

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



**LA INTEGRIDAD DE LA SUSTANCIA BLANCA DEL FASCICULO UNCINADO Y
EL VOLUMEN AMIGALINO Y SU ASOCIACIÓN CON LA ANSIEDAD COMO
RASGO EN PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR**

Por

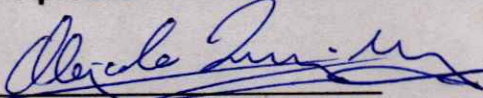
Dr. Jorge Vélez Márquez

**Como requisito para obtener el grado de especialista en IMAGEN DIAGNÓSTICA Y
TERAPÉUTICA**

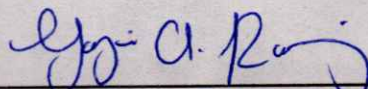
Junio, 2022

**LA INTEGRIDAD DE LA SUSTANCIA BLANCA DEL FASCICULO UNCINADO Y
EL VOLUMEN AMIGALINO Y SU ASOCIACIÓN CON LA ANSIEDAD COMO
RASGO EN PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR.**

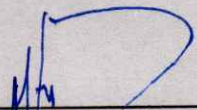
Aprobación de la tesis



Dr. Med. Alejandro Quiroga Garza
Director de la tesis



Dra. Med. Yazmin Aseret Ramirez Gaytan
Coordinador de Enseñanza



Dr. Alberto Montemayor Martinez
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martinez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

DEDICADA A:

Mis profesores del Servicio de Radiología e Imagen por consolidar mi aprendizaje en el área clínica y de investigación.

A mis padres y mi novia Adriana González por siempre ser mis pilares y guía espiritual.

AGRADECIMIENTOS

Dirección de tesis: Dr. Ricardo Pinales Razo, Colaboradores: Dr. Pablo Patricio Zárate Garza, Dr. med. Alejandro Quiroga Garza, Dr. med. Javier Humberto Martínez Garza, Dr. C. Guillermo Elizondo Riojas, Dr. C. Rodrigo Enrique Elizondo Omaña, Dr. med. Santos Guzmán López.

Estudiante pregrado Lic. Medicina:

Estudiante: Andre Maximiliano Avila Velazquez

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	4
Capítulo III	
3. ANTECEDENTES	6
Capítulo IV	
4. HIPÓTESIS	10
Capítulo V	
5. OBJETIVOS.....	11

Capítulo VI

6. MATERIAL Y MÉTODOS	14
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	14
6.2 POBLACIÓN	14
6.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	14
6.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	15
6.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	15
6.6. MÉTODOS	
6.5.1 ANÁLISIS DE ESCALAS CLÍNICAS.....	16
6.5.2 ANÁLISIS DEL DTI-TRACTOGRAFÍA DE RESONANCIA MAGNÉTICA.	16
6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19

Capítulo VII

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	20
--------------------------------	----

Capítulo VIII

8. RESULTADOS	21
8.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	22
8.2 ANÁLISIS POST-ESTIMULACIÓN	27

Capítulo IX

9. DISCUSIÓN	29
--------------------	----

Capítulo X

10. CONCLUSIÓN	32
----------------------	----

Capítulo XI

11. BIBLIOGRAFÍA	34
------------------------	----

Capítulo XII

12. AUTOBIOGRAFÍA	38
-------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Tabla 1. Variables demográficas de la población.	23
2. Tabla 2. Variables puntuación de escalas clínicas.....	24
3. Tabla 3. Variables volumétricas del hipocampo, amígdala y fascículo uncinado por lateralidad.....	24
4. Tabla 4. Fracción de anisotropía del fascículo uncinado..	25
5. Tabla 5. Análisis comparativo de estructura anatómica con escalas clínicas.....	27

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Figura 1. Topografía del fascículo uncinado y amígdala...	28
2. Figura 2. Correlación de Person. Análisis bivariado...	28

LISTA DE ABREVIATURAS

DSM-V: Manual de estadística y diagnóstico de trastornos mentales, 5 edición.

