

11241

autorizo a la Dirección General de Bibliotecas
UNAM a difundir en formato electrónico e impres
contenido de mi trabajo recepciones



NOMBRE: Ariel Graff
Guerrero
FECHA: 7 Julio 03
FIRMA: [Signature]



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA, DEPARTAMENTO DE SALUD MENTAL
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRIA "RAMON DE LA FUENTE"**

**CÓRRELACIÓN ENTRE EL FLUJO CEREBRAL BASAL POR MEDIO DE SPECT Y
LOS REACTIVOS DE LA ESCALA DE HAMILTON PARA DEPRESIÓN EN
PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR SIN TRATAMIENTO
PREVIO.**

T E S I S

PARA OBTENER EL CERTIFICADO DE ESPECIALIDAD EN:

PSIQUIATRIA

PRESENTA:

ARIEL GRAFF GUERRERO

[Handwritten signature]

ASESORES:

DR. GERARDO HEINZE MARTÍN.

[Handwritten signature]

DR. HUMBERTO NICOLINI SANCHEZ.

[Handwritten signature]

MÉXICO, DF

FEBRERO DE 2003.

[Handwritten signature]

**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE PSICOPEDAGOGÍA
ESCUELA DE MEDICINA
U.N.A.M.**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

Temas:

	Páginas
Resumen (Español)	2
Abstract (Inglés)	3
Introducción	4
Imágenes Funcionales y Depresión	4
Estudios de Correlación entre Actividad Cerebral y Sintomatología	6
Escala de Hamilton.	8
Planteamiento del problema y Justificación.	9
Hipótesis y Objetivos.	10
Material y Métodos	10
Muestra Clínica.	10
SPECT Cerebral	14
Análisis de la Imagen	15
Resultados.	16
Discusión.	21
Bibliografía.	28
Agradecimiento.	35
Presentación del Trabajo	35

Figuras:

Figura 1.	Resumen de los estudios de correlación	7
Figura 2.	Regiones de correlación por reactivo.	18
Figura 3.	Región de correlación de la puntuación total.	21
Figura 4.	Relación entre Sistemas Funcionales y Dominios en los estudios de correlación.	26

Tablas:

Tabla 1.	Características de los Pacientes	12
Tabla 2.	Calificación total y para cada reactivo de la escala de Hamilton de depresión	13
Tabla 3.	Resultados del análisis por medio del programa SPM99.	17

Resumen

Antecedente. El propósito de este estudio fue correlacionar el flujo cerebral basal (fcb) de pacientes con el diagnóstico de trastorno depresivo mayor (TDM) con cada uno de los 21 reactivos en la Escala de Hamilton para Depresión (Ham-d), con el objetivo de establecer las regiones cerebrales relacionadas a cada uno de los reactivos.

Método. Participaron catorce pacientes sin tratamiento antidepresivo previo, con el diagnóstico de TDM (DSM-IV) y con una puntuación ≥ 20 en la escala Ham-d. Se obtuvieron imágenes basales de SPECT para cada paciente y se analizaron de forma paramétrica mediante el programa SPM99. El umbral de correlación para considerarse significativo fue una Z de al menos 2.25 y grupos formados por más de 10 voxeles.

Resultados. Los reactivos 1, 6, 11 y 20 se correlacionaron de forma positiva con el giro frontal medio derecho; el reactivo 7 se correlacionó de forma negativa con el giro frontal medio bilateral. Los reactivos 2 y 10 se correlacionaron de forma positiva con el cíngulo anterior y medio derechos respectivamente. El reactivo 5 se correlacionó de forma negativa con la amígdala izquierda. El reactivo 9 se correlacionó de forma negativa con la ínsula bilateral y el reactivo 16 con la ínsula derecha. Los reactivos 12 y 14 se correlacionaron de forma positiva con el giro precentral derecho e izquierdo respectivamente.

Conclusiones. La corteza frontal tiene una función importante en la expresión de los síntomas del TDM. No todos los síntomas que se evaluaron correlacionaron en una sola estructura, esto podría ser la diversidad en los resultados reportados en la literatura. Estos resultados apoyan la importancia y necesidad del análisis por síntoma que podría aportar información más precisa sobre la fisiopatología del TDM.

Limitaciones. Tamaño de la muestra pequeño y únicamente formado por pacientes externos.

Abstract

Background. The purpose of this study was to correlate the basal cerebral blood flow (cbf) in patients with mayor depressive disorder (MDD) to the score for each of the 21 questions in the Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD), in order to determine the cerebral regions associated to each item.

Methods. Fourteen antidepressant-naive patients with MDD (DSM-IV) participated in this study with a HRSD score ≥ 20 points. Cbf images obtained by SPECT were analyzed by SPM99 software. The significant correlation threshold for a priori regions (frontocortical and limbic regions) was a Z value at least 2.25 and clusters formed by more than 10 voxels.

Results. Items 1, 6, 11 and 20 were positive correlated with right medial frontal gyrus; item 7 was negative correlated with bilateral medial frontal gyrus. Items 2 and 10 were positive correlated with right anterior and medial cingulate respectively. Item 5 was negative correlated with the left amygdala. Item 9 was negative correlated with bilateral insula, and item 16 with right insula. Item 12 and 14 were positive correlated with right and left precentral frontal gyrus respectively.

Conclusions. Frontal cortex plays an important role in the expression of MDD symptoms. Not all the symptoms evaluated correlated in one single structure, which could explain the diversity of results reported in literature. These results support the necessity of further analysis by symptoms that could provide more specific information in the pathophysiology of MDD.

Limitations. The small sample size and only out-patients.

Introducción.

La aplicación de las técnicas de imágenes cerebrales en la investigación en el área de las neurociencias ha dado inicio al estudio de la fisiopatología de los trastornos mentales, cuyo diagnóstico hasta ahora, está basado en un esquema fenomenológico. Estas técnicas permiten la exploración del cerebro desde la perspectiva estructural, funcional y química.

El análisis de las imágenes cerebrales funcionales, como la resonancia magnética funcional (RMf), tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía por emisión de fotón único (SPECT), es una herramienta fundamental para asociar diferentes estados cognoscitivos y clínicos con la variación del flujo sanguíneo regional o metabolismo cerebral. Mediante estas técnicas se puede determinar si en la región propuesta como disfuncional para cierta patología, existe una correlación entre el flujo cerebral y la variable que cuantifica el grado de patología. Las alteraciones cerebrales subyacentes al fenómeno de la depresión se han investigado con su introducción (Baxter et al., 1987, Soares and Mann, 1997).

Imágenes Funcionales y Depresión.

En el trastorno depresivo mayor (TDM) se han realizado diversos estudios para evaluar las alteraciones en el funcionamiento cerebral tanto en situaciones basales (Sackeim et al., 1990) como al realizar retos cognoscitivos o fisiológicos (Davidson

et al., 1999, Baker et al., 1997, Elliott et al., 1998). También se han estudiado los cambios que ocurren en el metabolismo cerebral después de dar un tratamiento antidepresivo efectivo (George et al., 1996, Bonne et al., 1996, Buchsbaum et al., 1997) y la existencia de diferencias funcionales en el cerebro de pacientes deprimidos que puedan predecir la respuesta al tratamiento (Ebert et al., 1991, Nobler et al., 1994).

