además, se analizaron 10 pacientes controles (sin patología y sin tratamiento), determinando valores normales para las pruebas CANTAB estudiadas.

Para identificar el sentido y la magnitud de los factores predictores para respuesta, se realizó un análisis de regresión logística bivariado y multivariado. El mejor modelo multivariado se obtuvo considerando criterio de información de Akaike y el valor del área bajo la curva. En caso de ser necesario se aplicó la prueba de razón de verosimilitud. El modelo bivariado y multivariado fue controlado por las variables sexo, edad, nivel educacional y puntaje Beck. Junto con eso, algunas variables fueron estandarizadas a un puntaje Z. Para todas las pruebas se consideró un p value  $< 5\%$ . Los análisis estadísticos se realizaron con el programa Stata v12.1.

## RESULTADOS

Se analizaron 31 pacientes, todos en condición basal, con primer episodio depresivo diagnosticado por especialista y sin tratamiento antidepressivo; 72% de los pacientes fueron mujeres y 35% tenía hábito tabáquico. Las características demográficas y puntajes de scores clínicos de depresión se encuentran en la **tabla 2**.

**Tabla 2.** Análisis descriptivo de las características demográficas y puntajes clínicos.

PARAMETROS	MEDIANA	RANGO
EDAD	32,9	22-49
ESCOLARIDAD	16,2	12-21
BECK	30,1	12-51
HAMD	21,5	15-52

En el análisis de las imágenes paramétricas mediante programa Neurostat 3D-SSP, se objetivo lo siguiente (**tabla 3**):

### Análisis por regiones

Ambas **cortezas entorrinales** presentaron perfusión aumentada en 31/31 casos (z media izquierda: 4,3 y derecha 5,7).

La **circunvolución postcentral** (lóbulo parietal) presentó 14/31 casos anormales a la izquierda (8 aumentados y 6 disminuidos) y 16/31 a la derecha (2 aumentados/14 disminuidos).

A nivel **prefrontal**, la región dorsolateral estaba disminuida en todos los casos a la izquierda (media z: -4,2) y todos menos 3 a la derecha (media z: -3,5) y a nivel ventromedial a la izquierda 20/36 estaban disminuidos /media z score:1,86) y a la derecha, 19 disminuidos y 1 aumentado (media z: -2,2.)

Ambos **temporales** presentaron disminución de la perfusión en 29/31 a la izquierda y 35/36 a la derecha casos más marcados a la derecha (media z: -3) siendo peor la región media izquierda y la superior derecha.

Los lóbulos **parietales** presentaron disminución de la perfusión en un menor número de pacientes (media z -1,5 a la izquierda media z-2,1 a la derecha) sin casos de aumento de la perfusión.

### Análisis por áreas de Brodmann (BA)

Las que presentaron mayormente anomalías de **perfusión aumentada** fueron: BA6, 19, 23, 24, 28, 31 y 34 a la izquierda, y 6, 19, 23, 24, 28, 31 y 34 a la derecha.

La **disminución de la perfusión** se observó principalmente en las BA9, 10, 11, 25, 32, 40, 46 y 47 a la izquierda y en las BA9, 11, 25, 32, 40, 46 y 47 a la derecha.



Se analizaron las alteraciones de perfusión en estudios basales en pacientes respondedores y no respondedores, evidenciándose disminución de flujo regional cerebral en lóbulos frontales y temporales en ambos grupos de pacientes (**tabla 4a y 5a**). En áreas de Brodmann se evidenció aumento de perfusión cerebral en BA19, 23, 24, 28 y 34 en ambos grupos, mayor en BA24 en pacientes respondedores (**tabla 4b y 5b**)

**Tabla 4a. Pacientes respondedores. Análisis de perfusión con programa Neurostat 3D-SSP. En verde disminución de perfusión y en rojo el aumento de perfusión. Según sitio anatómico**

casos	FRONTAL		PARIETAL			TEMP					FRONTAL		PARIETAL			TEMP					FRONTAL BILATERAL		
	dorsolateral	ventromedia	Giro postcentral	Parietal inferior	Parietal superior	Polo temporal	Giro temporal superior	Giro temporal medio	Giro temporal inferior	Corteza entorrinal	dorsolateral	ventromedia	Giro postcentral	Parietal inferior	Parietal superior	Polo temporal	Giro temporal superior	Giro temporal medio	Giro temporal inferior	Corteza entorrinal	orbitofrontal	cingulado anterior	
5	-4	0	-1	-2	-1	0	-3	-4	-5	4	-5	0	-2	-3	-2	0	-1	-3	-5	6	0	-1	
9	-5	-1	3	-1	-1	0	0	-1	-3	-1	3	-5	-1	0	-2	-3	-1	-5	-5	-4	3	-5	-3
12	-4	-2	-1	1	-1	0	0	-3	-3	-2	3	-2	-6	0	0	-3	-1	-4	-4	-4	4	-3	-4
14	-7	-4	0	-4	-2	-1	-2	-3	-3	3	-5	-7	0	-3	-2	0	-2	-2	-4	5	-5	-4	
15	-5	-2	-1	-1	-2	0	-3	-3	-3	4	-3	-3	-1	-1	-2	0	-2	-3	-5	6	-3	-3	
20	-3	-3	1	-1	-2	0	0	-2	-3	3	-2	-3	0	0	-1	-1	-3	-2	-3	6	-2	-1	
26	-3	0	3	-1	-2	0	-2	-2	-3	3	-1	-1	-3	-3	-3	-1	-4	-3	-4	6	-1	-3	
28	-3	0	0	-2	-2	0	-3	-3	-3	6	-3	0	-3	-2	-3	-4	-4	-3	7	7	-3	-2	
29	-7	-2	2	-3	0	0	-2	-2	-2	6	-7	-3	-3	-4	-4	-3	-5	-5	-3	7	-5	-4	
31	-3	-2	0	0	0	0	-3	-2	-2	4	-2	1	3	-1	-2	0	-3	-2	-3	6	-2	-1	
32	-7	-7	-4	-5	-5	-3	-5	-5	-5	5	-7	-7	-4	-3	-7	-3	-4	-5	-4	7	-7	-5	
34	-3	0	-3	0	-2	0	-2	-2	-2	5	-3	0	-3	-2	-3	0	-3	-2	-3	6	-2	-4	
37	-5	-2	0	-1	-1	0	-2	-2	-2	3	-3	-3	-1	0	0	-3	-1	-1	-1	5	-4	-3	
39	-4	1	0	-2	-2	2	-3	-2	-2	6	-3	3	2	0	-2	-3	-4	-4	-4	7	-3	-3	
40	-5	-3	0	0	-1	0	-2	-2	-2	6	-7	-4	-2	-3	-3	0	-4	-2	-2	7	-4	-3	
41	-5	-2	0	0	-2	0	-3	-3	-1	6	-5	-2	0	0	-3	0	-4	-3	-3	7	-4	-3	

**Tabla 4b. Pacientes respondedores. Análisis de perfusión con programa Neurostat 3D-SSP. En verde disminución de perfusión y en rojo el aumento de perfusión. Según áreas de Brodmann.**

	OF	OF		CCA	CCA		CCA		OF		OF	OF		CCA	CCA		CCA													
	6	9	10	11	19	23	24	25	28	31	32	34	40	46	47	6	9	10	11	19	23	24	25	28	31	32	34	40	46	47
2	1	-3	1	5	3	3	-3	3	1	5	5	-3	-2	-3	3	1	-1	-1	-1	4	3	1	-1	3	1	0	4	-3	-1	-3
1	-1	-2	-3	-1	7	3	-1	-1	3	-2	3	-2	1	-2	1	-1	-2	-3	-1	6	3	-2	3	-1	-2	3	-2	-2	-2	-2
-1	-2	-1	-2	3	3	3	-2	2	2	2	-2	3	-1	-1	-3	-1	-2	-1	-4	3	4	2	-1	3	2	-3	4	-1	-1	-1
1	0	-2	-4	2	7	1	-4	3	2	-2	4	-1	-1	-4	-1	0	-1	-6	2	7	1	-6	4	3	-2	5	-2	-1	-3	
1	-1	-2	-1	1	7	3	-3	6	1	-1	3	1	-1	-1	-1	-1	-1	-2	-3	3	7	3	-1	5	3	-1	4	-1	-1	0
2	-1	-1	1	2	7	5	-1	5	-1	-1	3	2	1	-1	-2	1	-1	-1	1	7	3	-2	5	-1	-2	3	-1	-1	1	1
1	1	1	-2	2	6	3	-1	3	1	-1	3	-1	-1	-1	-1	1	1	-2	1	6	3	-1	5	1	-1	5	-2	-1	-1	-1
-1	1	2	-1	-1	7	6	-1	4	2	3	7	-3	-2	-2	-1	1	2	-1	0	7	5	-1	5	2	3	7	-1	-2	-2	-2
3	1	1	-1	3	7	5	-3	7	5	-2	6	-3	-2	-3	3	2	1	-1	2	7	4	-3	7	5	-3	6	-2	-1	-2	-2
3	2	2	1	1	3	3	-1	4	-1	-1	5	-1	3	-1	1	3	2	-1	1	3	2	-1	4	-1	-1	6	-2	1	-1	-1
1	-6	-3	-2	-1	7	1	-2	3	-1	-3	3	-5	-6	-5	1	-1	-3	-3	-3	7	0	-2	4	-1	-3	5	-7	-3	-3	-3
-1	-1	1	-2	3	3	3	-2	6	-1	1	5	-1	-2	-1	-1	-1	-1	-2	2	4	-1	-2	3	-1	1	5	-1	-2	-2	-2
-1	-1	-1	-2	2	7	2	-3	5	3	-2	4	1	1	-1	-1	-2	-1	-3	1	7	1	-3	5	3	-3	3	3	1	-1	-1
1	1	1	1	2	3	3	-3	6	2	-2	4	-2	2	-2	2	1	2	2	1	4	3	-3	7	-1	-2	6	-2	-1	-1	-1
-1	-3	-2	-1	2	6	-2	-2	5	1	-2	5	-3	-2	-2	-1	-4	-3	-1	1	6	-2	-2	4	1	-3	6	-3	-2	-2	-2
-1	1	-1	-1	2	7	3	-2	6	3	-2	5	-2	-2	-1	-1	1	-2	-1	1	7	3	-2	7	3	-2	6	-2	-1	-1	-1



**Tabla 5a. Pacientes no respondedores. Análisis de perfusión con programa Neurostat 3D-SSP. En verde disminución de perfusión y en rojo el aumento de perfusión. Según sitio anatómico**

	TOT IZQ											TOT DER											FRONTAL BILATERAL	
	FRONTAL		PARIETAL			TEMP						FRONTAL		PARIETAL			TEMP						orbitofrontal	cingulado
	dorsolateral	ventromedial	Giro postcentral	Parietal inferior	Parietal superior	Polo temporal	Giro temporal superior	Giro temporal medio	Giro temporal inferior	Corteza entorrinal	dorsolateral	ventromedial	Giro postcentral	Parietal inferior	Parietal superior	Polo temporal	Giro temporal superior	Giro temporal medio	Giro temporal inferior	Corteza entorrinal	orbitofrontal	cingulado		
3	-4	-1	0	-1	-3	0	0	-1	-1	7	-6	-1	0	-1	-4	0	-3	-4	-4	7	-3	-1		
4	-2	-5	2	-1	0	0	-1	-1	-1	3	-1	-4	-1	-1	-2	-1	-1	-1	-5	5	-2	-1		
6	-5	-1	3	-3	-2	0	-3	-3	-3	5	-3	-3	0	0	0	0	-1	-1	-1	5	-2	-3		
10	-3	-1	0	0	0	2	-2	-3	-2	3	-4	0	0	-2	-1	1	-3	-3	-3	6	-4	-1		
11	-5	-3	1	0	-1	0	-2	-2	-2	4	-3	-3	-1	-1	-2	0	-3	-2	-3	5	-3	-3		
16	-3	-2	3	0	-2	-1	-3	-1	-1	4	0	-4	-3	0	-4	-1	-2	-2	-2	5	-3	-2		
17	-3	-2	2	0	0	0	0	-2	-1	3	-2	-1	-2	-2	-3	-1	-5	-4	-3	5	-2	-3		
19	-5	-2	0	-3	-2	0	-2	-3	-3	5	-3	-3	0	-2	-3	0	-3	-2	-2	7	-3	-4		
21	-5	-2	3	-2	-2	-1	-3	-3	-3	3	-4	-2	-3	-2	-3	-3	-3	-3	-4	3	-4	-3		
24	-5	-2	-2	-4	-2	0	-3	-2	-3	4	-7	-3	-2	-3	-3	0	-5	-4	-3	6	-4	-2		
25	-3	0	0	-2	-3	-2	-5	-5	-4	3	-3	0	-1	-3	-2	-2	-4	-3	-3	3	-2	-3		
27	-3	-2	0	0	-3	0	-3	-3	-3	5	-2	-2	-3	-2	-3	0	-3	-3	-3	7	-2	-3		
30	-5	0	-4	0	-3	0	-3	-2	-1	5	-3	-3	-3	-1	-4	-1	-3	-3	-3	5	-4	-2		
36	-3	1	-2	-2	-2	0	-3	-2	-2	4	-2	1	-2	0	-1	-1	-2	-2	-3	5	-3	-2		
38	-7	-3	0	0	-2	0	-4	-2	-2	5	-3	-4	1	-2	-2	0	-4	-3	-3	7	-5	-4		

**Tabla 5b. Pacientes no respondedores. Análisis de perfusión con programa Neurostat 3D-SSP. En verde disminución de perfusión y en rojo el aumento de perfusión. Según áreas de Brodmann**