DTI: Secuencia de tensor de difusión

FA: Fracción de anisotropía

IDARE: Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado

RM: Resonancia magnética

TDM: Trastorno depresivo mayor

CAPÍTULO I

RESUMEN

Antecedentes y Objetivos: El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) afecta al 6% de la población adulta de todo el mundo cada año. La integridad de la sustancia blanca cerebral en los pacientes con TDM, determinada por su fracción de anisotropía (FA) en estudios de secuencia de tensor de difusión (DTI), está reducida en fascículos cerebrales límbicos. La alta puntuación de la ansiedad como rasgo, medida por Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado (IDARE), es una característica frecuente en los pacientes con TDM y afecta el funcionamiento de la vida diaria de estos sujetos. En sujetos sanos, una menor ansiedad como rasgo se correlaciona con una mayor integridad y volumen de las conexiones amigdalinas prefrontales (entre ellas, el fascículo Uncinado). Se ha documentado extensamente acerca de la asociación entre la ansiedad como rasgo y las conexiones amigdalinas-prefrontales en participantes sanos, sin embargo, a nuestro conocimiento no se ha descrito esto en el TDM. Por lo tanto, nuestro objetivo es determinar la existencia, o ausencia, de

asociación entre la ansiedad como rasgo (medida en el IDARE) y las conexiones amigdalinas-prefrontales en el fascículo uncinado y a la amígdala, en individuos con TDM diagnosticados por primera vez y sin tratamiento. El objetivo del presente estudio es determinar una correlación (positiva o negativa) entre la ansiedad como rasgo con la integridad y el volumen del fascículo uncinado, así como con el volumen de la amígdala en sujetos con TDM.

Material y Métodos: Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal, enfocado en ciencias básicas. Se realizaron mediciones volumétricas del hipocampo, amígdalas y fascículos uncinados de los hemisferios cerebrales así como a través de la secuencia de DTI-tractografía se obtuvieron los valores de las fracciones de anisotropía de ambos fascículos uncinados por resonancia magnética de cerebro. Se cotejaron de forma retrospectiva mediante la búsqueda de expedientes de los resultados de las escalas clínicas para la valoración de síntomas de ansiedad y depresión con las siguientes escalas: de Hamilton-Depresión, Escala de Hamilton-Ansiedad, Escala de Impresión Global de la Severidad de la Enfermedad y escala de Montgomery-Asberg, respectivamente.

Resultados: Se incluyeron un total de 21 sujetos siendo excluidos 2 de ellos debido a DTI incompleto y trastorno de ansiedad generalizada comórbido. Se realizó una comparación de medias a través de la prueba de T-Student entre los valores volumétricos del hipocampo, amígdalas y fascículo uncinado de los hemisferios cerebrales, obteniendo una diferencia significativa entre sexos con el volumen de la amígdala izquierda; así mismo, se realizó un análisis bivariado con la correlación de Person para las variables cuantitativas obtenidas de los volúmenes de las

estructuras de interés así como las fracciones de anisotropía de ambos fascículos uncinados con el puntaje obtenido de las escalas clínicas, resultando con una correlación positiva entre el volumen del fascículo uncinado izquierdo con la severidad de los síntomas depresivos de los sujetos de estudio.

Discusión: El presente estudio resultó positivo para demostrar la relación que existe entre el mayor volumen del fascículo uncinado izquierdo con la mayor severidad de los síntomas depresivos medidos por la escala de Montgomery-Asberg. Así mismo se encontró una diferencia entre sexos con el volumen de la amígdala izquierda. El volumen amigdalino, el volumen del fascículo uncinado, el volumen del hipocampo y la fracción de anisotropía de los fascículos uncinados no pudieron predecir la ansiedad como rasgo y no se mostró correlación entre ellos.

Conclusión: Estos resultados muestran la correlación que existe del valor volumétrico del fascículo uncinado izquierdo con la severidad de los síntomas depresivos. Se requieren mayores investigaciones para corroborar la reproducibilidad de nuestros resultados.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad caracterizada por un estado de ánimo deprimido, pérdida de interés o placer, alteraciones en el peso y el sueño, agitación o retardo psicomotor, sentimientos de culpa o minusvalía y pensamientos suicidas. La prevalencia mundial es del 6% y la edad media de presentación en ambos sexos es a los 25 años (Otte et al., 2016). Para su diagnóstico se utilizan los criterios del DSM-V (American Psychiatric Association, 2013).

La integridad de la sustancia blanca cerebral de los pacientes con TDM, determinada por su fracción de anisotropía (FA), en estudios de secuencia de tensor de difusión (DTI), está reducida en el fascículo uncinado, que conecta la corteza orbitofrontal y la región anterior de los lóbulos temporales (Bracht, Linden, & Keedwell, 2015; De Kwaasteniet et al., 2013; Dillon, Gonenc, Belleau, & Pizzagalli,

2018; Von Der Heide, Skipper, Klobusicky, & Olson, 2013). Asimismo, la amígdala, cuyas eferencias ayudan a la interpretación y evaluación del significado emocional de los estímulos en centros neurales superiores, muestra una sobre respuesta ante estímulos negativos en sujetos con TDM (Hamilton et al., 2012).