La mayoría de los estudios han reportado alteraciones en los circuitos frontocortical y límbico como responsables de la expresión de los síntomas depresivos (Drevets, 1998, Drevets, 2000b, Goodwin, 1996, Grasby, 1999, Ketter et al., 1996, Mayberg, 1997). En los estudios realizados en estado basal, se ha encontrado una disminución de la actividad en la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) (Baxter et al., 1989, Biver et al., 1994, Ebert et al., 1991, Cohen et al., 1992). La actividad de la corteza prefrontal ventral (CPF V) se ha encontrado incrementada de forma consistente (Baxter et al., 1987, Ebert et al., 1991, Drevets et al., 1992, Biver et al., 1994). Numerosos estudios indican una alteración funcional en el giro del cíngulo anterior, sin embargo los cambios encontrados posterior al tratamiento no son consistentes. Se encuentra tanto incremento como decremento de la actividad en esta área posterior al tratamiento, ambas asociadas con una mejoría clínica (Bonne et al., 1996, Buchsbaum et al., 1997, Goodwin et al., 1993, Wu et al., 1992). La actividad cerebral también se encuentra disminuida en los ganglios basales (Martin et al., 2001, Baxter et al., 1985, Buchsbaum et al., 1997, Brody et al., 2001) y en áreas parietales y de los lóbulos temporales (Brody et al., 2001).

Estudios de Correlación entre Actividad Cerebral y Sintomatología.

La asociación directa entre la actividad cerebral y la severidad de los síntomas depresivos ha sido evaluada por pocos investigadores (ver resumen en Figura 1). Austin et al (Austin et al., 1992) encuentran una correlación directa entre la naturaleza endógena del cuadro depresivo, evaluada por medio de la escala de Newcastle, y el flujo en el cíngulo anterior bilateral, cíngulo posterior derecho, la corteza frontal derecha, corteza parietal izquierda, caudado derecho y tálamo izquierdo. También describen una correlación negativa entre la calificación total de la escala de Hamilton de depresión (Ham-d) y la corteza frontal derecha y el putamen derecho.

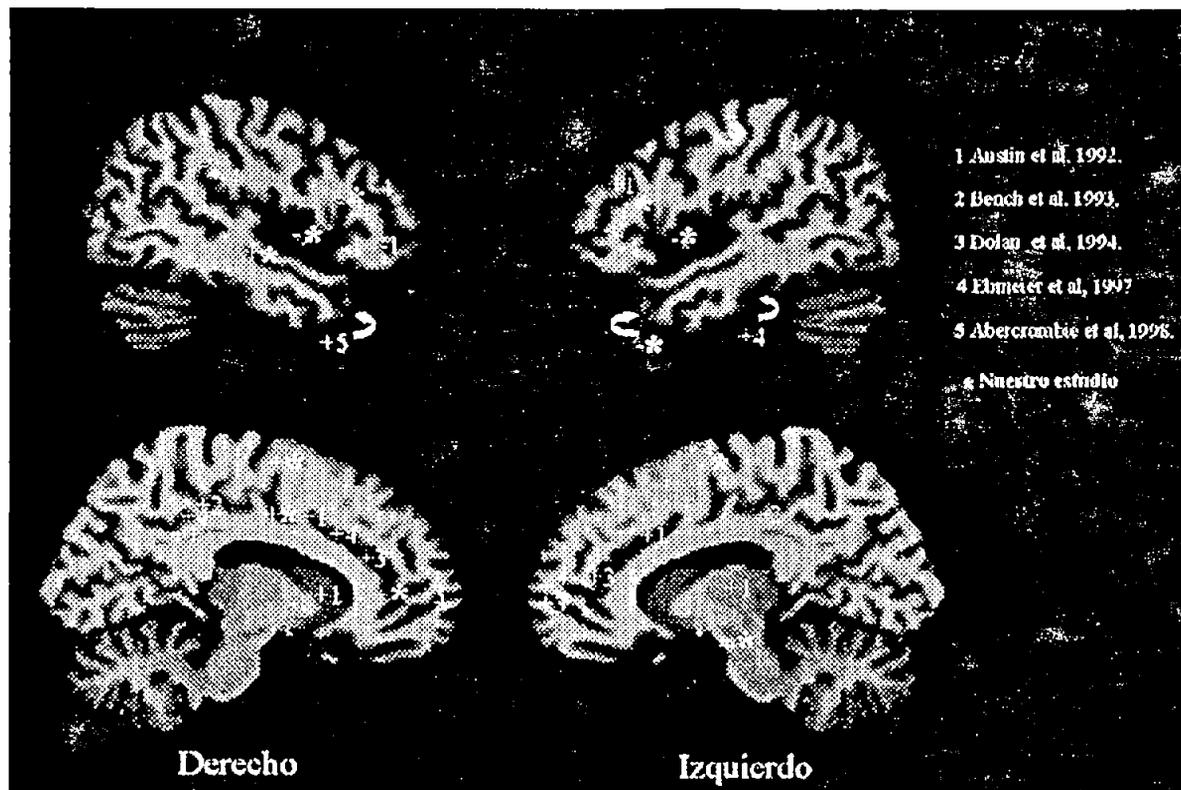


Figura 1. Resumen de los estudios de correlación entre la actividad cerebral y la severidad de los síntomas depresivos. Las regiones se encuentran graficadas sobre una imagen cerebral en corte sagital. Los números arábigos representan el estudio de referencia y los signos positivo (+) o negativo (-) representan la dirección de la correlación. * Indica los resultados de nuestro estudio. 1, Austin et al, 1992; 2, Bench et al, 1993; 3, Dolan et al, 1994; 4, Ebmeier et al, 1997; 5, Abercrombie et al, 1998. Flechas curvas indican en el lado derecho la amígdala temporal y en el izquierdo la amígdala y el giro parahipocámpico.

En el estudio realizado por Bench et al (Bench et al., 1993) se describe una correlación positiva entre el nivel de ansiedad y el flujo en la corteza posterior del cíngulo bilateral y la parte inferior de ambos lóbulos parietales. Asimismo, entre el

desempeño cognoscitivo y el flujo en la corteza prefrontal medial (CPFM) izquierda. De manera contraria, el retardo psicomotor correlaciona de forma negativa con el flujo en la CPFDL izquierda y el giro angular izquierdo.

Dolan et al (Dolan et al., 1994) encuentran una correlación positiva bilateral entre medidas de desempeño cognoscitivo y la perfusión en la CPFM y el cíngulo anterior.

Abercrombie et al (Abercrombie et al., 1998) describen una correlación positiva entre el metabolismo en la amígdala temporal derecha y el afecto negativo. Ebmeier et al (Ebmeier et al., 1997) reportan una correlación negativa entre un factor al que llaman "anergia-depresión" con la perfusión en el cíngulo posterior derecho, cíngulo anterior derecho, giro precentral izquierdo y el giro parahipocámpico izquierdo. Por otro lado, el factor "ansiedad-depresión" se correlaciona de forma negativa con la perfusión del giro supramarginal derecho, el giro frontal superior y medio derecho y el giro frontal inferior bilateral.

Escala de Hamilton.