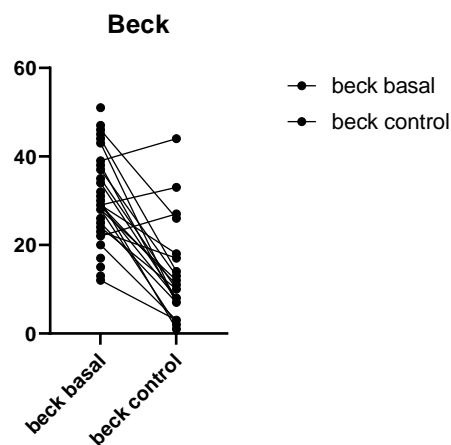
	BRODMANN IZQUIERDO														BRODMANN DERECHO															
	6	9	10	11	19	23	24	25	28	31	32	34	40	46	47	6	9	10	11	19	23	24	25	28	31	32	34	40	46	47
3	0	-3	-1	0	1	3	-1	5	-1	-1	7	-3	1	-1	-1	3	-1	1	1	-1	2	1	5	5	1	-2	7	-3	-1	-2
3	3	1	-3	2	-1	0	0	0	-1	3	-1	0	0	0	6	3	0	-3	1	-1	0	-1	0	0	-1	5	-1	0	0	
3	1	2	-2	-1	1	1	-1	3	2	-1	6	-3	-2	-1	3	1	2	-3	2	1	1	-1	3	2	-2	5	-1	1	0	
3	-1	-3	-1	4	7	1	-1	4	2	-2	4	-1	2	1	3	-1	-1	1	3	7	1	-1	3	2	-3	5	-2	-1	-2	
1	-2	-3	-3	3	7	2	-2	5	3	-3	3	1	-1	-1	1	-2	-2	-3	3	7	2	-3	6	2	-4	5	-1	1	-1	
-1	-1	3	-2	2	5	3	-1	5	-2	-1	4	-1	-1	-1	1	3	-3	1	5	2	1	4	-2	-1	3	-2	2	-1	-1	
-1	-1	1	-1	-2	5	3	-1	3	2	-1	4	-1	-1	-1	1	-1	-3	-2	5	3	-3	4	2	-3	3	-3	-2	-3	-3	
-1	-1	-1	-2	2	7	3	-2	4	3	-2	3	1	1	-2	-1	-1	-3	1	7	3	-3	5	3	-2	4	-1	1	-1	-1	
2	1	1	-1	3	7	3	-2	2	2	-1	3	-1	2	-2	1	-1	-1	-2	2	7	3	-3	5	3	-2	4	-1	-1	-2	
3	-1	-1	-1	-1	7	2	-1	6	1	-2	5	-3	-2	-2	3	-1	-1	-1	-1	7	2	-1	5	1	-2	4	-3	-2	-2	
3	1	2	1	3	7	3	-1	5	3	-1	3	-2	-2	-1	2	4	2	4	3	7	3	-1	4	3	-1	3	-3	1	-2	
1	1	4	0	3	7	3	-1	5	3	-1	5	1	1	-1	1	4	2	4	-1	7	3	-1	5	3	-1	6	-2	1	-1	
-1	-1	-1	-1	-1	7	0	-1	5	2	0	4	-1	-1	-1	-1	-1	-1	-1	7	0	-1	3	1	0	4	-1	-1	-2		
2	2	2	2	1	2	7	1	-2	5	2	-1	3	-1	-1	2	2	2	2	2	7	-1	-2	5	2	-2	4	-1	-1	1	
-1	-2	-1	-4	1	7	-1	-2	4	1	-3	4	-2	-2	-1	-1	-2	-2	-3	1	7	-2	-2	6	1	-3	5	-2	-1	-1	

## Análisis de los puntajes clínicos de depresión

Todos los pacientes incluidos obtuvieron puntaje HAMD-21 mayor o igual a 15. Todos los pacientes fueron tratados con ISRS estándar durante 3 meses y fueron controlados en forma similar, con imágenes de perfusión cerebral, HAMD 17 y 21 y Beck. Estos últimos scores clínicos fueron tomados en consideración para categorizar a los pacientes en respondedores o no respondedores, así como la no adherencia al tratamiento (falta de asistencia al control). De los 31 pacientes, 16 fueron no respondedores y 15 respondedores.

### 1. Beck basal y 3 meses

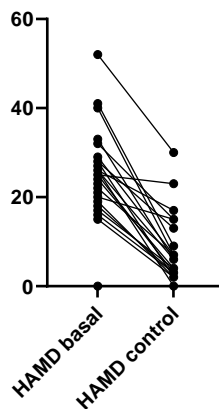
21 pacientes de los 31 fueron controlados a los 3 meses con el inventario de depresión Beck, con 5 pacientes no respondedores al mantener el score Beck o tener una disminución a los 3 meses < al 50%.



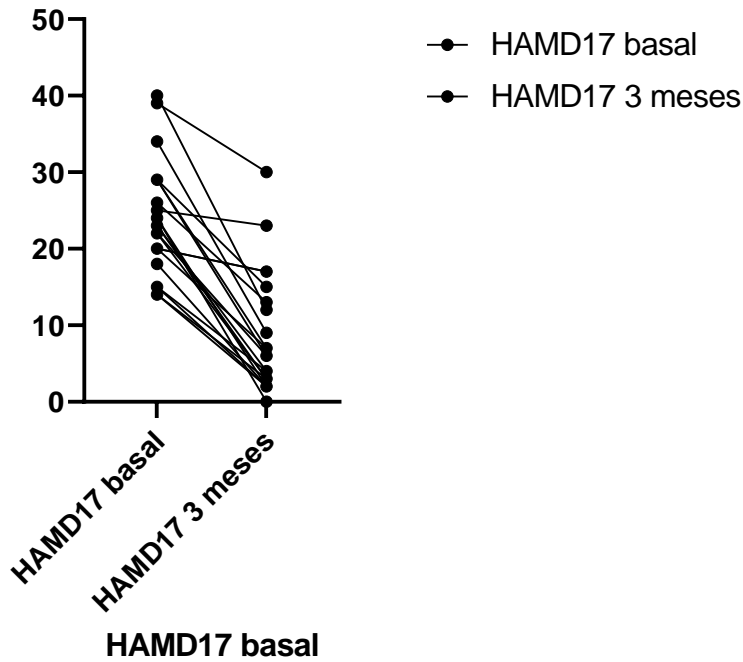
### 2. HAMD 21 basal y a los 3 meses

Igualmente, los 21 pacientes controlados a los 3 meses fueron sometidos al cuestionario HAMD 21, identificando a 5 pacientes no respondedores (disminución menor al 50% del basal). Se reportaron 10 pacientes con HAMD21 < 5 (remisión)

**HAMD 21 basal y control**

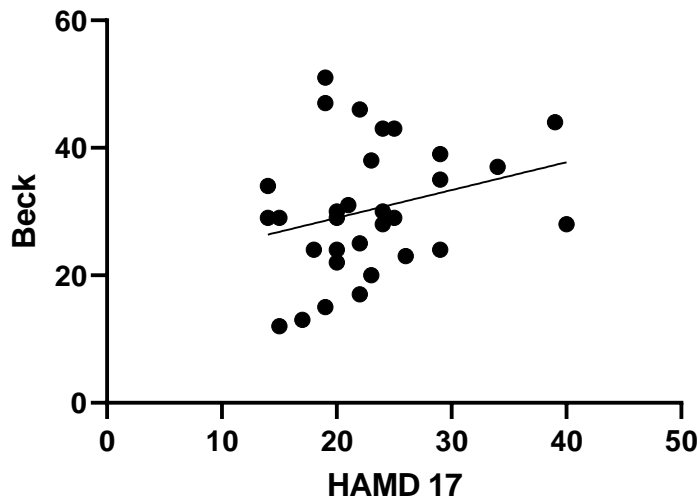


3. HAMD 17 basal y a los 3 meses



4. HAMD 17 y Beck

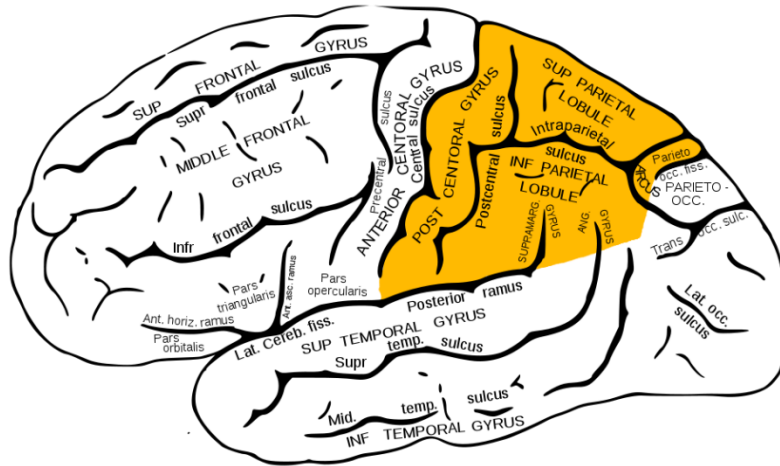
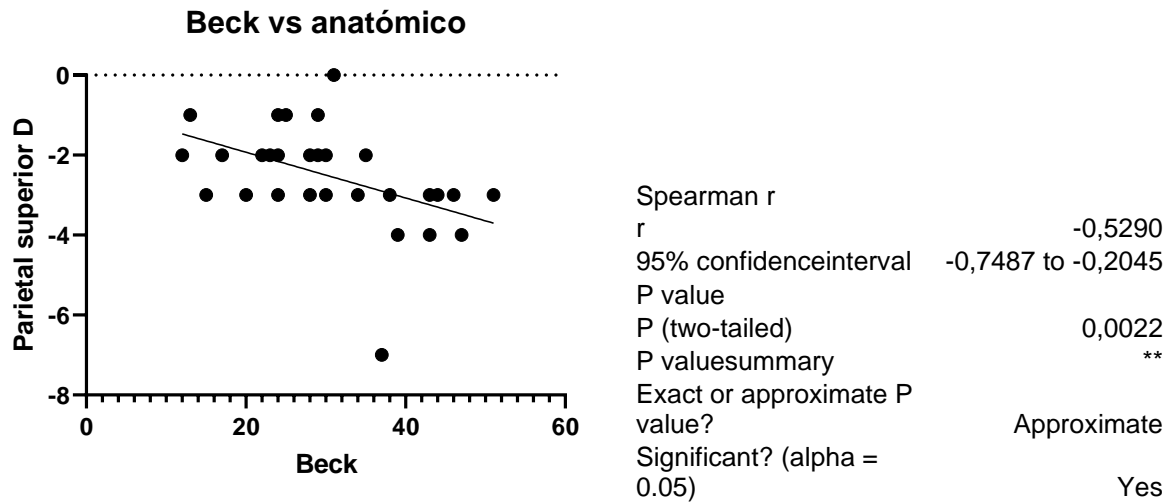
Los puntajes de depresión clínica HAM-D 17 aplicado por especialista e Inventario de Depresión de Beck auto aplicado, a diferencia de estudios previos, no tuvieron correlación significativa entre ellos ( $r: 0.2482$  y  $p: 0.17$ )



**Análisis de los puntajes clínicos de TDM y perfusión cerebral cortical con programa Neurostat**

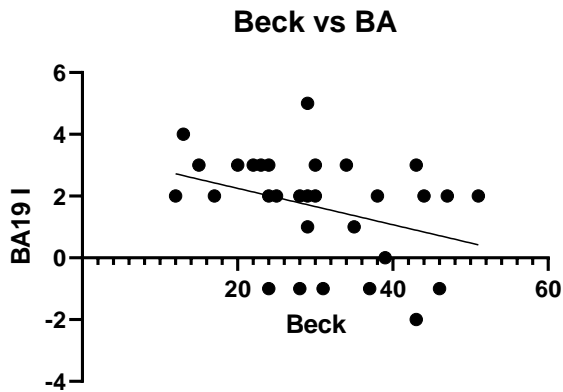
**Beck vs sitios anatómicos y áreas de Brodmann por Neurostat.**

Se analizaron los puntajes clínicos del inventario Beck y los valores en Z score de la perfusión cerebral según sitios anatómicos, encontrando buena correlación negativa entre Beck y el lóbulo parietal superior derecho (r: -0.529 y p:0.0022)

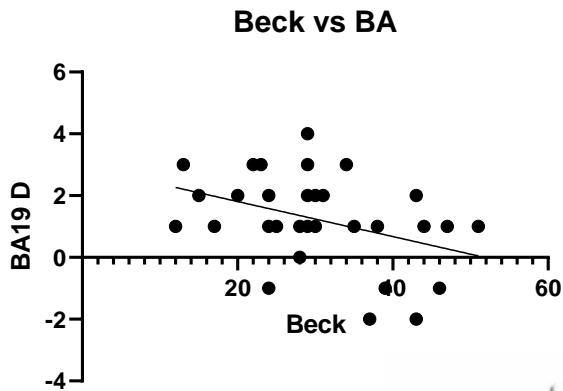


En la imagen, el lóbulo parietal con sus divisiones anatómicas en base a los surcos postcentral e intraparietal

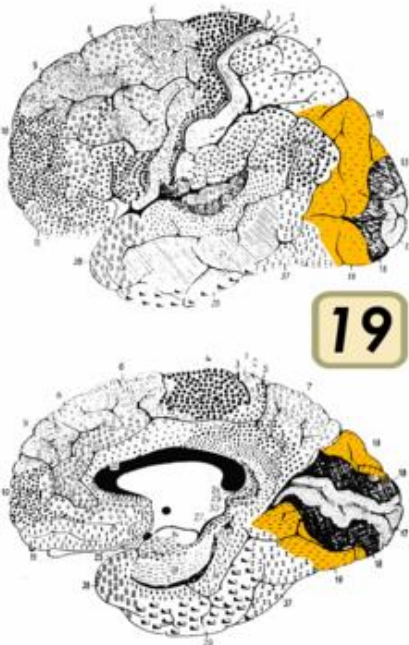
En el análisis por áreas de Brodmann se encontró correlación negativa entre Beck y BA19 bilateral (r: -0.35 y p: 0.048 a izquierda y r: -0.39 y p:0.029 a derecha).