La Escala de Depresión de Hamilton (Ham-d) es un instrumento que evalúa la severidad de la depresión mediante la cuantificación de algunos síntomas depresivos. Esta escala desde su publicación en 1960 (Hamilton, 1960, Hamilton, 1967) se ha utilizado ampliamente en investigación. Su utilidad clínica así como su validez y confiabilidad han sido cuestionadas en diversos estudios y existe un consenso general en cuanto al carácter multidimensional de la misma (Bech et al.,

1981, Bech et al., 1984, Gibbons et al., 1993, Pancheri et al., 2002) sin embargo, las dimensiones halladas no son consistentes entre los estudios (Cordero_Villafafila and Ramos_Brieva, 1986, Hedlund and Vieweg, 1979).

Por otro lado, si consideramos que la depresión es un trastorno que se manifiesta por diversos síntomas tanto cognoscitivos, somáticos, conductuales y sociales, pareciera que cualquier escala resulta limitada para evaluar la severidad de dicho fenómeno complejo.

Planteamiento del problema y Justificación.

A pesar de que los estudios realizados hasta el momento coinciden en el que para el TDM existen alteraciones en estructuras fronto-corticales y límbicas, los hallazgos en los estudios no son totalmente consistentes, esto puede deberse a varios factores, entre ellos a la presencia de subtipos del síndrome depresivo cuya diferenciación e investigación solo es posible realizar mediante el análisis de cada síntoma en particular (Costello, 1992).

Por esta razón, el estudio de las correlaciones topográficas para cada uno de los síntomas, en este caso reactivo del Ham-d, brindará mayor información que el análisis de la severidad global de los síntomas, como hasta ahora se ha realizado.

Hipótesis.

Se propone que existe una heterogeneidad en las áreas cerebrales que correlacionan con el tipo e intensidad de cada síntoma depresivo evaluado con la escala de Ham-d, lo cual contribuye a la diversidad de resultados reportados en los estudios de neuroimagen funcional.

Objetivos.

Correlacionar la severidad de cada uno de los síntomas del Ham-d con el flujo cerebral obtenido por SPECT de pacientes con TDM.

Material y Métodos

Muestra Clínica.

Se incluyeron a 14 pacientes de consulta externa (características en Tabla 1) con el diagnóstico de TDM (por criterios del DSM-IV) los cuales tuvieron una puntuación igual o mayor a 20 puntos en la escala de Ham-d (versión 21 reactivos).

	Promedio (DE)
Número de pacientes:	14
Edad en años:	39.38 (11.05)
Sexo hombres:mujeres:	3:11
Número de episodios previos:	1.85 (1.29)
Duración en meses del episodio actual:	12.57 (7.91)

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio. DE, desviación estándar.

El diagnóstico inicial se realizó por los residentes de psiquiatría del servicio de consulta externa y se confirmó por un psiquiatra experto, mediante una revisión escrita de los criterios del DSM-IV. Se descartaron los pacientes con comorbilidad en el eje I según la evaluación clínica psiquiátrica, no se utilizó una Entrevista Clínica Estructurada debido a la demanda de tiempo requerida para el paciente con otros estudios. Se excluyeron sujetos con intento suicida previo inmediato, síntomas psicóticos, antecedentes personales de episodios de manía o hipomanía, de enfermedad médica o neurológica concurrente y aquellos que recibieran cualquier psicofármaco o tratamiento antidepresivo al momento del estudio. La evaluación con la escala Ham-d se realizó por evaluadores ciegos al estudio el mismo día de la evaluación clínica.

A los pacientes seleccionados se les realizaron estudios básicos de laboratorio, electroencefalograma basal y resonancia magnética cerebral. Los pacientes

incluidos en el estudio debían contar con estudios dentro de límites normales. Se realizó un estudio de SPECT cerebral en el lapso de los 5 días posteriores a la entrevista diagnóstica inicial. La valoración de la severidad de los síntomas depresivos se realizó con una nueva aplicación del Ham-d el mismo día en el cual se realizó el SPECT, siendo esta la utilizada para el análisis (Tabla 2).

El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente" como parte del estudio longitudinal de Estimulación Magnética Transcraneal y se solicitó por escrito el consentimiento informado de los pacientes previa información de los objetivos. El estudio de SPECT se realizó de acuerdo a los criterios del Consejo Mexicano de Medicina Nuclear.

Reactivos del Hamilton de Depresión	Media (DE)
• 1 "Animo deprimido":	2.57 (0.64)
• 2 "Sentimientos de culpa":	1.85 (0.66)
• 3 "Suicidio":	1.71 (0.99)
• 4 "Insomnio inicial":	1.28 (0.91)
• 5 "Insomnio intermedio":	1.28 (0.72)
• 6 "Insomnio terminal":	0.85 (1.16)
• 7 "Trabajo e interés":	2.21 (0.89)
• 8 "Retardo":	1.07 (0.47)
• 9 "Agitación":	1.00 (0.87)
• 10 "Ansiedad psíquica":	1.85 (1.02)
• 11 "Ansiedad somática":	2.00 (0.67)
• 12 "Somáticos gastrointestinales":	0.78 (0.42)
• 13 "Somáticos en general":	1.71 (0.46)
• 14 "Síntomas genitales":	0.92 (0.82)
• 15 "Hipocondriasis":	1.14 (1.09)
• 16 "Pérdida de peso":	0.64 (0.92)
• 17 "Introspección":	0.57 (0.51)
• 18 "Variaciones diurnas":	0.78 (0.80)
• 19 "Despersonalización/desrealización":	0.92 (0.82)
• 20 "Síntomas paranoides":	0.50 (0.94)
• 21 "Síntomas Obsesivos-compulsivos":	0.35 (0.63)
Puntuación total	26 (3.79)

Tabla 2. Calificación total y para cada reactivo de la escala de Hamilton de depresión. DE, desviación estándar.

SPECT Cerebral.

Se colocó un catéter en una vena del antebrazo izquierdo de cada sujeto, los cuales permanecieron en estado de relajación en un cuarto libre de estímulos visuales y auditivos 15 minutos antes y 15 minutos después de la administración de 740-925 MBq (20-25 mCi) del radiofármaco. Treinta minutos después se recostó al sujeto en la camilla del equipo de neuroimagen orientando su cabeza en el eje orbitomeatal para iniciar la adquisición de la SPECT.

El SPECT cerebral se llevó a cabo en el departamento de Medicina Nuclear de la Unidad de Imágenes Cerebrales del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente". El equipo cuenta con una Gamma cámara de tres cabezales modelo Multi-SPECT (Siemens Knoxville, Tenn) con colimadores de ultra alta resolución (fam-beam), matriz de 128 x 128 y zoom de 1.23. Cada cabezal giró en un ángulo de 120°, completando un total de 360° alrededor de la cabeza del paciente, se obtuvieron 120 proyecciones angulares de 3° cada una (40 por detector) con un mínimo de 8 millones de cuentas por estudio. El tiempo de adquisición fue de 25 a 30 minutos. La reconstrucción de las imágenes se realizó con un filtrado de retroproyección Sheep-logan-hanning 0.9 con una resolución espacial de 9.0 mm. Se realizó corrección de atenuación por el método de Chang para cada corte transversal de 0.12 cm⁻¹.

El radiofármaco empleado fue ^{99m}Tc -dímero de etil-cisteinato (^{99m}Tc -ECD) preparado de acuerdo a las especificaciones por la empresa AccesoFarm S.A. de C.V.

Análisis de la Imagen.

El análisis se realizó con el programa SPM99 (Friston et al., 1996, Friston, 1995). En breve, las imágenes fueron transformadas al sistema de coordenadas de Talairach y Tournoux (Talairach and Tournoux, 1988) para su realineación por medio del método de interpolación sincrónica (kernel $9 \times 9 \times 9$ voxeles). Posteriormente, las imágenes se normalizaron utilizando una imagen promedio del total de imágenes para la determinación de parámetros, se utilizó como plataforma la imagen de SPECT del Instituto Neurológico de Montreal. La interpolación fue mediante el método bilinear y el tamaño del voxel se fijó en $2 \times 2 \times 2$ mm. Las imágenes fueron suavizadas con un valor FWHM de $4 \times 4 \times 4$ mm.

Se dividió la muestra en dos grupos iguales para realizar una comparación por medio de estadística t y comprobar así la homogeneidad basal de la muestra. Se consideró a cada voxel normalizado como una variable, permitiendo realizar correlaciones con cada uno de los reactivos del Ham-d que se aplicó antes del SPECT. Se generó un mapa paramétrico T para la estadística t y para cada una de las correlaciones se generó un mapa paramétrico F , considerando a priori como significativo aquellas regiones con un valor Z de al menos 2.25 ($p < 0.01$) y solo aquellos grupos (*clusters*) formados por al menos 10 voxeles. Los resultados

se presentan en el sistemas de coordenadas de Talairach y Tournoux sobrepuestos en la plantilla promedio de RMN en T1 del Instituto Neurológico de Montreal.

Resultados.

La homogeneidad basal de los SPECT se comprobó al no existir regiones con diferencia significativa (p -corregida < 0.05) entre ambas mitades de la muestra.

Los reactivos 4, 8, 13, 15, 17, 18, 19 y 21 del Ham-d no se correlacionaron de forma significativa con el flujo cerebral.

Los reactivos 1 y 12 se correlacionaron de forma positiva con el flujo en el giro frontal medio y precentral derecho (Area Brodman (AB) 6) (Figura 2A y C) ($p=0.009$ y $p=0.001$, respectivamente); el reactivo 7 de forma negativa con el giro frontal medio bilateral(AB 6) (Figura 2B) (derecho $p=0.003$ e izquierdo $p=0.009$).

Los reactivos 6 y 11 se correlacionaron de forma positiva con el giro frontal medio derecho (AB 10) (Figura 2D y E) ($p=0.008$ y 0.007 , respectivamente). El reactivo 14 correlacionó de forma positiva con el giro frontal medio izquierdo (AB 9) (Figura 2F) ($p=0.009$); el reactivo 20, de forma positiva con el flujo en el giro frontal medio derecho (AB 9) (Figura 2G) ($p=0.004$). Se encontró una correlación negativa bilateral entre el reactivo 9 y la ínsula bilateral (AB 13) (Figura 2H) (derecho $p=0.005$ e izquierdo $p=0.006$) y el reactivo 16 con la ínsula derecha (AB 13) (Figura 2I) ($p=0.002$). El reactivo 2 y 10 correlacionaron de forma positiva con el

cíngulo derecho (AB 32 y 24 respectivamente) (Figura 2J y K) ($p=0.001$ y $p=0.012$ respectivamente), el reactivo 3 con el giro temporal superior derecho (AB 22) (Figura 2L) ($p=0.024$) y el reactivo 5 de forma positiva con el polo anterior del temporal izquierdo (amígdala) (AB 38) ($p=0.002$) y con la protuberancia (Figura 2M) ($p=0.024$). La correlación de la puntuación total del Ham-d correspondió al giro frontal inferior derecho (AB 47) (Figura 3) ($p=0.011$). El resumen de los resultados se describen en la Tabla 3.

Reactivos	Coordenadas			Hemisferio	Región	AB
	X	Y	Z			
1	32	16	60	Derecho	Giro frontal medio	6
2	8	40	0	Derecho	Cíngulo anterior	32
3	64	-52	14	Derecho	Giro temporal superior	22
5	-24	10	-38	Izquierdo	Amígdala	38
	-10	-26	-34	Izquierdo	Protuberancia	
6	40	58	2	Derecho	Giro frontal medio	10
7	30	20	60	Derecho	Giro frontal medio	6
	-18	32	58	Izquierdo	Giro frontal medio	6
9	36	12	22	Derecho	Insula	13
	-38	12	24	Izquierdo	Insula	13
10	12	4	38	Derecho	Cíngulo medio	24
11	28	46	10	Derecho	Giro frontal medio	10
12	62	0	24	Derecho	Giro precentral	6
14	-32	12	34	Izquierdo	Giro precentral	9
16	40	4	20	Derecho	Insula	13
20	38	14	26	Derecho	Giro frontal medial	9
Total	50	34	-4	Derecho	Giro frontal inferior	47

Reactivos	Tamaño Cluster	r	Valores	
			F	Z
1	102	0.583	9.52	2.35
2	255	0.768	17.40	3.01
3	53	0.595	6.58	1.97
5	380	-0.756	16.05	2.92
	65	-0.586	6.68	1.98
6	13	0.675	10.08	2.41
7	375	-0.685	10.62	2.47
	227	-0.671	9.81	2.38
9	19	-0.700	11.50	2.55
	43	-0.720	10.84	2.49
10	878	0.647	8.65	2.25
11	3158	0.683	10.50	2.45
12	3938	0.671	19.94	3.17
14	147	0.668	9.72	2.37
16	136	-0.747	15.14	2.86
20	841	0.607	12.16	2.61
Total	466	0.654	8.94	2.28

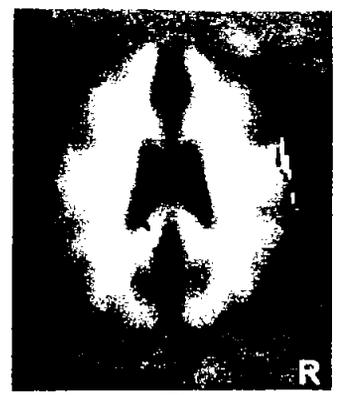
Tabla 3. Resultados del análisis por medio del programa SPM donde se muestran las coordenadas y la localización anatómica de los grupos de voxeles con correlación significativa ($p < 0.01$), para cada uno de los reactivos y para el total de la escala Hamilton de depresión. Los valores Z y F corresponden a los obtenidos en el análisis con SPM99 para cada grupo de voxeles, la r corresponde al coeficiente de correlación de Pearson entre el flujo cerebral normalizado por voxel y el valor de los reactivos del Hamilton de depresión. AB, área de Brodman; CFDL, corteza frontal dorsolateral.