Pearson r  
 r -0,3568  
 95% confidenceinterval -0,6313 to -0,002829  
 R squared 0,1273  
 P value  
 P (two-tailed) 0,0488  
 P valuesummary \*  
 Significant? (alpha = 0.05) Yes



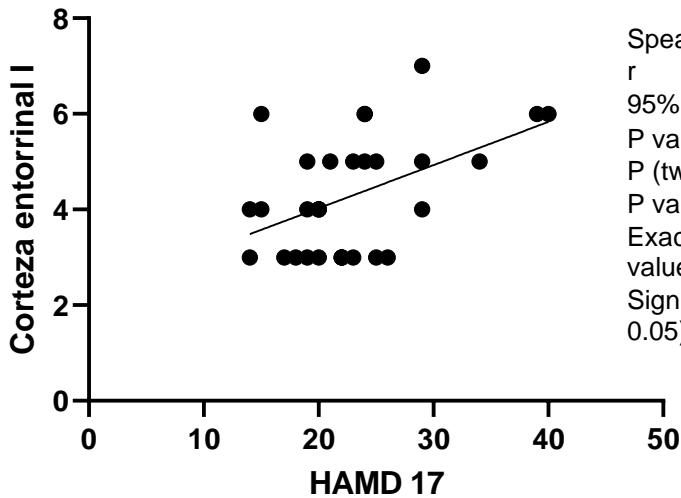
Pearson r  
 r -0,3920  
 95% confidenceinterval -0,6553 to -0,04368  
 R squared 0,1536  
 P value  
 P (two-tailed) 0,0292  
 P valuesummary \*  
 Significant? (alpha = 0.05) Yes



## HAMD17 vs sitios anatómicos por Neurostat

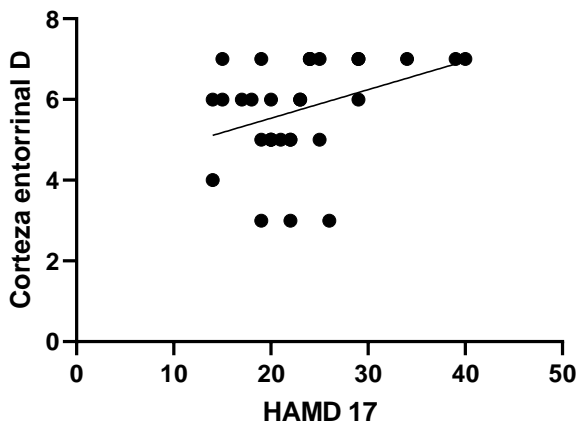
Tomando en cuenta HAMD17 y analizando su correlación con sitios anatómicos, existe correlación positiva en la corteza entorrinal bilateral (r: 0.4131 y p: 0.02 a izquierda y r:0.3885 y p: 0.0308 a derecha) y correlación negativa en giro temporal superior derecho (r: -0.3856 y p: 0.0322).

### HAMD 17 vs anatomico



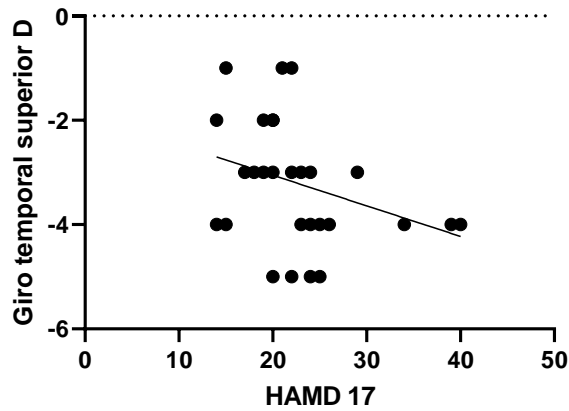
Spearman r  
r 0,4131  
95% confidenceinterval 0,05794 to 0,6755  
P value  
P (two-tailed) 0,0209  
P valuesummary \*  
Exact or approximate P value? Approximate  
Significant? (alpha = 0.05) Yes

### HAMD 17 vs anatomico



Spearman r  
r 0,3885  
95% confidenceinterval 0,02864 to 0,6592  
P value  
P (two-tailed) 0,0308  
P valuesummary \*  
Exact or approximate P value? Approximate  
Significant? (alpha = 0.05) Yes

### HAMD 17 vs anatomico



Spearman r  
 r -0,3856  
 95% confidence interval -0,6573 to -0,02527  
 P value  
 P (two-tailed) 0,0322  
 P valuesummary \*  
 Exact or approximate P value? Approximate  
 Significant? (alpha = 0.05) Yes

### CORTEZA ENTORRINAL

UBICACIÓN:

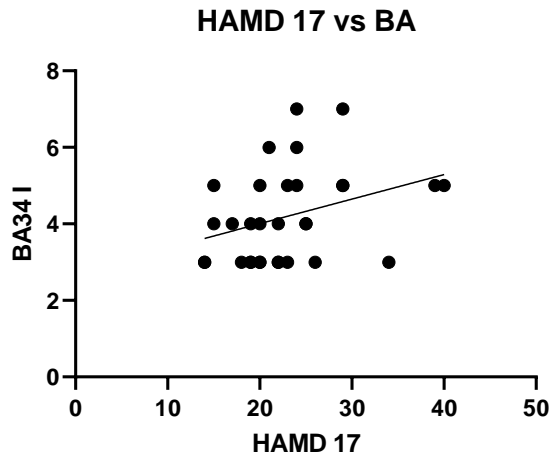
Ubicada en la parte media y anterior del lóbulo temporal de la corteza del cerebro.



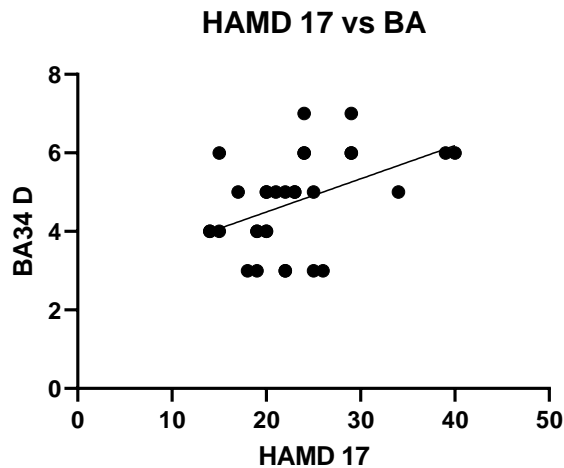
Area bien definida citoarquitectónicamente de la corteza cerebral, multilaminada, sobre el borde medio de la circunvolución parahipocámpica, inmediatamente caudal a la corteza olfatoria del uncus. La corteza entorrinal es el origen del principal sistema fibroso neural aferente al hipocampo, la denominada vía perforante.

## HAMD17 vs áreas de Brodmann

Por otro lado, analizando HAMD17 y su correlación con las áreas de Brodmann utilizando el programa Neurostat se encontró asociación positiva con el BA34 bilateral (r: 0,4045 y p: 0.02 a izquierda y r:0.4748 y P:0.007 a derecha) y correlación negativa en BA40 bilateral (r: -0.4141 y p: 0.0206 a izquierda y r: -0.3101 y p: 0.03 a derecha) y BA19D con r: -0.4621 y p: 0.0089.



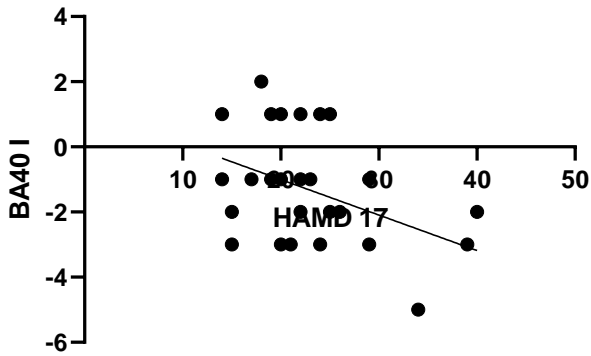
Spearman r  
r 0,4045  
95% confidenceinterval 0,04763 to 0,6698  
P value  
P (two-tailed) 0,0240  
P valuesummary \*  
Exact or approximate P value? Approximate  
Significant? (alpha = 0.05) Yes



Spearman r  
r 0,4748  
95% confidenceinterval 0,1341 to 0,7151  
P value  
P (two-tailed) 0,0070  
P valuesummary \*\*  
Exact or approximate P value? Approximate  
Significant? (alpha = 0.05) Yes

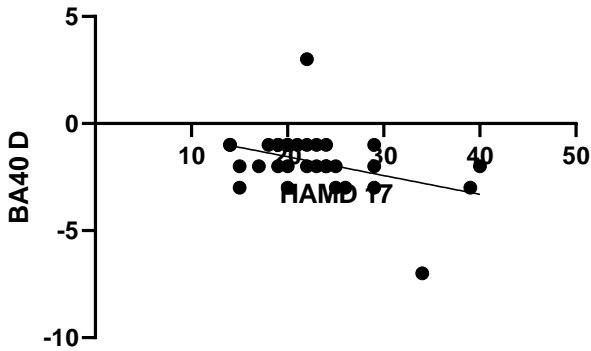


### HAMD 17 vs BA

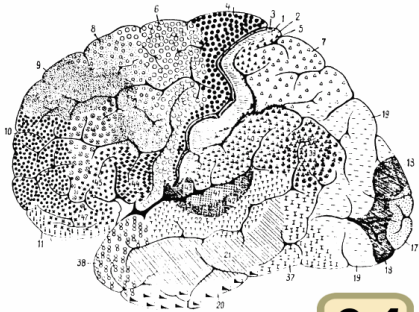


Spearman r  
 r -0,4141  
 95% confidenceinterval -0,6761 to -0,05914  
 P value  
 P (two-tailed) 0,0206  
 P valuesummary \*  
 Exact or approximate P value? Approximate  
 Significant? (alpha = 0.05) Yes

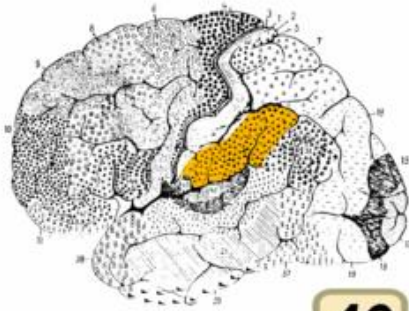
### HAMD 17 vs BA



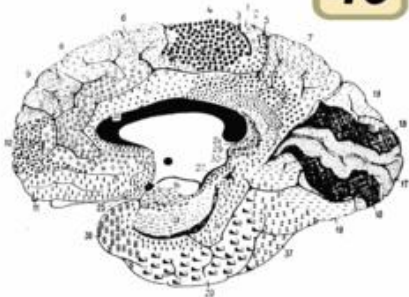
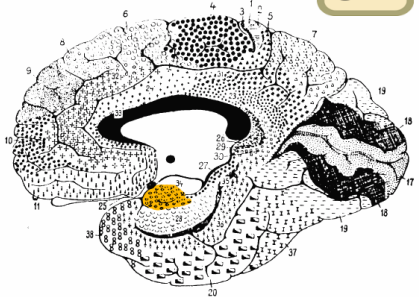
Spearman r  
 r -0,3901  
 95% confidenceinterval -0,6603 to -0,03061  
 P value  
 P (two-tailed) 0,0300  
 P valuesummary \*  
 Exact or approximate P value? Approximate  
 Significant? (alpha = 0.05) Yes



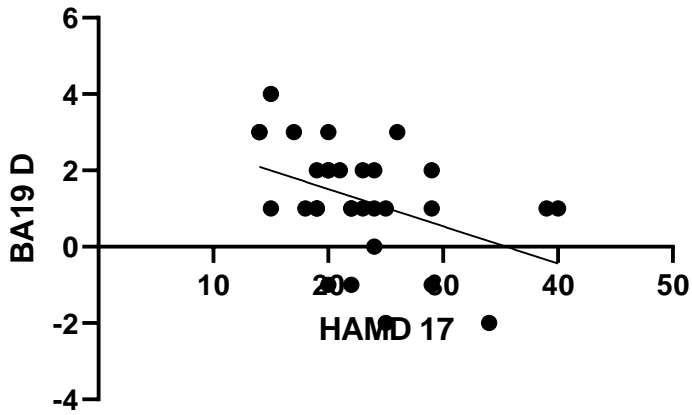
**34**



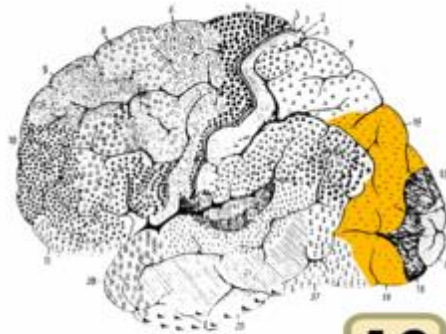
**40**



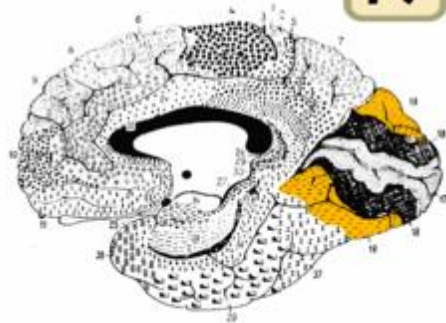
### HAMD 17 vs BA



Spearman r  
 r -0,4621  
 95% confidenceinterval -0,7071 to -0,1181  
 P value  
 P (two-tailed) 0,0089  
 P valuesummary \*\*  
 Exact or approximate P value? Approximate  
 Significant? (alpha = 0.05) Yes



**19**



**Análisis de las áreas de Brodmann con programa Neurostat y pruebas neuropsicológicas de la batería CANTAB**

Existe una correlación negativa entre el BA6 izquierda y BA47 derecha y la prueba ERTTH, que consta del reconocimiento de emociones, al igual que en pruebas de memoria visual. Existe asociación positiva entre BA32 bilateral y pruebas de reconocimiento de emociones, memoria visual y de trabajo. La mejor correlación positiva entre la perfusión porcentual respecto a cerebelo se encontró entre la memoria visual rápida (RVPA) y BA6 derecha; y la mejor correlación negativa entre reconocimiento de emociones (ERTMDRT) y BA6 izquierda. Recordemos que la BA6 se encuentra en el lóbulo frontal, específicamente en la corteza motora secundaria o asociativa.

AREA CEREBRAL	Variables prueba CANTAB		p	r
BA 6 izq	ERTMDRT	reconocimiento emociones	0.0120	-0.4048
	ERTTH		0.0496	-0.2764
BA 6 der	RVPA	memoria visual rápida	0.0082	0.3664
	RVPA		0.0054	0.4663
BA 9 izq	ASTLCMD	atencional	0.0295	-0.3051
BA 9 der	RVPA	memoria visual rápida	0.0209	0.3227
	SSPFSL	span espacial	0.0416	0.293
	ASTLWMD	atencional	0.0188	-0.3281
	ERTTH	reconocimiento emociones	0.0747	-0.2518
	ERTTHD		0.0039	-0.2976
	RVPA	memoria visual rápida	0.0588	0.2702
	RVPMDL		0.0551	-0.2664
BA 10 izq	PALTEA	memoria visual	0.0756	0.2510
	SSPFSL	atencional	0.0342	0.3001
BA 32 izq	SSPRSLA	span espacial	0.0395	0.2892
	ERTUHRA	reconocimiento emociones	0.0283	0.2969
BA 32 der	RVPA	memoria visual rápida	0.0135	0.3439
	SWMBE8	memoria de trabajo espacial	0.0283	0.3135
	SWMBE		0.0089	0.3701
	SWMBE4	memoria de trabajo espacial	0.0194	0.3264
	SWMBE8		0.0172	0.330
BA 34 der	SWMBE8	memoria visual	0.0172	0.3390
	PALTEA		0.0150	0.3390
BA 47 der	ERTTH	reconocimiento emociones	0.0415	-0.2865
	ERTTHD		0.0247	-0.3143

P significativa < 0.05 en verde y tendencia en rojo.

**Análisis bivariado y multivariado de la perfusión cerebral con programa Neurostat, pruebas clínicas y pruebas neuropsicológicas de la batería CANTAB como predictores de respuesta.**

Interpretando el análisis bivariado, ningún parámetro fue estadísticamente significativo para identificar precozmente pacientes respondedores de no respondedores. La característica con mayor OR fue la escolaridad, pero aun así no significativa. En rojo se marcan las variables por las que se ajusto el modelo multivariado.

		Bivariado		Multivariado	
		OR(IC95%)	pvalue	OR(IC95%)	pvalue
Sexo				3,39 (0,24; 48,21)	0,367
Edad				0,64 (0,06; 6,35)	0,705
Escolaridad				25,50 (0,64; 1012,08)	0,085
Puntaje Beck				4,24 (0,43; 41,60)	0,214
Brodman 6	+2/-2	0,45 (0,08; 2,62)	0,374		
Brodman 23	+2/-2	--	--		
Orbito Frontal Bilateral		0,82 (0,14; 4,84)	0,822		
Ganglios basales		1,04 (0,18; 6,04)	0,964		
Cing ant Bilateral		2,90 (0,46; 18,43)	0,258		
Basal ASTL WMC		0,85 (0,24; 3,0)	0,803		
Basal OTSPSF		1,99 (0,83; 4,78)	0,121	3,26 (0,60; 17,65)	0,171
Basal ERTO MDRT		--	--	--	--
Síntomas Negativos Beck		0,51 (0,09; 2,87)	0,446		
Suicidio Beck		2,10 (0,39; 11,38)	0,389		
Animo HAMD 21		0,44 (0,07; 2,94)	0,397		
Suicidio HAMD21		2,78 (0,51; 15,20)	0,237		
Basal Ba461		--	--	--	--
Astl SWMD		0,36 (0,08; 1,59)	0,179		
Astl CMD		0,64 (0,24; 1,71)	0,377		
ERTO MDRT		0,29 (0,08; 1,14)	0,076	0,25 (0,06; 1,08)	0,063
ERTTH		1,74 (0,88; 3,42)	0,109		
ERTUHRD		1,41 (0,58; 3,43)	0,442		
ERTUHRSU		1,22 (0,63; 2,35)	0,560		
OTSPSFC		1,21 (0,52; 2,79)	0,659		

\*ambos están ajustados por sexo, edad, nivel educacional, puntaje Beck y tratamiento

Modelo multivariado tiene un ABC 82,39%

## DISCUSION

La heterogeneidad de alteraciones de perfusión cerebral regional descritas es importante. Si bien hay consenso en la disminución de perfusión cerebral prefrontal, también se ha reportado disminución de perfusión en lóbulos parietales y temporales.

Desde el punto de vista anatómico en esta mini tesis, el lóbulo prefrontal fue el que presento mayor disminución de perfusión, seguido del lóbulo temporal.

Llama la atención las múltiples regiones con aumento significativo de la perfusión cerebral como la corteza entorrinal (encargada de la memoria visuoespacial) y el giro postcentral izquierdo (corteza somatosensorial primaria). Estos hallazgos podrían estar en relación con la dificultad para sobrellevar tareas cotidianas por parte de los pacientes con TDM, traducándose en aumento regional de perfusión cerebral. Igualmente, el lóbulo occipital presento aumento significativo de captación del trazador, lo cual es conocido como habitual en el uso de Tc99m-ECD.

Analizando los datos por áreas de Brodmann, las áreas 10, 11 y 47, correspondientes a la región orbitofrontal, presentaron disminución de perfusión en la mayoría de los pacientes. Por otro lado, el área 25, parte del cíngulo anterior, igualmente presento disminución de perfusión cerebral.

Las áreas de Brodmann 19, 23, 28, y 34 presentaron consistentemente aumento de perfusión cerebral. El área 19 es parte del lóbulo occipital, por lo cual su aumento de perfusión es esperable por el radiotrazador utilizado. El área 23 es parte del cíngulo anterior. Si bien esta área es descrita clásicamente como una región afectada por la hipoperfusión, hay estudios que indican que tiene rol en la predicción a respuesta de terapia (Wise T, 2014). Las áreas 28 y 34 son parte de la corteza entorrinal, lo cual demuestra buena correlación entre el análisis anatómico de las imágenes y por áreas de Brodmann.

Por su parte, la variabilidad de respuesta a terapia habitual con ISRS es una constante transversal en el manejo clínico de los pacientes con TDM; presentando en hasta un 30% persistencia de síntomas depresivo, con la subsecuente disminución de calidad de vida, ideación suicida, conductas de automutilación y altas tasas de recaídas.

Es de radical importancia, por tanto, la identificación precoz de pacientes que puedan responder a esta terapia, con el fin de volver a la eutimia en el menor tiempo posible. Esta mini tesis pretendió encontrar un parámetro que permita lograr una adecuada categorización.

El paciente dispone de múltiples variables que pueden influir en su cuadro clínico, evolución y pronóstico. Un estudio (Amen, 2020) analizó y comparó las alteraciones de perfusión cerebral en pacientes resistentes a terapia de aquellos con remisión completa, identificando que en los pacientes resistentes hubo empeoramiento de las alteraciones de perfusión posterior al tratamiento en ambos lóbulos frontales, hipocampo derecho, precuña izquierda y vermis cerebelar.

Otro estudio (Kohn, 2008) realizó seguimiento a pacientes con TDM tras dos años de remisión de síntomas, encontrando que la normalización posterior a la instauración de tratamiento se mantuvo, con nuevos aumentos de perfusión en las regiones frontales y

disminuciones en las regiones parieto / cerebelosa; sugiriendo que los aumentos de perfusión en las regiones parieto / cerebelosa pueden estar involucrados en la respuesta aguda al tratamiento, mientras que los aumentos en las regiones frontales pueden estar relacionados con su consolidación.

Otras características de las neuroimágenes propuestas como biomarcadores de respuesta a tratamiento incluyen el volumen hipocampal, el aumento de metabolismo o actividad en la corteza cingulada anterior y el metabolismo basal insular (Wise T, 2014).

En la búsqueda de un predictor de respuesta precoz a terapia se han realizado múltiples estudios sin poder encontrar un método mínimamente invasivo adecuado. En esta mini tesis, el análisis multivariado de las distintas características clínicas, neuropsicológicas y de perfusión no demostraron ser estadísticamente significativas para la determinación de pacientes respondedores de no respondedores. Si bien las alteraciones de la perfusión cortical cerebral fueron concordantes con las reportadas en la literatura (mayor afectación prefrontal), no fueron estadísticamente significativas como parámetros para identificar pacientes respondedores de no respondedores. Hubo asociación significativa de áreas frontales, particularmente BA 6, 9 y 47 con respecto a tareas de reconocimiento de emociones, sin lograr valor estadístico para esta última como predictor de respuesta.

En otro estudio, ya han sido reportadas tareas neurocognitivas WAIS-III relacionadas con predicción a respuesta (Bastos AG, 2017 ) siendo las similitudes, secuencias alfanuméricas y matriz de razonamiento las descritas como de importancia.

Estas áreas ya fueron descritas y asociadas con múltiples tareas neurocognitivas utilizando secuencia BOLD en RMf en un metaanálisis (Palmer SM, 2015) involucrando especialmente regiones límbicas, por ejemplo, hipocampos y amígdalas.

El objetivo principal de esta mini tesis fue demostrar las alteraciones de perfusión cerebral (tanto aumento como disminución) en pacientes con depresión y su correlación con puntajes clínicos y pruebas neuropsicológicas, demostrando asociación significativa en el lóbulo parietal y la corteza entorrinal con respecto a pruebas clínicas Beck y HAMD 17 respectivamente. Igualmente, las áreas de Brodmann 6 izquierda, 9 derecha y 47 derecha presentaron asociación positiva con tareas de reconocimiento de emociones.

Esto abre oportunidades de investigación para seguir buscando algún biomarcador predictor de respuesta a terapia, debido a que el reconocimiento de emociones como prueba neurocognitiva, ya ha sido descrita como un indicador pronóstico de funcionalidad en pacientes psicóticos (Louise Birkedal Glenthøj, 2020).

Una de las principales limitaciones de esta mini tesis fue el pequeño número de pacientes involucrados.

## CONCLUSION

Es posible identificar en forma semicuantitativa con una base de datos normal comercial las áreas con disminución y aumento del flujo cerebral cortical regional en pacientes con depresión mayor según DSM IV y sin terapia específica previa.

Existe concordancia con la mayoría de los estudios publicados en relación con:

- disminución de perfusión en región prefrontal, especialmente en segmentos dorsolaterales y orbitofrontales, al igual que lóbulo temporal; y en las BA9, 10, 11, 25, 32, 40, 46 y 47 a la izquierda y en las BA9, 11, 25, 32, 40, 46 y 47 a la derecha.
- aumento de perfusión en corteza entorrinal y en BA19, 23, 28, y 34

Podemos concluir que el programa Neurostat 3D-SSP es una herramienta semicuantitativa útil y simple para la determinación de las alteraciones de perfusión en pacientes con depresión, así como se ha descrito en otras condiciones.

Si bien, la escolaridad ha sido demostrado como un factor de riesgo en el desarrollo y evolución del TDM, en términos de perfusión cerebral, en esta mini tesis, no hubo relación con predicción a respuesta a terapia. De la misma manera, no se encontraron parámetros estadísticamente significativos para predecir respuesta en evaluación de perfusión cerebral y pruebas clínicas y neuropsicológicas de depresión.

Sigue siendo de importancia la determinación de un parámetro confiable para predecir la respuesta a terapia, con la subsecuente selección de terapia farmacológica apropiada para cada paciente y con beneficio global en su cuadro clínico, evolución y tasas de recurrencia de la enfermedad, sin contar con las implicancias en las repercusiones sociales y económicas.

## REFERENCIAS

- Alimohammadi AM, M. S. (2013). Epidemiology of Cases of Suicide due to Hanging who Referred to Forensic Center of Shahriar in 2011. *International Journal of Medical Toxicology & Forensic Medicine*, 3(4):121–125.
- Amen, D. (2020). Deficits in Regional Cerebral Blood Flow on Brain SPECT Predict. *Journal of Alzheimer's Disease*.
- Bastos AG, G. L. (2017 ). Predictors of response in the treatment of moderate depression. *Braz J Psychiatry*, 12-20.
- Bastos, A. (2017). Predictors of response in depression treatment. *RevBrasPsiquiatr*, 39(1).
- Brody, A. S. (2001). Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. 58, 631– 640. *Arch. Gen. Psychiatry*, 631-640.
- Celecia, G. (1984 ). Determination of regional cerebral blood flow in patients with cerebral infarction. *Archives of Neurology*, 262–267.
- Chen Q, L. W. (2011). Molecular imaging in patients with mood disorders: a review of PET findings. *Eur J NuclMed Mol Imaging*, 38:1367-80.
- Dunlop BW, M. H. (2017). Neuroimaging Advances for Depression. *Cerebrum*, Nov 1;2017|.
- Egerházi A, B. P. (2013). Automated Neuropsychological Test Battery in depression -- preliminary data. *NeuropsychopharmacolHung.* , Mar;15(1):5-11.
- Frangou, H. a. (2006). Functional neuroimaging studies in mood Disorders. *Blackwell Munksgaard*, 88-99.
- Galynker II, C. J. (1998). Hypofrontality and negative symptoms in major depressive disorder. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 608-612.
- Graff-Guerrero, A. (2004). Correlation between cerebral blood flow and items of the Hamilton Rating Scale for Depression in antidepressant-naive patients. *Journal of Affective Disorders*, 55-63.
- Guedj, E. (2020). Brain SPECT perfusion and PET metabolism as discordant biomarkers in major depressive disorder. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 446.
- H.S Mayberg, B. S. (1997). Cingulate function in depression: a potential predictor of treatment response. *Neuroreport*, 1057–1061.
- Khademi, A. (2005). Pretreatment Beck Depression Inventory score is an important predictor for Post-treatment score in infertile patients: a before-after study. *BMC Psychiatry* , 5:25.