A



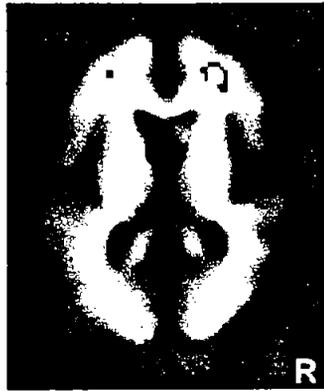
B



C



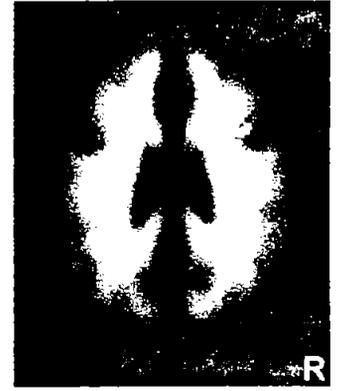
D



E



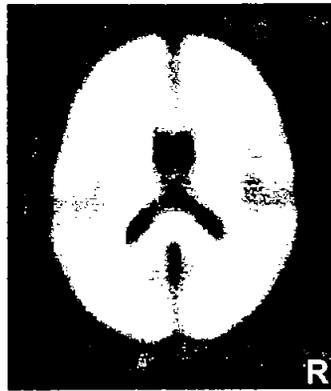
F



G



H



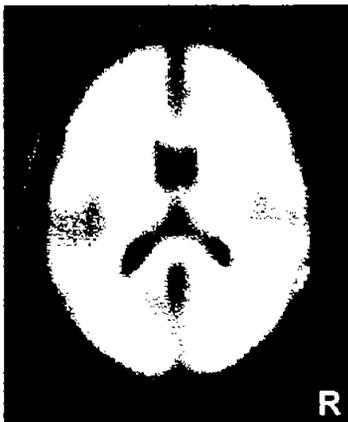
I



J



K



L



M

F-value



Figura 2. Regiones de máxima correlación (Z de al menos 2.25 ($p < 0.01$) entre el flujo cerebral y cada uno de los reactivos del Hamilton de depresión en co-registro sobre una imagen promedio de resonancia magnética. Las proyecciones mostradas son sagitales para J y K, para el resto son proyecciones axiales. En las proyecciones axiales la parte inferior corresponde al polo posterior y en las sagitales la parte derecha corresponde a la región anterior. Los reactivos 1 y 12 (A y C) correlacionan de forma directa con el giro frontal medio y precentral derechos respectivamente. El reactivo 7 (B) correlaciona de forma indirecta con el giro frontal medio bilateral. Los reactivos 6 y 11 (D y E) correlacionan de forma directa con el giro frontal derecho. El reactivo 14 (F) correlaciona de forma directa con el giro frontal precentral izquierdo y el reactivo 20 (G) correlaciona de forma directa con el giro frontal medio derecho. El reactivo 9 (H) correlaciona de forma directa con la ínsula bilateral y el reactivo 16 (I) con la ínsula derecha. El reactivo 2 (J) correlaciona de forma directa con el cíngulo anterior derecho y el 10 (K) con el cíngulo medio derecho. El 3 (L) con el giro temporal superior derecho y el 5 (M) insomnio intermedio con la amígdala y protuberancia izquierdos. Las correlaciones se muestran expresadas en valores F (>6.5). Ver detalles de localización y tamaño del grupo (cluster) en Tabla 3.

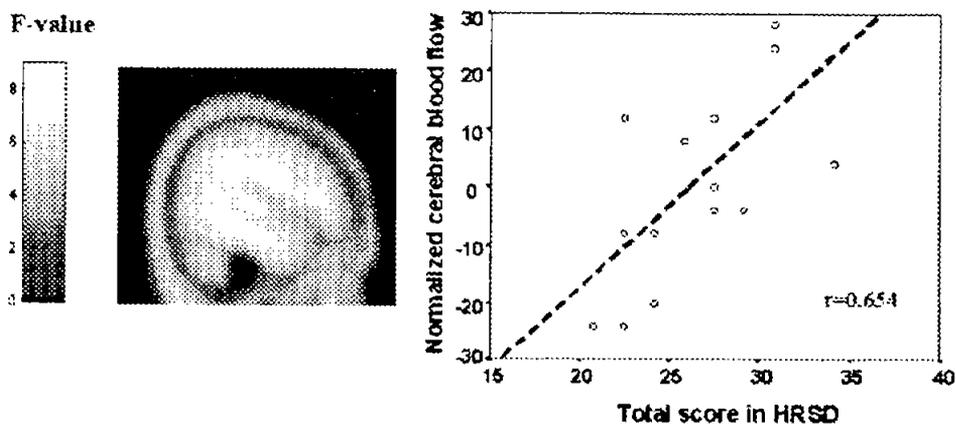


Figura 3. Región de máxima correlación ($p<0.01$) entre el flujo cerebral y la puntuación total de la escala Hamilton de depresión. Del lado izquierdo se presenta en co-registro la zona de correlación sobre una imagen promedio de resonancia magnética. La región corresponde al giro frontal inferior derecho. El valor $F = 8.42$. Del lado derecho se muestra la gráfica de correlación entre el flujo cerebral normalizado y la puntuación total de la escala de Hamilton, que corresponde a una $r = 0.654$.

Discusión.

Los resultados confirman nuestra hipótesis en la cual las correlaciones de cada uno de los síntomas evaluados en la escala de Ham-d y el flujo cerebral presentan heterogeneidad tanto en topografía como en la dirección de las correlaciones. El predominio de los sitios de correlación se encuentra en la corteza frontal dorsolateral (CFDL) derecha.

En la CFDL (AB 6, 9 y 10) se encontró correlación positiva con ánimo deprimido, síntomas somáticos gastrointestinales, insomnio terminal, ansiedad somática y síntomas paranoides. Para el reactivo trabajo-interés la correlación fue positiva.

La asociación entre la actividad de la CPFDL y la severidad de la sintomatología depresiva ha sido reportada por diversos autores y en la mayoría de los casos con una correlación negativa (Austin et al., 1992, Bench et al., 1993, Ebmeier et al., 1997). De igual manera, el metabolismo basal de esta región en sujetos deprimidos se encuentra disminuido al compararlo con sujetos sanos (Baxter et al., 1989, Biver et al., 1994, Ebert et al., 1991, Cohen et al., 1992, Drevets, 1999, Drevets et al., 1998b). Los reactivos que correlacionaron en la CFDL son quejas que los pacientes refieren (tristeza, poco apetito, disminución en el interés en las actividades habituales y molestias físicas) en el TDM; por lo tanto consideramos que nuestros resultados apoyan a la CFDL es una estructura fundamental en el estado depresivo.

Otra región en la que se encontró una fuerte asociación fue la ínsula con los síntomas de agitación y pérdida de peso. El flujo en esta región presentó una correlación negativa lo cual podría reflejar un intento endógeno por disminuir la expresión de los síntomas depresivos o como modulador de la función de otras estructuras como la amígdala (Drevets, 2000b, Drevets, 2000a). Esta región se considera que contribuye a dar el significado desagradable de ciertos estímulos tales como el dolor (Berthier et al., 1988).

Los síntomas sentimientos de culpa y ansiedad psíquica se relacionaron con el cíngulo anterior y medio derecho, en general se coincide que esta estructura interviene en la modulación o procesamiento de emociones (Damasio, 1998,

George et al., 1995, Mayberg, 1997). Esta estructura también se ha descrito una correlación con la severidad de los síntomas depresivos (Austin et al., 1992, Dolan et al., 1994, Ebmeier et al., 1997); incluso de características pronósticas para la respuesta al tratamiento (Bonne et al., 1996, Buchsbaum et al., 1997, Goodwin et al., 1993, Wu et al., 1992).

El síntoma suicidio se correlacionó con el lóbulo temporal derecho de forma positiva. En los lóbulos temporales se ha descrito un incremento de la actividad en respuesta al tratamiento (Brody et al., 2001, Martin et al., 2001), hasta donde sabemos nunca se había encontrado una correlación con la severidad de los síntomas como en nuestro estudio. Estas estructuras podrían estar involucradas en la génesis del síntoma.