- Knezevic, S. (1988). *Handbook of regional cerebral bloodflow*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- Kohn, Y. (2008). Cerebral perfusión after a 2-year remission in major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 837–843.
- Kumar, A. A. (1993). Regional cerebral glucose metabolism in late life depression and Alzheimer's disease: a preliminary positron emission tomography study. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 7019–7023.
- Lassen, N. (1994). 99m-Tc-bicisate reliably images CBF in chronic brain diseases but fails to show rellowhyperemia in sub-acute stroke: report of a multicenter trial of 105 cases comparing 133-Xe and 99m-Tc-bicisate (ECD.Neurolite) measured by SPECT on the same day. *J Cereb Blood Flow Melab*, 44-48.
- Li, J. (2018). Towards characterizing the regional cerebral perfusion in evaluating the severity of major depression disorder with SPECT/CT. *BMC Psychiatry*, 18:70.
- Louise Birkedal Glenthøj, T. D. (2020). Investigating Cognitive and Clinical Predictors of Real-Life Functioning, Functional Capacity, and Quality of Life in Individuals at Ultra-High Risk for Psychosis. *Schizophrenia Bulletin Open*, Volume 1, Issue 1.
- M, H. (1960). A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 23:56–62.
- MacQueen GM, Y. K. (2008). Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 64(10):880–883.
- Maske UE, B. A.-B.-H. ( 2016). Prevalence BMA. Correlates of DSM-IV-TR major depressive disorder, self-reported diagnosed depression and current depressive symptoms among adults in Germany. *J Affect Disord*, 190:167–77.
- Mayberg, H. (2014). Neuroimaging and psychiatry: the long road from bench to bedside. *Hastings Cent Rep*, S31-6.
- Mena, I. (2007). NeuroSPECT in mood disorders: depression, bipolar disorder and self-mutilation syndrome. *Medwave*, 7.
- Mulert, C. (2007). Prediction of treatment response in major depression: Integration of concepts. *Journal of Affective Disorders*, 215-225.
- Newberg. (2011). Positronemission tomography in psychiatric disorders. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1228, E13–E25.
- Palmer SM, C. S. (2015). START Project Team. A meta-analysis of changes in brain activity in clinical depression. *Front Hum Neurosci*, 8:1045.
- Paul, R. (2019 ). Treatment response classes in major depressive disorder identified by model-based clustering and validated by clinical prediction models. *Translational Psychiatry*, 9:187.

- Rabl, U. (2010). Imaging genetics: implications for research on variable antidepressant drug response. *Expert Rev. Clin. Pharmacol*, 3(4), 471–489.
- RC, K. (2003). Epidemiology of women and depression. *J Affect Disord*, 74:5-13.
- Rojas, I. (2004). *Atencion de personas con depresión en el AUGE*.
- Ruhe HG, B. J. (2012). Successful pharmacologic treatment of major depressive disorder attenuates amygdala activation to negative facial expressions: a functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Psychiatry*, 73:451.
- Sharp, R. (June 2015). The Hamilton Rating Scale for Depression. *Occupational Medicine*, Volume 65, Issue 4, Page 340.
- Thase, M. E. (2003). Effectiveness of antidepressants: comparative remission rates. . *J. Clin. Psychiatry*, 3-7.
- Vicente, B., Rioseco, P., Saldivia, S., Kohn, R., & Torres, S. (2002). Estudio chileno de prevalencia de patología psiquiátrica. *Rev. Med. Chile*, 130: 527 – 536.
- Videbech, P. (2000). PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr Scand*, 11-20.
- Walovitch, R. (1989). Characterization of technetium-99m-L,L-ECD for brain perfusion imaging, part1: pharmacology of technetium-99mECD in non-human primates. *J Nucl Med*, 30:1892-1901.
- Willeumier K, T. D. (2011). Decreased cerebral blood flow in the limbic and prefrontal cortex using SPECT imaging in a cohort of completed suicides. *TranslPsychiatry*, 1:e28.
- Wise T, C. A. (2014). Diagnostic and therapeutic utility of neuroimaging in depression: an overview. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 10:1509-1522.
- Yonkers KA, C. S. (1995). Recognition of depression in obstetric/ gynecology practices. *Am J Obstet Gynecol*, 173:632-8.

## ANEXOS

### 1. Inventario 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

*Jackson-Koku G. Beck Depression Inventory. OccupMed(Lond) 2016; 66: 174-5.  
<http://dx.doi.org/10.1093/occmmed/kqv087>.*

**CUESTIONARIO DE DEPRESIÓN DE BECK (Beck Depression Inventory)**

Nombre.....Fecha.....

*Elija de cada uno de estos 21 planteamientos, el que mejor refleje su opinión.*

1.
  - a. No me siento triste.
  - b. Me siento triste.
  - c. Me siento siempre triste y no puedo salir de mi tristeza.
  - d. Estoy tan triste y infeliz que no puedo soportarlo.
2.
  - a. No me siento especialmente desanimado ante el futuro.
  - b. Me siento desanimado con respecto al futuro.
  - c. Siento que no tengo nada que esperar.
  - d. Siento que en el futuro no hay esperanza y que las cosas no pueden mejorar.
3.
  - a. No creo que sea un fracaso.
  - b. Creo que he fracasado más que cualquier persona normal.
  - c. Al recordar mi vida pasada, todo lo que puedo ver es un monton de fracasos.
  - d. Creo que soy un fracaso absoluto como persona.
4.
  - a. Obtengo tanta satisfaccion de las cosas como la que solia obtener antes.
  - b. No disfruto de las cosas de la manera en que solia hacerlo.
  - c. Ya no tengo verdadero satisfaccion de nada.
  - d. Estoy insatisfecho o oaburrido de todo.
5.
  - a. No me siento especialmente culpable.
  - b. No me siento culpable una buena parte del tiempo.
  - c. Me siento culpable casi siempre.
  - d. Me siento culpable siempre.
6.
  - a. No creo que este siendo castigado.
  - b. Creo que puedo ser castigado.
  - c. Espero ser castigado.
  - d. Creo que estoy siendo castigado.
7.
  - a. No me siento decepcionado de mi mismo.
  - b. Me he decepcionado a mi mismo.
  - c. Estoy disgustado conmigo mismo.
  - d. Me odio.
8.
  - a. No creo ser peor que los demás.
  - b. Me crítico por mis debilidades o errores.
  - c. Me culpo siempre por mis errores.
  - d. Me culpo de todo lo malo que sucede.



9. a. No pienso en matarme.  
b. Pienso en matarme, pero no lo haria.  
c. Me gustaria matarme.  
d. Me mataria si tuviera la oportunidad.
10. a. No lloro más de lo de costumbre.  
b. Ahora lloro más de lo que lo solia hacer.  
c. Ahora lloro todo el tiempo.  
d. Solia poder llorar, pero ahora no puedo llorar aunque quiera.
11. a. Las cosas no me irritan más que de costumbre.  
b. Las cosas me irritan más que de costumbre.  
c. Estoy bastante irritado o enfadado una buena parte del tiempo.  
d. Ahora me siento irritado todo el tiempo.
12. a. No he perdido el interes por otras cosas.  
b. Estoy menos intresado en otras personas que de costumbre.  
c. He perdido casi todo el interes por otras personas.  
d. He perdido todo mi interes por otras personas.
13. a. Tomo decisiones casi siempre.  
b. Postergo la adopcion de decisiones más que de costumbre.  
c. Tengo más dificultad para tomar decisiones que antes.  
d. Ya no puedo tomar decisiones.
14. a. No creo que mi aspecto sea peor que de costumbre.  
b. Me preocupa el hecho de parecer viejo sin atractivos.  
c. Tengo que obligarme seriamente con mi aspecto, y parezco poco atractivo.  
d. Creo que me veo feo.
15. a. Puedo trabajar tan bien como antes.  
b. Me cuesta más esfuerzo empezar a hacer algo.  
c. Tengo que obligarme seriamente para hacer cualquier cosa.  
d. No puedo trabajar en absoluto.
16. a. Puedo dormir tan bien como antes.  
b. No puedo dormir tan bien como solia.  
c. Me despierto una o dos horas más temprano que de costumbre y me cuesta mucho volver a dormir.  
d. Me despierto varias horas antes de lo que solia y no puedo volver a dormir.
17. a. No me canso más que de costumbre.  
b. Me canso más facilmente que de costumbre.  
c. Me canso sin hacer nada.  
d. Estoy demásiado cansado como para hacer algo.

18. a. Mi apetito no es peor que de costumbre.  
b. Mi apetito no es tan bueno como solía ser.  
c. Mi apetito está mucho peor ahora.  
d. Ya no tengo apetito.
19. a. No he perdido mucho peso, si es que he perdido algo, ultimamente.  
b. He rebajado más de dos kilos y medio.  
c. He rebajado más de cinco kilos.  
d. He rebajado más de siete kilos y medio.
20. a. No me preocupo por mi salud más que de costumbre.  
b. Estoy preocupado por problemas físicos como, por ejemplo, dolores, molestias estomacales o estreñimiento.  
c. Estoy preocupado por mis problemas físicos y me resulta difícil pensar en otra cosa.  
d. Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que no puedo pensar en ninguna otra cosa.
21. a. No he notado cambio alguno reciente en mi interés por el sexo.  
b. Estoy menos interesado en el sexo de lo que solía estar.  
c. Ahora estoy mucho menos interesado en el sexo.  
d. He perdido por completo el interés en el sexo.

***Muchas gracias.***



## 2. HAMD-21

La Escala de Evaluación para la Depresión de Hamilton fue diseñada para ofrecer una medida de la intensidad o gravedad de la depresión. La versión inicial, con 24 ítems, data de 1960 y fue posteriormente revisada y modificada por el mismo autor, en 1967, reduciéndola a 21 ítems. De ellos, los cuatro últimos no son útiles a efectos de valorar la intensidad o gravedad de la depresión, por lo que en los ensayos clínicos de evaluación terapéutica se ha generalizado el uso de una versión reducida de 17 ítems, que corresponden a los 17 primeros de la versión publicada en 1967.

La versión de 21 ítems fue adaptada al castellano por Conde y cols en 1984, quien introdujo un ítem final para valoración de otros síntomas, por lo que consta de 22 ítems. Ramos-Brieva y Cordero (1986) adaptaron al castellano y validaron la versión reducida de 17 ítems.

En su versión original es una escala heteroaplicada y calificada por el observador y no un listado de comprobación de síntomas en el que cada ítem tiene una definición estricta. Debe ser cumplimentada por un terapeuta experimentado al final de una entrevista clínica que, al menos en la primera evaluación, debería ser poco dirigida. En ella puede recabarse información adicional de personas allegadas al paciente. Cada ítem se evalúa con un baremo de 3 (ausente, dudoso o trivial, presente) o 5 posibilidades (ausente, dudoso o trivial, leve, moderado, grave), en función de la intensidad de los síntomas que presenta el paciente. Los criterios de puntuación de los ítems están poco especificados, contando sólo con indicaciones someras, y debe ser el juicio clínico del entrevistador quien asigne el grado de severidad. El marco temporal de la evaluación se refiere al momento actual y/o los días o semana previa.

De los 21 ítems de la versión original, cuatro no están relacionados con la intensidad de la alteración del estado de ánimo (variación diurna, despersonalización, pensamiento paranoide y síntomas obsesivo-compulsivos), pero pueden ser utilizables en circunstancias especiales.

La adaptación al castellano de Conde y Franch mantiene estos cuatro ítems, y añade un quinto referido a "Otros síntomas". Tiene, además, dos peculiaridades no explicadas: en el ítem 9 (Agitación) mantiene el rango de valoración de la versión inicial de la escala, que es de 0-2, rango que Hamilton modifica en la versión de 1967, ampliándolo a 0-4; y en el ítem 14 (Síntomas genitales) añade un tercer nivel de valoración ("Incapacitante"), con lo que este ítem pasa a tener un rango de 0-3, frente al rango 0-2 de las versiones originales de la escala.

La versión de 17 ítems, o versión americana por haber sido recomendada por el Instituto Nacional de Salud Mental de los Estados Unidos, omite estos cuatro ítems y sistematiza los criterios de evaluación de cada ítem al modo de un listado de comprobación de síntomas, en un esfuerzo por mejorar su definición. Su contenido se centra fundamentalmente en los aspectos somáticos y comportamentales de la depresión, siendo los síntomas vegetativos, cognitivos y de ansiedad los que más peso tienen en el cómputo total de la escala. Se han identificado distintos factores o índices, de los que los más usados son:

- índice de melancolía, formado por los ítems 1 (estado de ánimo depresivo), 2 (sensación de culpabilidad), 7 (trabajo y actividades), 8 (inhibición), 10 (ansiedad psíquica) y 13 (síntomas somáticos generales).

- Índice de ansiedad, formado por los ítems 9 (agitación), 10 (ansiedad psíquica) y 11 (ansiedad somática).
- Índice de alteraciones del sueño, formado por los tres ítems referidos a insomnio (4, 5, 6).

Cada ítem se valora de 0 a 2 puntos en unos casos y de 0 a 4 en otros, eligiendo la puntuación que mejor se ajuste a la sintomatología que presenta el paciente. La puntuación total de la escala es la suma de las puntuaciones asignadas a cada uno de los ítems, con la salvedad de que en la versión de 21 ítems el criterio más extendido es tomar en consideración a efectos de score sólo los 17 primeros ítems. Por tanto, el rango de puntuación para ambas versiones es de 0-52 puntos.