El insomnio intermedio se correlacionó de forma indirecta con el flujo cerebral de la amígdala izquierda y la protuberancia. En la literatura el metabolismo de la amígdala se ha reportado incrementado (Drevets et al., 1992) y también se ha correlacionado de forma directa con la severidad global de los síntomas depresivos evaluados por medio del Ham-d (Drevets et al., 1992). Nosotros no encontramos correlación de esta estructura con la puntuación total del Ham-d. La asociación inversa que encontramos con el insomnio intermedio podría estar en relación con la activación de mecanismos de compensación, sobre todo al considerar la existencia de conexiones recíprocas entre la amígdala y el cíngulo anterior y la corteza prefrontal (Devinsky et al., 1995, Drevets, 1999), regiones donde nosotros encontramos una correlación directa con la severidad de los

síntomas depresivos. La definición espacial de nuestra técnica no nos permite establecer con seguridad el área encontrada en la protuberancia. Si asumimos, que se trata de la sustancia gris periacueductal (SGP), esta asociación hace sentido dada la influencia recíproca que ejercen la amígdala y la SGP al mediar diferentes funciones, entre ellas, reacciones defensivas y respuestas al estrés (LeDoux, 1996). La acción excesiva de la amígdala sobre la SGP se considera responsable de la generación de síntomas como insomnio, inactividad, crisis de angustia y disminución en la sensibilidad al dolor (Davis, 1992, Musselman and Nemeroff, 1993, Price, 1999, Veith et al., 1994), todos estos pueden estar presentes en síndromes depresivos.

Nuestros resultados proponen que hay reactivos en el Ham-d que no correlacionan con la actividad cerebral y que pudieran entonces estar determinados por fenómenos exógenos

Esta ausencia de correlación también pudiera explicarse por la complejidad de los fenómenos fisiológicos responsables de los síntomas del TDM. Existe la posibilidad de que los procesos cerebrales subyacentes a estos síntomas no sean cuantificables con esta tecnología o este subrepresentada en nuestra muestra, como es el caso de los síntomas obsesivos-compulsivos (reactivo 21, puntuación media=0.35).

Por otro lado, se ha propuesto que los circuitos neuronales que se encuentran alterados en estados basales y que ocasionan la sintomatología depresiva,

podrían no ser los mismos circuitos neuronales responsables de la mejoría de los síntomas, es decir que la mejoría sea secundaria a la activación de vías compensatorias (Nobler et al., 1994, Nobler et al., 2000, Drevets et al., 1998a, Drevets et al., 1998b, Sackeim et al., 1990). Existe la posibilidad de que las regiones en las cuales se encontró correlaciones significativas, correspondan a estructuras que se activan de manera compensatoria al síntoma con el cual se relacionan. Hasta el momento nuestro conocimiento de las interacciones funcionales entre estas áreas y su correspondencia clínica es muy limitada.

Podemos dividir, con el objeto de su análisis, las regiones cerebrales que correlacionan con algunos síntomas (Austin et al., 1992, Bench et al., 1993, Dolan et al., 1994, Ebmeier et al., 1997, Abercrombie et al., 1998) en cuatro "sistemas funcionales": 1) límbico (cíngulo, amígdala y talamo); 2) Cognoscitivo-complejo (CPF DL y CPF M); 3) motor (corteza precentral, putamen y caudado); y 4) asociación (corteza parietal). De la misma manera los síntomas depresivos (Austin et al., 1992, Bench et al., 1993, Dolan et al., 1994, Ebmeier et al., 1997, Abercrombie et al., 1998) los podemos agrupar en cuatro "dominios": 1) ansiedad (nivel de ansiedad y ansiedad-depresión); 2) cognoscitivo (desempeño cognoscitivo); 3) afecto triste (depresión endógena, retardo psicomotor y afecto triste, afecto negativo, anergia-depresión y ansiedad depresión); y 4) psicomotricidad (depresión endógena, retardo psicomotor y afecto triste y anergia-depresión).

El análisis entre los "sistemas funcionales" y los "dominios" mencionados, inferimos que los sistemas límbico y cognoscitivo-complejo se relacionan con los cuatro dominios; el sistema asociación se relaciona con los dominios ansiedad, afecto triste y psicomotricidad; y el sistema motor se relaciona con los dominios afecto triste y psicomotricidad (Figura 4).

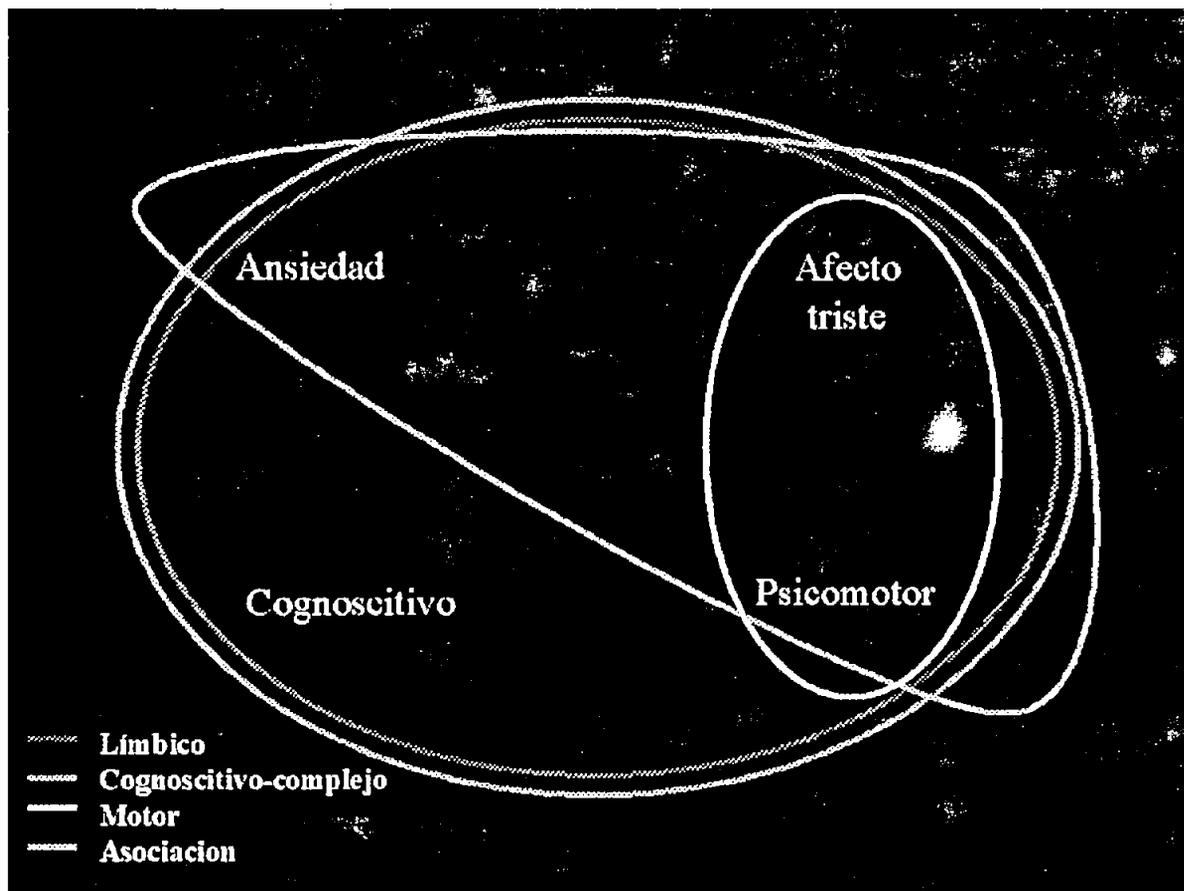


Figura 4. representación de la relación propuesta entre "sistemas funcionales" y "dominios" obtenidos de los referencias bibliográficas (para mas detalle ver la discusión)

Las regiones de correlación en nuestro estudio coinciden con estos cuatro "sistemas funcionales". La correlación de la puntuación total del Ham-d fue solamente en el giro frontal inferior (sistema cognoscitivo-complejo), pero la correlación de cada uno de los síntomas involucra los cuatro sistemas funcionales propuestos, apoyando la importancia de este tipo de aproximación.