En sentido estricto no tiene puntos de corte, ya que es una escala que no tiene finalidad diagnóstica y su utilidad se centra en “cuantificar” la sintomatología depresiva en pacientes ya diagnosticados de depresión. Como criterio de inclusión en ensayos clínicos se suele aceptar los puntos de corte  $> 0 = 13$  o  $> 0 = 18$ , en dependencia de los objetivos del estudio. A efectos de categorizar la intensidad/severidad del trastorno depresivo existen distintas propuestas:

#### **Vázquez C. (1995)**

- 0-6 Sin Depresión
- 7-17 Depresión ligera
- 18-24 Depresión moderada
- 25-52 Depresión grave

#### **Bech P. (1996)**

- 0-7 Sin Depresión
- 8-12 Depresión menor
- 13-17 Menos que Depresión mayor
- 18-29 Depresión mayor
- 30-52 Más que Depresión mayor

Para evaluar los cambios en la evolución del cuadro clínico se comparan los resultados pre-tratamiento con los obtenidos en visitas posteriores. En los ensayos clínicos el criterio más usualmente utilizado para definir la respuesta terapéutica es la reducción del 50% en la puntuación post-tratamiento en relación con la puntuación basal o inicial 15; la remisión se define por una puntuación post-tratamiento menor o igual a 7/8.

Se ha cuestionado su validez de contenido, por el escaso peso que en ella tienen los síntomas directamente relacionados con la alteración del estado de ánimo y por la presencia de ítems cuya relación con la depresión es cuestionable, (por ejemplo, la falta de insight). El elevado peso que tienen en la puntuación final los síntomas somáticos puede prestarse a confusión en pacientes geriátricos o en pacientes con enfermedad física concomitante, y algunos síntomas (insomnio, pérdida de peso, problemas gastrointestinales, disminución de la libido, etc) pueden verse influenciados por los efectos secundarios de los fármacos antidepresivos u otra medicación concomitante. Su validez para distinguir entre depresión y ansiedad como dimensiones



psicopatológicas independientes es escasa. También se ha señalado su menor sensibilidad para apreciar cambios en los pacientes graves.

Requiere una estandarización previa, ya que los criterios de evaluación de cada ítem no se especifican de forma detallada, y presenta también dificultades en diferenciar intensidad y frecuencia en algunos ítems. Esto ha dado origen a numerosas versiones o adaptaciones que han generado cierta confusión sobre su empleo.

### Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)

PLEASE COMPLETE THE SCALE BASED ON A STRUCTURED INTERVIEW

Instructions: for each item select the one "cue" which best characterizes the patient. Be sure to record the answers in the appropriate spaces (positions 0 through 4).

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>I DEPRESSED MOOD</b> (<i>sadness, hopeless, helpless, worthless</i>)</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Absent.</p> <p>1 <input type="checkbox"/> These feeling states indicated only on questioning.</p> <p>2 <input type="checkbox"/> These feeling states spontaneously reported verbally.</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Communicates feeling states non-verbally, i.e. through facial expression, posture, voice and tendency to weep.</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Patient reports virtually only these feeling states in his/her spontaneous verbal and non-verbal communication.</p> | <p><b>2 FEELINGS OF GUILT</b></p> <p>0 <input type="checkbox"/> Absent.</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Self reproach, feels he/she has let people down.</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Ideas of guilt or rumination over past errors or sinful deeds.</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Present illness is a punishment. Delusions of guilt.</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Hears accusatory or denunciatory voices and/or experiences threatening visual hallucinations.</p>                                                                                      |
| <p><b>3 SUICIDE</b></p> <p>0 <input type="checkbox"/> Absent.</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Feels life is not worth living.</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Wishes he/she were dead or any thoughts of possible death to self.</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Ideas or gestures of suicide.</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Attempts at suicide (any serious attempt rate 4).</p>                                                                                                                                                                                                              | <p><b>11 ANXIETY SOMATIC</b> (physiological concomitants of anxiety) such as:</p> <p><u>gastro-intestinal</u> – dry mouth, wind, indigestion, diarrhea, cramps, belching</p> <p><u>cardio-vascular</u> – palpitations, headaches</p> <p><u>respiratory</u> – hyperventilation, sighing</p> <p><u>urinary frequency</u></p> <p><u>sweating</u></p> <p>0 <input type="checkbox"/> Absent.</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Mild.</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Moderate.</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Severe.</p> <p>4 <input type="checkbox"/> Incapacitating.</p> |
| <p><b>4 INSOMNIA: EARLY IN THE NIGHT</b></p> <p>0 <input type="checkbox"/> No difficulty falling asleep.</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Complains of occasional difficulty falling asleep, i.e. more than ½ hour.</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Complains of nightly difficulty falling asleep.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p><b>12 SOMATIC SYMPTOMS GASTRO-INTESTINAL</b></p> <p>0 <input type="checkbox"/> None.</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Loss of appetite but eating without staff encouragement. Heavy feelings in abdomen.</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Difficulty eating without staff urging. Requests or requires laxatives or medication for bowels or medication for gastro-intestinal symptoms.</p>                                                                                                                                                                           |
| <p><b>5 INSOMNIA: MIDDLE OF THE NIGHT</b></p> <p>0 <input type="checkbox"/> No difficulty.</p> <p>1 <input type="checkbox"/> Patient complains of being restless and disturbed during the night.</p> <p>2 <input type="checkbox"/> Waking during the night – any getting out of bed rates 2 (except for purposes of voiding).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

**6 INSOMNIA: EARLY HOURS OF THE MORNING**

- 0  No difficulty.
- 1  Waking in early hours of the morning but goes back to sleep.
- 2  Unable to fall asleep again if he/she gets out of bed.

**7 WORK AND ACTIVITIES**

- 0  No difficulty.
- 1  Thoughts and feelings of incapacity, fatigue or weakness related to activities, work or hobbies.
- 2  Loss of interest in activity, hobbies or work – either directly reported by the patient or indirect in listlessness, indecision and vacillation (feels he/she has to push self to work or activities).
- 3  Decrease in actual time spent in activities or decrease in productivity. Rate 3 if the patient does not spend at least three hours a day in activities (job or hobbies) excluding routine chores.
- 4  Stopped working because of present illness. Rate 4 if patient engages in no activities except routine chores, or if patient fails to perform routine chores unassisted.

**8 RETARDATION** (slowness of thought and speech, impaired ability to concentrate, decreased motor activity)

- 0  Normal speech and thought.
- 1  Slight retardation during the interview.
- 2  Obvious retardation during the interview.
- 3  Interview difficult.
- 4  Complete stupor.

**9 AGITATION**

- 0  None.
- 1  Fidgetiness.
- 2  Playing with hands, hair, etc.
- 3  Moving about, can't sit still.
- 4  Hand wringing, nail biting, hair-pulling, biting of lips.

**10 ANXIETY PSYCHIC**

- 0  No difficulty.
- 1  Subjective tension and irritability.
- 2  Worrying about minor matters.
- 3  Apprehensive attitude apparent in face or speech.
- 4  Fears expressed without questioning.

**13 GENERAL SOMATIC SYMPTOMS**

- 0  None.
- 1  Heaviness in limbs, back or head. Backaches, headaches, muscle aches. Loss of energy and fatigability.
- 2  Any clear-cut symptom rates 2.

**14 GENITAL SYMPTOMS** (symptoms such as loss of libido, menstrual disturbances)

- 0  Absent.
- 1  Mild.
- 2  Severe.

**15 HYPOCHONDRIASIS**

- 0  Not present.
- 1  Self-absorption (bodily).
- 2  Preoccupation with health.
- 3  Frequent complaints, requests for help, etc.
- 4  Hypochondriacal delusions.

**16 LOSS OF WEIGHT** (RATE EITHER a OR b)

- |                                                                                  |                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| <b>a) According to the patient:</b>                                              | <b>b) According to weekly measurements:</b>                       |
| 0 <input type="checkbox"/> No weight loss.                                       | 0 <input type="checkbox"/> Less than 1 lb weight loss in week.    |
| 1 <input type="checkbox"/> Probable weight loss associated with present illness. | 1 <input type="checkbox"/> Greater than 1 lb weight loss in week. |
| 2 <input type="checkbox"/> Definite (according to patient) weight loss.          | 2 <input type="checkbox"/> Greater than 2 lb weight loss in week. |
| 3 <input type="checkbox"/> Not assessed.                                         | 3 <input type="checkbox"/> Not assessed.                          |

**17 INSIGHT**

- 0  Acknowledges being depressed and ill.
- 1  Acknowledges illness but attributes cause to bad food, climate, overwork, virus, need for rest, etc.
- 2  Denies being ill at all.

Total score:

This scale is in the public domain.

### 3. Neurostat 3D-SSP

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 estereotáxica tridimensionales, 3D-SSP, interpretación de imágenes, correregistro 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 con 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>

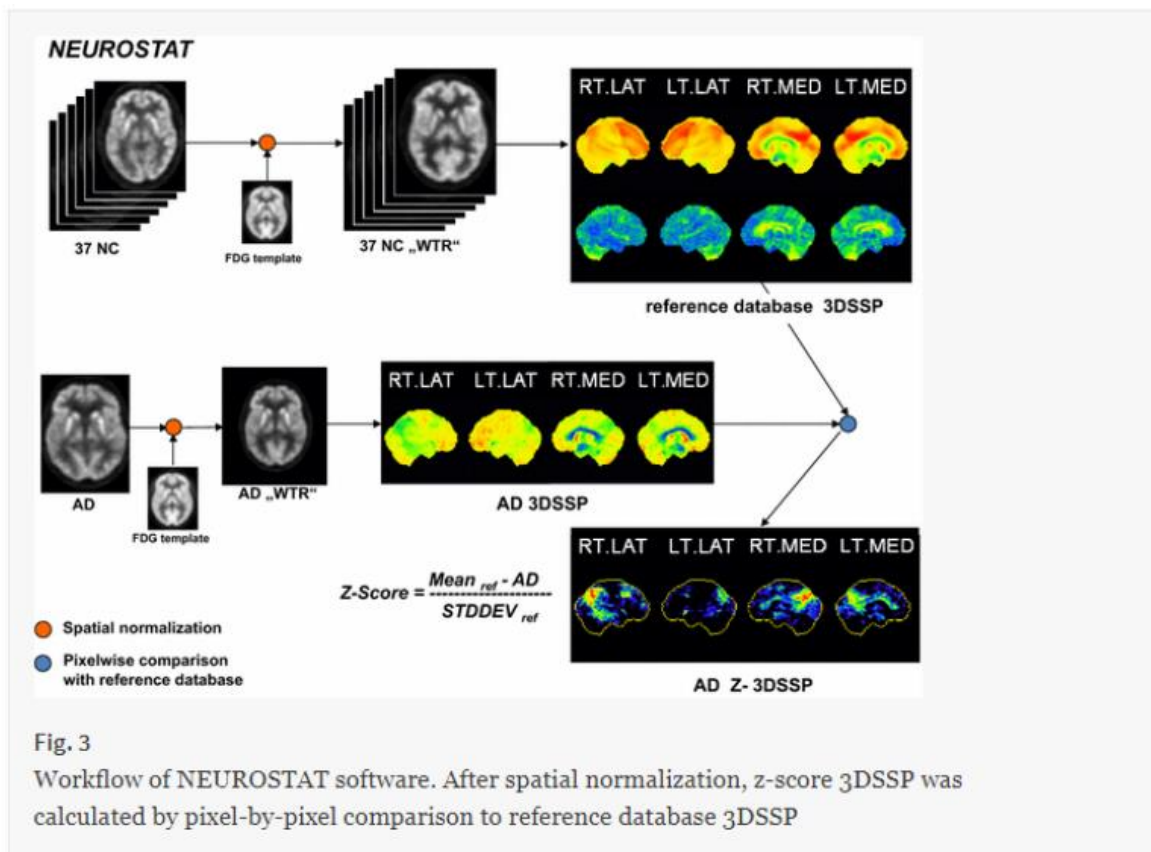
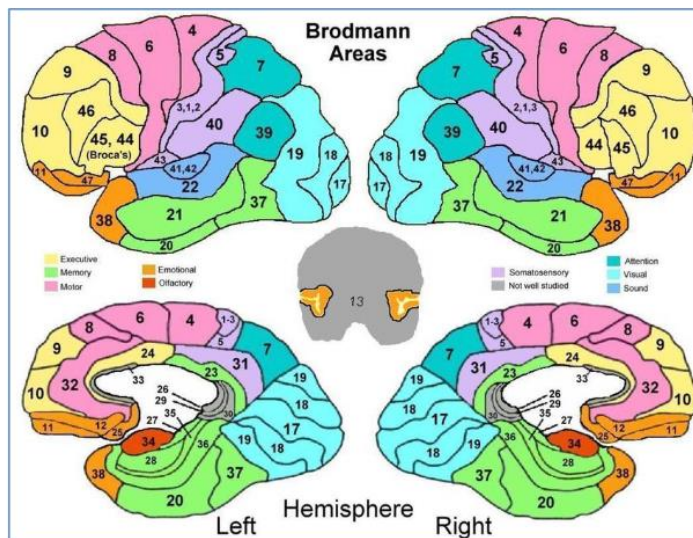


Fig. 3

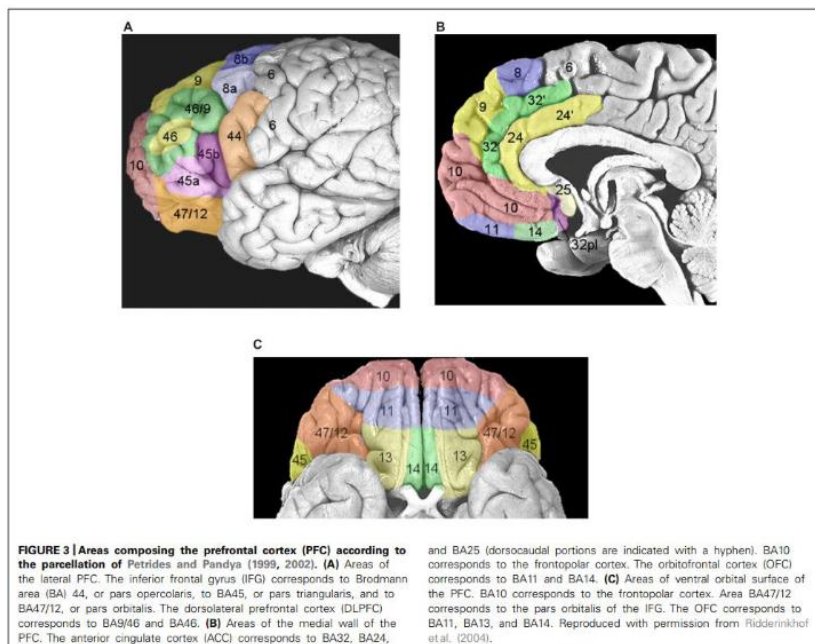
Workflow of NEUROSTAT software. After spatial normalization, z-score 3DSSP was calculated by pixel-by-pixel comparison to reference database 3DSSP

#### 4. Áreas de Brodmann

La corteza cerebral se ha dividido en base a la clasificación del histólogo alemán Korbinian Brodmann, 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 áreas 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.

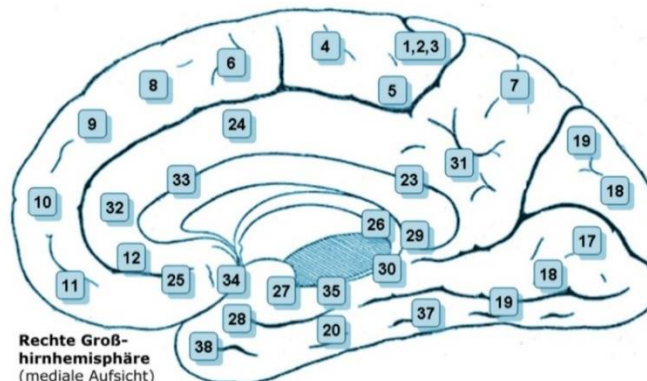
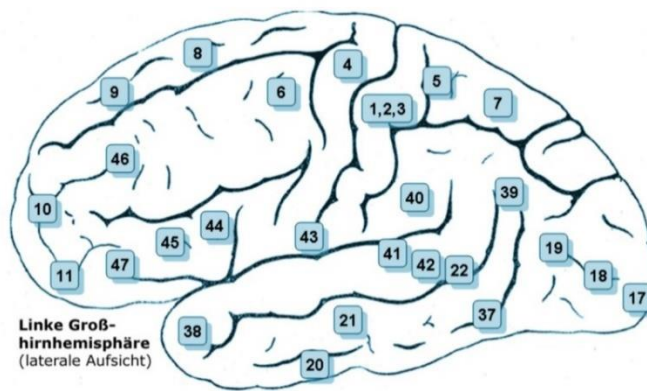


Liu, Yang et al. (2015). What Strikes the Strings of Your Heart? - Multi-Label Dimensionality Reduction for Music Emotion Analysis via Brain Imaging. IEEE Transactions on Autonomous Mental Development. 7. 1-1. 10.1109/TAMD.2015.2429580.



<b>Área de Brodmann</b>	<b>Nombre del córtex</b>
Áreas 3,1,2	Área somatosensorial primaria
Áreas 4	Corteza motora primaria
Área 6	Corteza motora secundaria o asociativa
Área 5 y 7	Corteza somatosensitiva secundaria o de asociación
Área 8	Campo ocular frontal (suele asociarse con movimientos oculares)
Áreas 9,10,11,12	Corteza prefrontal
Área 9	Corteza dorsolateral prefrontal
Área 10	Área frontopolar
Área 11 y 15	Área orbitofrontal (Circunvalación orbitaria y recta, más parte de la porción rostral del giro frontal superior)
Área 12	Área orbitofrontal (Entre circunvolución frontal interno y surco calloso-marginal)
Áreas 13, 14	Circunvalación insular
Área 17	Corteza visual primaria
Área 18	Corteza visual asociativa
Área 19	Corteza visual asociativa
Área 20	Circunvolución temporal inferior
Área 21	Circunvolución temporal mediaCórtex de asociación auditiva primaria
Área 22	Circunvolución temporal superior (Córtex de asociación auditiva secundaria, en relación con área de Wernicke)
Área 23-26	Sistema lunulico
Área 23	Área ventral posterior del cíngulo
Área 24	Área ventral anterior del cíngulo
Área 25	Área subcallosa = subgenual (controla movimientos por debajo de la rodilla)
Área 26	Área ectoesplénica del cíngulo
Áreas 27, 28 y 34	Rinencéfalo
Área 27	Corteza piriforme (olfativo primario)
Área 28	Corteza entorrinal (olfativo asociativo)
Área 29	Área retroesplénica del cíngulo
Área 30	Área subesplénica del cíngulo
Área 31	Área dorsoposterior del cíngulo
Área 32	Área dorsoanterior del cíngulo
Área 33	Induseum griseum
Área 34	Uncus (olfativo primario)
Área 35	Corteza perirrinal (en/sobre el giro parahipocámpico)
Área 36	Corteza parahipocámpicaGiro fusiforme temporal (en/sobre el giro parahipocámpico)

- Área 37      Giro occipitotemporal lateral del giro fusiforme.
- Área 38      Polo temporal Procesamiento semántico Lóbulo temporal.
- Áreas 39 y 40      Área somatosensorial de asociación o giro angular (relacionadas con la comprensión de las palabras). Lesión del área 40 produce “apraxia”.
- Área 39      Circunvolución angular asociación heteromodal
- Área 40      Circunvolución supramarginal asociación heteromodal
- Área 41      Corteza auditiva primaria
- Áreas 42      Corteza auditiva primaria
- Área 43      Corteza gustativa (en el comienzo de la cisura de Rolando)
- Áreas 44 y 45      Área de Broca (relacionadas con la producción del lenguaje)
- Área 44      Circunvolución opercular
- Área 45      Circunvolución triangular
- Área 46      Córtex prefrontal dorsolateral
- Área 47      Circunvolución frontal inferior
- Área 48      Circunvolución posrinencefálica anterior



## 5. Base de datos

- Puntajes clínicos

EDAD	ESCOLARIDAD	responsador (1)/ No responder (2)	SUBSET										SUBSETS HAMD 21				
			SINTOMAS NEGATIVOS	AUTOPERCEPCION	SUICIDIO	SINTOMA S ANSIOSOS	SINTOMAS SOMATICOS	BECK TOTAL	AMMO	SUICIDIO	INSCOMMO	PSICOSOM ATICO	SINTOMAS POSITIVOS	HAMD 21			
1	31	13	8	11	1	6	9	35	3	1	4	14	0	22			
2	43	21	7	12	1	7	12	34	6	1	4	9	0	20			
3	36	12	2	12	1	7	12	34	6	2	2	19	3	32			
4	26	16	2	3	0	5	7	16	3	0	2	17	1	23			
5	26	18	1	6	0	8	8	24	2	0	2	11	2	17			
6	34	21	2	11	0	6	7	34	3	0	2	16	0	21			
7	43																
8	26	17	6	6	0	9	11	32	0	0	2	10	2	14			
9	34	17	11	11	1	10	13	44	3	0	4	15	3	25			
10	29	12	2	1	0	5	5	19	2	0	5	10	0	17			
11	49	13	2	5	2	5	9	22	3	0	4	13	0	20			
12	34	12	1	7	0	7	13	34	2	0	4	8	2	16			
13																	
14	47	21	7	6	1	6	10	34	5	1	2	12	2	22			
15	33	16	1	9	1	4	9	24	3	1	2	8	4	18			
16	30	12	2	8	1	8	17	47	1	2	2	13	0	18			
17	30	14	2	10	1	8	12	48	6	2	4	13	2	27			
18																	
19	25	17	2	11	1	12	14	51	0	0	4	15	0	19			
20	36	19	4	6	1	4	7	24	0	0	4	14	1	19			
21	22	14	2	2	0	3	8	19	1	0	6	12	2	21			
22	52	14	11	12	1	10	11	45	1	2	0	15	1	19			
23	46	15	2	3	0	6	7	24	4	1	5	19	0	23			
24	35	15	2	4	0	5	10	24	1	0	6	13	2	22			
25	27	19	2	2	1	4	10	23	2	0	6	18	2	28			
26	26	17	1	8	1	10	11	24	4	1	2	16	1	24			
27	30	13	2	6	1	6	11	34	5	0	2	14	0	21			
28	27	20	1	7	0	7	7	28	4	2	8	10	0	24			
29	30	15	1	11	1	7	14	49	4	0	5	15	2	26			
30	37	17	2	6	0	3	9	26	3	3	9	26	3	26			
31	23	17	1	6	1	7	13	35	5	2	5	17	4	33			
32	40	19	1	6	1	6	11	37	6	2	5	21	7	41			
33																	
34	45	15	4	4	1	2	7	24	3	2	4	14	5	28			
35																	
36	26	17	2	10	1	4	6	24	3	1	5	11	6	26			
37	30	17	4	4	1	5	9	24	3	3	5	11	4	26			
38	39	18	2	8	1	5	11	24	3	1	5	16	0	25			
39	26	15	4	0	0	4	3	12	2	4	1	8	0	15			
40	41	17	1	10	0	7	14	44	7	2	6	24	13	52			
41	34	19	1	7	1	7	11	28	8	4	4	24	0	40			

basales

- Respondedores control anatómico y por BA

Casos	TOT IZQ												TOT DER																							
	FRONTAL						PARIETAL						TEMP						FRONTAL						PARIETAL						TEMP					
	dorsolateral	ventromedia	Giro postcentral	Parietal inferior	Parietal superior	Polo temporal superior	Giro temporal superior	Giro temporal medio	Giro temporal inferior	Corteza entorrinal	dorsolateral	ventromedia	Giro postcentral	Parietal inferior	Parietal superior	Polo temporal superior	Giro temporal superior	Giro temporal medio	Giro temporal inferior	Corteza entorrinal	dorsolateral	ventromedia	Giro postcentral	Parietal inferior	Parietal superior	Polo temporal superior	Giro temporal superior	Giro temporal medio	Giro temporal inferior	Corteza entorrinal						
5	-3	0	3	-1	0	0	-3	-3	0	-3	0	-4	0	-2	0	0	-4	0	-5	3	-4	0	0	-2	0	0	-4	-4	-5	3						
9	-5	0	1	0	0	0	-2	-1	-1	4	-5	4	-1	-1	-1	0	-3	-3	-3	-3	5	-4	0	-1	-1	0	-3	-3	-3	5						
12	-5	-3	-1	-1	-2	0	-2	-1	-1	4	-4	-2	1	-1	-1	0	-3	-3	-1	-1	4	-4	-2	1	-1	0	-3	-1	-2	7						
14	-5	-2	0	-1	-1	-1	-3	-3	-3	3	-3	-3	0	-4	-3	0	-6	-6	-6	-7	3	-3	0	-4	-3	0	-6	-6	-7	3						
15	1	0	-1	-1	-1	-2	-3	-3	-3	4	3	0	-1	-1	-1	-5	-4	-4	-4	5	2	0	-1	-1	-1	-5	-4	-4	5							
20	2	2	3	0	-2	0	-4	-4	-4	3	-3	3	1	0	-2	-2	-3	-3	-3	5	2	0	0	-2	-3	-2	-3	-3	5							
26	-2	0	-1	-2	-2	1	-2	-3	-2	3	-3	0	-2	0	-3	0	-2	-2	-1	5	-2	0	0	0	-3	0	-2	-2	5							
28	-2	0	0	0	0	0	-3	-1	0	2	-1	0	-3	-3	-2	0	-3	-2	-2	2	-2	0	-3	-2	0	-3	-2	-3	2							
29	-4	1	0	-2	-3	0	-3	-2	-2	5	-3	2	-3	-2	-3	0	-2	-2	-3	2	-2	0	-3	-2	0	-3	-2	-3	2							
31	-2	3	0	0	-2	0	-3	-2	-2	5	-3	1	0	0	-2	0	-3	-2	-3	2	-2	0	0	0	-2	0	-3	-2	3							
32	-5	-2	0	-1	0	0	-2	-3	-3	6	-7	-3	0	-2	-1	0	-2	-2	-2	7	-3	0	-1	-2	0	-2	-2	-5	7							
34	-3	-2	0	0	-3	0	-3	-3	-4	4	-4	-4	3	-3	0	-4	-4	-4	-4	4	-4	0	0	-3	0	-4	-4	-4	4							
37	-4	-3	-1	-2	-1	0	-3	-2	-1	4	-4	-2	2	-1	-1	0	-3	-3	-2	5	-4	0	-1	-1	0	-3	-3	-2	5							
39	-3	2	1	0	0	0	-2	-4	-4	5	-3	3	1	0	-2	0	-2	-2	-4	2	-3	0	0	0	-2	0	-2	-4	2							
40	-4	2	0	0	-1	0	-2	-2	-4	3	-3	1	0	-1	-1	0	-2	-2	-4	2	-3	0	-1	0	-2	0	-1	0	5							
41	-3	0	2	0	0	0	-2	-1	-1	4	-4	0	3	-2	-2	0	-3	-3	-2	2	-4	0	-2	-2	0	-3	-3	-2	5							