Desde nuestra perspectiva, el poder establecer causalidad en las enfermedades mentales es un reto debido a que habría que partir de sujetos sin la enfermedad y evaluar los cambios cerebrales que se produzcan al momento de detectar la enfermedad. De esta forma, se podrían determinar los cambios cerebrales específicos de sujetos con TDM, bajo el supuesto de normalidad inicial.

Uno de los intereses principales de este estudio fue el poder sustentar biológicamente, datos clinimétricos que se han aplicado desde hace mucho tiempo en la práctica clínica y en la investigación psiquiátrica, es decir, el identificar funciones cerebrales que traduzcan sintomatología. Nosotros encontramos que algunos de los reactivos del Ham-d, escala que se ha usado ampliamente para cuantificar la gravedad de la depresión, se correlacionan con la actividad de áreas cerebrales tales como la corteza prefrontal, cíngulo anterior, ínsula y lóbulos temporales. Consideramos necesario fomentar la realización de nuevas medidas tanto clínicas como de neuroimagen funcional para sustentar biológicamente a las enfermedades mentales.

Bibliografía.

1. Abercrombie, H. C., Schaefer, S. M., Larson, C. L., Oakes, T. R., Lindgren, K. A., Holden, J. E., Perlman, S. B., Turski, P. A., Krahn, D. D., Benca, R. M. and Davidson, R. J., 1998. Metabolic rate in the right amygdala predicts negative affect in depressed patients. *Neuroreport*. 9, 3301-7.
2. Austin, M. P., Dougall, N., Ross, M., Murray, C., O_Carroll, R. E., Moffoot, A., Ebmeier, K. P. and Goodwin, G. M., 1992. Single photon emission tomography with 99mTc-exametazime in major depression and the pattern of brain activity underlying the psychotic/neurotic continuum. *J Affect Disord*. 26, 31-43.
3. Baker, S. C., Frith, C. D. and Dolan, R. J., 1997. The interaction between mood and cognitive function studied with PET. *Psychol Med*. 27, 565-78.
4. Baxter, L. R., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Schwartz, J. M. and Selin, C. E., 1987. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry*. 44, 211-8.
5. Baxter, L. R., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Schwartz, J. M., Gerner, R. H., Selin, C. E. and Sumida, R. M., 1985. Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18. *Arch Gen Psychiatry*. 42, 441-7.
6. Baxter, L. R., Schwartz, J. M., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Guze, B. H., Selin, C. E., Gerner, R. H. and Sumida, R. M., 1989. Reduction of prefrontal

- cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 46, 243-50.
7. Bech, P., Allerup, P., Gram, L. F., Reisby, N., Rosenberg, R., Jacobsen, O. and Nagy, A., 1981. The Hamilton depression scale. Evaluation of objectivity using logistic models. *Acta Psychiatr Scand*. 63, 290-9.
 8. Bech, P., Allerup, P., Reisby, N. and Gram, L. F., 1984. Assessment of symptom change from improvement curves on the Hamilton depression scale in trials with antidepressants. *Psychopharmacology (Berl)*. 84, 276-81.
 9. Bench, C. J., Friston, K. J., Brown, R. G., Frackowiak, R. S. and Dolan, R. J., 1993. Regional cerebral blood flow in depression measured by positron emission tomography: the relationship with clinical dimensions. *Psychol Med*. 23, 579-90.
 10. Berthier, M., Starkstein, S. and Leiguarda, R., 1988. Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol*. 24, 41-9.
 11. Biver, F., Goldman, S., Delvenne, V., Luxen, A., De_Maertelaer, V., Hubain, P., Mendlewicz, J. and Lotstra, F., 1994. Frontal and parietal metabolic disturbances in unipolar depression. *Biol Psychiatry*. 36, 381-8.
 12. Bonne, O., Krausz, Y., Shapira, B., Bocher, M., Karger, H., Gorfine, M., Chisin, R. and Lerer, B., 1996. Increased cerebral blood flow in depressed patients responding to electroconvulsive therapy. *J Nucl Med*. 37, 1075-80.
 13. Brody, A. L., Saxena, S., Stoessel, P., Gillies, L. A., Fairbanks, L. A., Alborzian, S., Phelps, M. E., Huang, S. C., Wu, H. M., Ho, M. L., Ho, M. K., Au, S. C., Maidment, K. and Baxter, L. R., 2001. Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or

- interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*. 58, 631-40.
14. Buchsbaum, M. S., Wu, J., Siegel, B. V., Hackett, E., Trenary, M., Abel, L. and Reynolds, C., 1997. Effect of sertraline on regional metabolic rate in patients with affective disorder. *Biol Psychiatry*. 41, 15-22.
 15. Cohen, R. M., Gross, M., Nordahl, T. E., Semple, W. E., Oren, D. A. and Rosenthal, N., 1992. Preliminary data on the metabolic brain pattern of patients with winter seasonal affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 49, 545-52.
 16. Cordero_Villafafila, A. and Ramos_Brieva, J. A., 1986. Factor structure of the Castillian version of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 14, 339-42.
 17. Costello, C. G., 1992. Research on symptoms versus research on syndromes. Arguments in favor of allocating more research time to the study of symptoms. *Br J Psychiatry*. 160, 304-8.
 18. Damasio, A. R., 1998. Emotion in the perspective of an integrated nervous system. *Brain Res Brain Res Rev*. 26, 83-6.
 19. Davidson, R. J., Abercrombie, H., Nitschke, J. B. and Putnam, K., 1999. Regional brain function, emotion and disorders of emotion. *Curr Opin Neurobiol*. 9, 228-34.
 20. Davis, M., 1992. The role of the amygdala in conditioned fear. In: Aggleton, J. (Eds.), *The amygdala: neurobiological aspects of emotion*. New York, pp. 255-305.

21. Devinsky, O., Morrell, M. J. and Vogt, B. A., 1995. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*. 118 (Pt 1), 279-306.
22. Dolan, R. J., Bench, C. J., Brown, R. G., Scott, L. C. and Frackowiak, R. S., 1994. Neuropsychological dysfunction in depression: the relationship to regional cerebral blood flow. *Psychol Med*. 24, 849-57.
23. Drevets, W. C., 1998. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med*. 49, 341-61.
24. Drevets, W. C., 1999. Prefrontal cortical-amygdalar metabolism in major depression. *Ann N Y Acad Sci*. 877, 614-37.
25. Drevets, W. C., 2000a. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Prog Brain Res*. 126, 413-31.
26. Drevets, W. C., 2000b. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*. 48, 813-29.
27. Drevets, W. C., Ongur, D. and Price, J. L., 1998a. Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Mol Psychiatry*. 3, 220-6, 190-1.
28. Drevets, W. C., Ongur, D. and Price, J. L., 1998b. Reduced glucose metabolism in the subgenual prefrontal cortex in unipolar depression. *Mol Psychiatry*. 3, 190-1.
29. Drevets, W. C., Videen, T. O., Price, J. L., Preskorn, S. H., Carmichael, S. T. and Raichle, M. E., 1992. A functional anatomical study of unipolar depression. *J Neurosci*. 12, 3628-41.

30. Ebert, D., Feistel, H. and Barocka, A., 1991. Effects of sleep deprivation on the limbic system and the frontal lobes in affective disorders: a study with Tc-99m-HMPAO SPECT. *Psychiatry Res.* 40, 247-51.
31. Ebmeier, K. P., Cavanagh, J. T., Moffoot, A. P., Glabus, M. F., O_Carroll, R. E. and Goodwin, G. M., 1997. Cerebral perfusion correlates of depressed mood. *Br J Psychiatry.* 170, 77-81.
32. Elliott, R., Sahakian, B. J., Michael, A., Paykel, E. S. and Dolan, R. J., 1998. Abnormal neural response to feedback on planning and guessing tasks in patients with unipolar depression. *Psychol Med.* 28, 559-71.
33. Friston, K. J., 1995. Commentary and opinion: II. Statistical parametric mapping: ontology and current issues. *J Cereb Blood Flow Metab.* 15, 361-70.
34. Friston, K. J., Frith, C. D., Fletcher, P., Liddle, P. F. and Frackowiak, R. S., 1996. Functional topography: multidimensional scaling and functional connectivity in the brain. *Cereb Cortex.* 6, 156-64.
35. George, M. S., Ketter, T. A., Parekh, P. I., Horwitz, B., Herscovitch, P. and Post, R. M., 1995. Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am J Psychiatry.* 152, 341-51.
36. George, M. S., Wassermann, E. M. and Post, R. M., 1996. Transcranial magnetic stimulation: a neuropsychiatric tool for the 21st century. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 8, 373-82.
37. Gibbons, R. D., Clark, D. C. and Kupfer, D. J., 1993. Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure? *J Psychiatr Res.* 27, 259-73.

38. Goodwin, G. M., 1996. Functional imaging, affective disorder and dementia. *Br Med Bull.* 52, 495-512.
39. Goodwin, G. M., Austin, M. P., Dougall, N., Ross, M., Murray, C., O_Carroll, R. E., Moffoot, A., Prentice, N. and Ebmeier, K. P., 1993. State changes in brain activity shown by the uptake of 99mTc-exametazime with single photon emission tomography in major depression before and after treatment. *J Affect Disord.* 29, 243-53.
40. Grasby, P. M., 1999. Imaging strategies in depression. *J Psychopharmacol.* 13, 346-51.
41. Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. 23, 56-62.
42. Hamilton, M., 1967. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol.* 6, 278-96.
43. Hedlund, J. L. and Vieweg, B. W., 1979. The hamilton rating scale for depression: a comprehensive review. 10, 149-165.
44. Ketter, T. A., Andreason, P. J., George, M. S., Lee, C., Gill, D. S., Parekh, P. I., Willis, M. W., Herscovitch, P. and Post, R. M., 1996. Anterior paralimbic mediation of procaine-induced emotional and psychosensory experiences. *Arch Gen Psychiatry.* 53, 59-69.
45. LeDoux, J., 1996. Emotional networks and motor control: a fearful view. *Prog Brain Res.* 107, 437-46.
46. Martin, S. D., Martin, E., Rai, S. S., Richardson, M. A. and Royall, R., 2001. Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry.* 58, 641-8.

47. Mayberg, H. S., 1997. Limbic-cortical dysregulation: a proposed model of depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 9, 471-81.
48. Musselman, D. L. and Nemeroff, C. B., 1993. The role of corticotropin-releasing factor in the pathophysiology of psychiatric disorders. 23, 676-681.
49. Nobler, M. S., Roose, S. P., Prohovnik, I., Moeller, J. R., Louie, J., Van_Heertum, R. L. and Sackeim, H. A., 2000. Regional cerebral blood flow in mood disorders, V.: Effects of antidepressant medication in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 8, 289-96.
50. Nobler, M. S., Sackeim, H. A., Prohovnik, I., Moeller, J. R., Mukherjee, S., Schnur, D. B., Prudic, J. and Devanand, D. P., 1994. Regional cerebral blood flow in mood disorders, III. Treatment and clinical response. *Arch Gen Psychiatry.* 51, 884-97.
51. Pancheri, P., Picardi, A., Pasquini, M., Gaetano, P. and Biondi, M., 2002. Psychopathological dimensions of depression: a factor study of the 17-item Hamilton depression rating scale in unipolar depressed outpatients. *J Affect Disord.* 68, 41-7.
52. Price, J. L., 1999. Prefrontal cortical networks related to visceral function and mood. *Ann N Y Acad Sci.* 877, 383-96.
53. Sackeim, H. A., Prohovnik, I., Moeller, J. R., Brown, R. P., Apter, S., Prudic, J., Devanand, D. P. and Mukherjee, S., 1990. Regional cerebral blood flow in mood disorders. I. Comparison of major depressives and normal controls at rest. *Arch Gen Psychiatry.* 47, 60-70.
54. Soares, J. C. and Mann, J. J., 1997. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res.* 31, 393-432.

55. Talairach, J. and Tournoux, P., 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. .
56. Veith, R. C., Lewis, N., Linares, O. A., Barnes, R. F., Raskind, M. A., Villacres, E. C., Murburg, M. M., Ashleigh, E. A., Castillo, S. and Peskind, E. R., 1994. Sympathetic nervous system activity in major depression. Basal and desipramine-induced alterations in plasma norepinephrine kinetics. *Arch Gen Psychiatry*. 51, 411-22.
57. Wu, J. C., Gillin, J. C., Buchsbaum, M. S., Hershey, T., Johnson, J. C. and Bunney, W. E., 1992. Effect of sleep deprivation on brain metabolism of depressed patients. *Am J Psychiatry*. 149, 538-43.

Agradecimientos.

Este trabajo fue patrocinado parcialmente por **CONACyT Francisco Pellicer-28696M; INP 3230; Beca de postgrado de CONACYT y de Residencia de SSA.** Especial agradecimiento a Camilo de la Fuente y Patricia Martínez por la evaluación clinimétrica de los pacientes y a Jorge González Olvera, Yazmín Mendoza Espinosa y Víctor Vaugier por su apoyo en la preparación de este trabajo. Al Doctor Francisco Pellicer por su constante apoyo y observaciones.

Presentación del Trabajo.

1. Se presentó un avance parcial en la XVII Reunión Anual de Investigación del INPRF, Octubre del 2002.
2. Enviado a su publicación: *Correlation of symptoms in mayor depressive disorder with cerebral SPECT*. Graff-Guerrero A., González-Olvera J., Mendoza-Espinosa Y., Vaugier V., García-Reyna J. C. (Enviado a publicar al *Journal of Affective Disorders*), Enero del 2003.