EPICRIAN IZQUIERDO																		EPICRIAN DERECHO																	
6	9	10	11	15	23	24	25	28	31	32	34	40	46	47	6	8	10	11	15	23	24	25	28	31	32	34	40	46	47						
3	3	1	1	3	7	1	-1	3	3	0	0	-1	2	-2	3	3	1	0	1	7	0	-3	5	1	-3	3	-2	1	-2						
3	1	1	1	-1	7	4	-1	5	3	-1	4	-1	1	-3	1	-1	0	1	7	3	-2	5	2	-1	5	-3	-2	3							
-1	-1	-1	-1	2	6	2	-1	3	3	-1	4	-1	-1	-1	-1	-1	-2	6	2	-1	4	3	-2	7	-2	-1	-1	-1							
-1	-1	-3	-2	7	2	-1	4	-2	-3	-3	3	-2	-2	-2	-1	-2	-3	3	7	-1	-2	3	2	-3	3	-2	-2	-3							
1	-1	0	-1	7	5	-2	6	4	-2	6	-3	2	1	3	-1	3	-1	-2	0	7	4	-3	6	3	-2	5	-3	1	-1						
-1	-1	-1	-1	2	7	4	-2	4	1	3	0	1	1	1	2	1	1	7	3	-2	4	1	5	4	1	5	-2	1	-1						
1	1	1	1	1	7	7	-1	6	1	3	3	-2	-1	-1	1	1	1	7	1	7	5	-1	2	1	5	-1	-1	-1	-1						
1	2	0	3	7	3	1	6	3	-1	5	-3	1	2	-1	1	3	1	-2	1	3	7	3	1	7	3	1	6	-2	1	0					
3	2	1	2	0	3	2	1	4	-1	5	-1	2	-1	-1	3	2	1	1	3	3	1	4	1	4	-1	5	-2	0	-1						
-2	-1	-1	6	7	-2	-2	3	1	5	-1	6	-1	-1	-1	-2	-1	-1	4	7	-3	-2	4	2	-1	7	-1	-1	-1	-1						
2	-2	-1	-2	3	7	1	-1	3	-3	4	-1	-1	-1	-2	-2	-3	4	7	1	-3	4	7	1	-3	4	-1	-3	4	-2						
3	2	0	-1	2	7	2	-2	5	3	-2	4	-1	-1	-2	1	-1	-2	2	7	1	-3	6	3	-3	5	-1	-1	-1	0						
-1	-2	-2	0	-1	3	3	-3	4	2	3	5	-1	-1	-1	3	2	3	0	-1	3	2	3	0	-3	6	2	-2	1	0						
-1	-2	-2	-1	4	-1	4	-1	3	-2	4	-2	-1	-1	-1	3	2	3	0	-1	4	-1	-1	3	-2	6	1	-1	-1	-1						
-1	-1	-1	-1	1	7	3	-2	6	2	-1	4	-1	-1	-1	4	-1	-1	0	-1	7	2	-1	4	-1	-1	-2	5	-1	-1	-1					
-1	-1	-1	-1	1	7	3	-2	6	2	-1	4	-1	-1	-1	4	-1	-1	0	-1	7	2	-1	4	-1	-1	-2	5	-1	-1	-1					





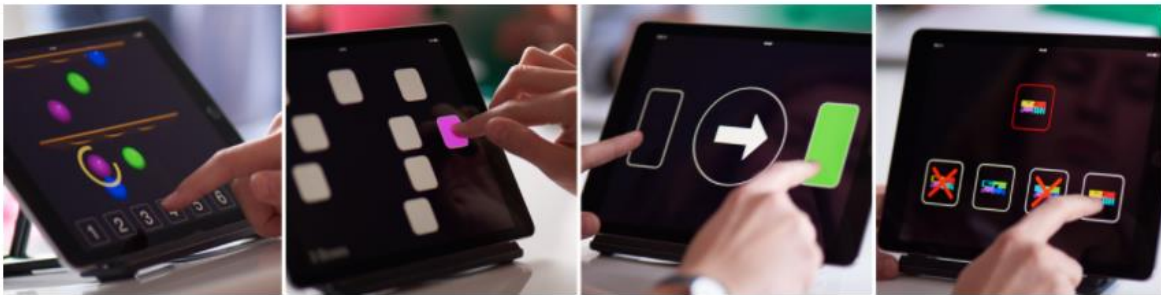
- Anexo. CANTAB

Las evaluaciones cognitivas son herramientas inestimables para comprender el papel de funciones cerebrales específicas en toda una serie de trastornos y síndromes; permiten conocer las causas subyacentes, identificar formas de detectar los primeros síntomas y evaluar los efectos de las intervenciones diseñadas para mejorar la salud cerebral.

La Batería Automatizada de Pruebas Neuropsicológicas de Cambridge (CANTAB), desarrollada originalmente en la Universidad de Cambridge, incluye medidas altamente sensibles, precisas y objetivas de la función cognitiva, correlacionadas con las redes neuronales.

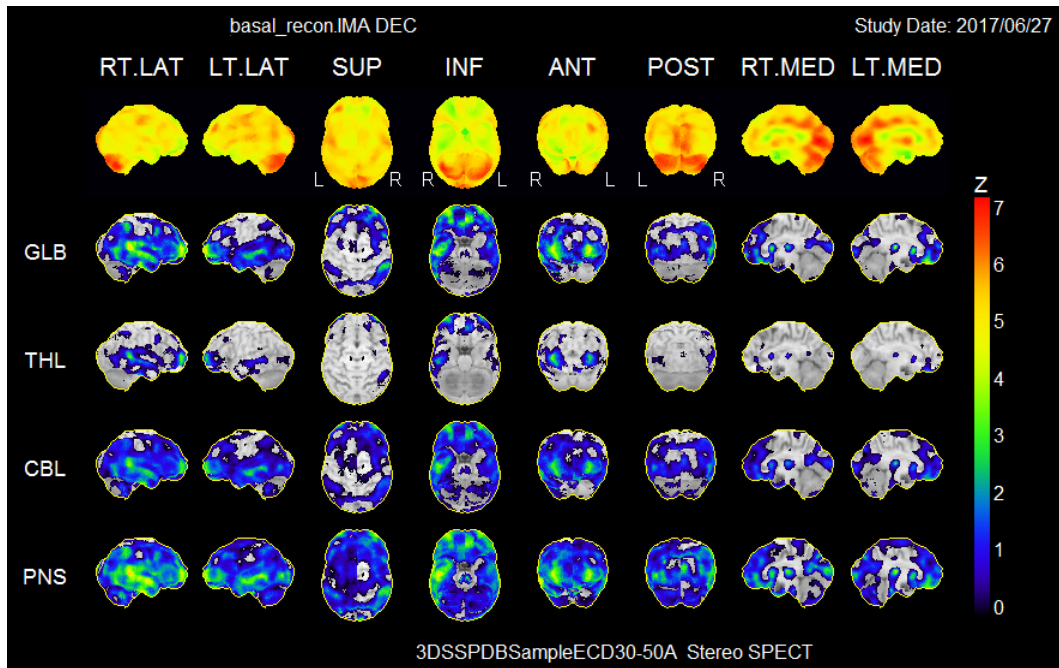
Las pruebas CANTAB han demostrado su sensibilidad para detectar cambios en el rendimiento neuropsicológico e incluyen pruebas de memoria de trabajo, aprendizaje y función ejecutiva; memoria visual, verbal y episódica; atención, procesamiento de la información y tiempo de reacción; reconocimiento social y de emociones, toma de decisiones y control de respuestas.

Es una de las múltiples herramientas de utilidad clínica y de investigación.

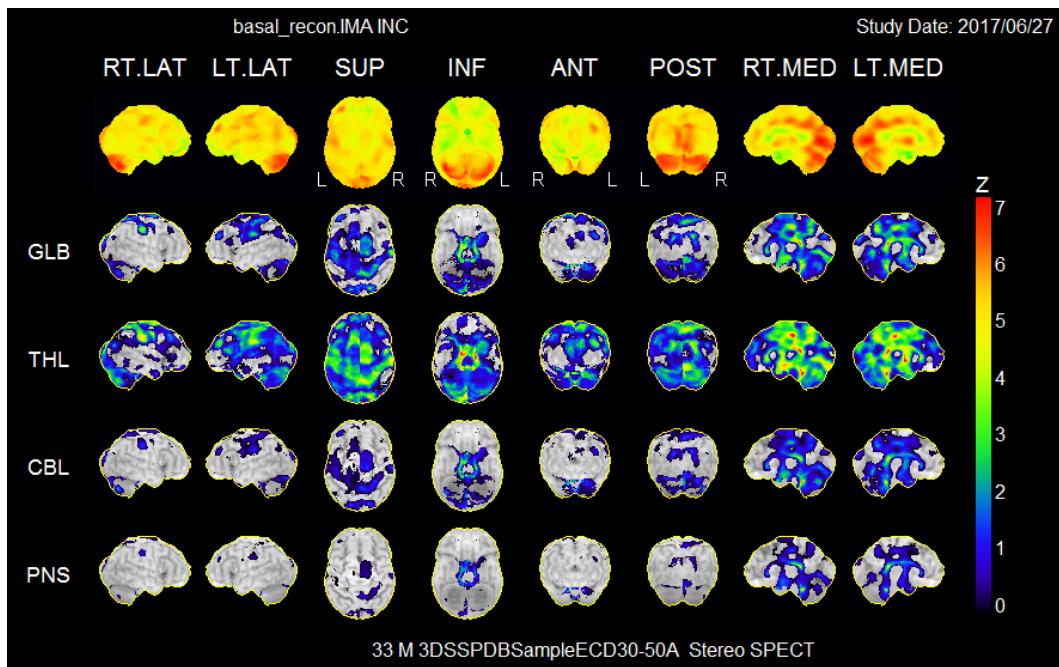


## 6. CASOS REPRESENTATIVOS

Caso 9, paciente masculino de 33 años. Estudio basal que demuestra mediante el programa Neurostat, las regiones con disminución de perfusión cerebral (DEC).

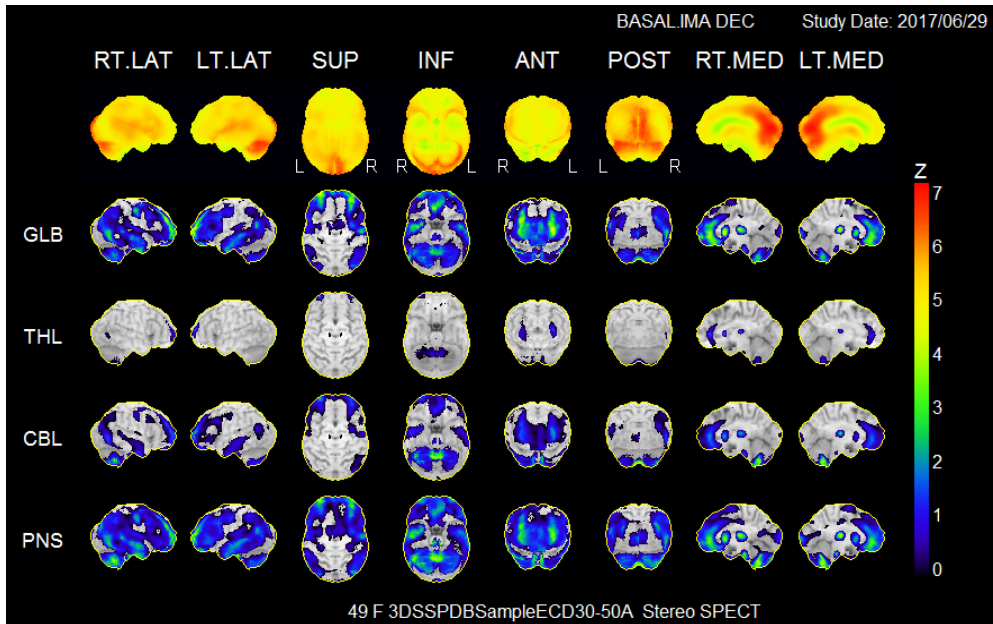


Se observa disminución significativa de perfusión en corteza prefrontal bilateral (Z -5DS) y lóbulos temporales, mayor a derecha (Z -5DS).



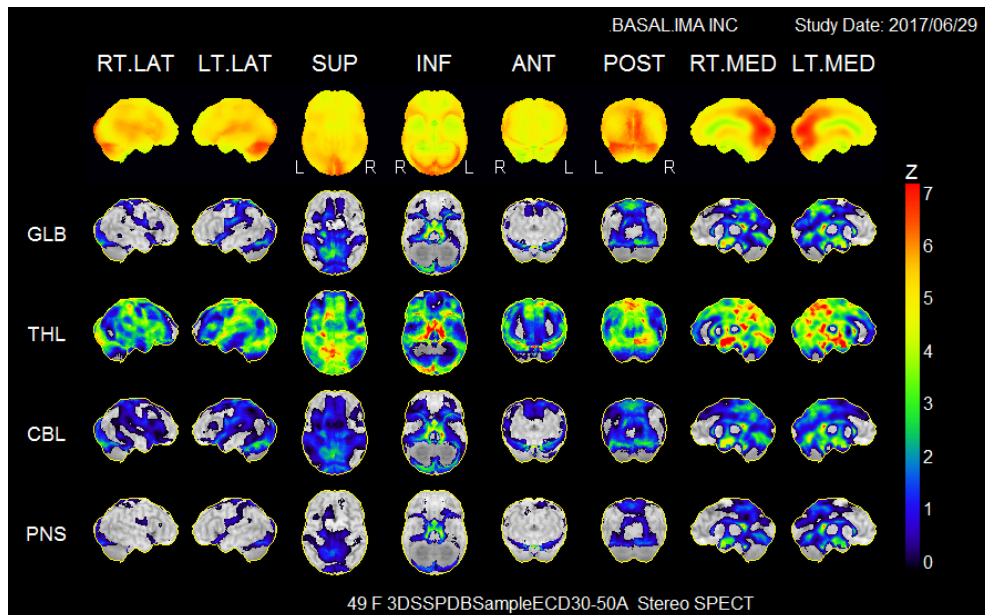
Aumento de perfusión con programa Neurostat (INC). Se observa aumento leve de perfusión en giro parahipocampal, mayor a derecha

**Caso 11, paciente femenino de 49 años. Imágenes paramétricas con Neurostat (DEC)**



Disminución significativa de perfusión regional cerebral en corteza prefrontal bilateral y en cíngulo anterior bilateral (en corte mesial)

**Imágenes paramétricas con Neurostat demostrando áreas de aumento de perfusión (INC)**



Se observa aumento significativo de perfusión cerebral en el giro parahipocampal, específicamente en la corteza entorrinal, de forma bilateral.