La alta puntuación de la ansiedad como rasgo es una característica frecuente en los pacientes con TDM y afecta en el funcionamiento de la vida diaria (Gili et al., 2013; Knowles & Olatunji, 2020; Mathews, Ridgeway, & Williamson, 1996). El Inventario de Ansiedad Rasgo-Estado (IDARE) es una escala de autoevaluación que se utiliza para medir las divisiones de ansiedad (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg, & Jacobs, 1983). Existen estudios que demuestran que menor ansiedad como rasgo en sujetos sanos se correlaciona en las conexiones amigdalinas prefrontales con una mayor integridad y volumen (es decir, una correlación negativa) (Baur, Hänggi, & Jäncke, 2012; Greening & Mitchell, 2015; Kim & Whalen, 2009). Por el contrario, otros estudios han mostrado correlación positiva en sujetos sanos (Clewett, Bachman, & Mather, 2014; Modi et al., 2013).

Se ha documentado extensamente acerca de la asociación entre la ansiedad como rasgo y las conexiones amigdalinas-prefrontales en participantes sanos. Por lo tanto, nuestro objetivo es determinar la existencia, o ausencia, de asociación entre la ansiedad como rasgo (medida en el IDARE) y las conexiones amigdalinas-prefrontales en el fascículo uncinado y a la amígdala, en sujetos con TDM diagnosticados por primera vez.

CAPÍTULO III

ANTECEDENTES

Kim & Whalen et al. (2009) demostraron una correlación negativa entre el rasgo de ansiedad y las conexiones amigdalinas-prefrontales en 20 sujetos sanos. Sin embargo, la lateralidad de estas conexiones no fue especificada. Por medio de la escala IDARE determinaron la ansiedad como rasgo y como estado en 12 mujeres y en 8 hombres, y capturaron en DTI conexiones de sustancia blanca entre la amígdala y la corteza prefrontal ventromedial, así como su FA. Estas conexiones no fueron mencionadas como algún tracto de sustancia blanca en específico, pudiendo consistir en el fascículo uncinado en su región más lateral. Todos los sujetos tuvieron un rango normal de ansiedad como rasgo (Kim & Whalen, 2009).

Modi et al. (2013) analizaron la asociación entre el rasgo de ansiedad y tractos de sustancia blanca, obtenidos por medio de DTI en 11 hombres y 16 mujeres sanos, con una media de edad de 23.48 años. De todos, sólo la FA del fórnix y del fascículo uncinado izquierdo mostraron una correlación significativa y positiva con el rasgo de ansiedad. El promedio del puntaje de la ansiedad como rasgo, medida por la escala IDARE, fue de 37.18 ± 7.57 , con un rango de 24 a 49 (Modi et al., 2013).

En un estudio de 32 sujetos sanos (18 mujeres y 14 hombres), Baur et al. (2012) describieron una correlación negativa entre el rasgo de ansiedad y el volumen del fascículo uncinado izquierdo, y una correlación positiva entre el primero y el volumen de la amígdala izquierda. Asimismo, el volumen del fascículo uncinado izquierdo mostró correlación negativa con el volumen de la amígdala del mismo lado. En el hemisferio derecho, el hipocampo es la única estructura que mostró correlación significativa con el rasgo de ansiedad (Baur et al., 2012).

Kim et al. (2016) demostraron que la FA de las conexiones amigdalinas-prefrontales (tanto las mediales, que conectan la amígdala y la corteza prefrontal ventromedial, como las laterales, que conectan la amígdala y la parte ventrolateral de la corteza orbitofrontal) de ambos hemisferios se correlaciona negativamente con la puntuación del rasgo de ansiedad en sujetos sanos. Al analizar el efecto del sexo

en esta asociación, encontraron que ésta es más fuerte en mujeres que en hombres (Kim et al., 2016) .

En un estudio de tractografía probabilística de 48 mujeres sanas, Eden et al. (2015) encontraron que la ansiedad como rasgo (alta o baja) predice significativamente la FA de la sustancia blanca entre la amígdala y las cortezas prefrontal ventromedial y orbitofrontal, ambas en el hemisferio derecho. Estas regiones están principalmente conectadas a través del fascículo uncinado. De esta manera, una mayor integridad de estas conexiones puede predecir un menor rasgo de ansiedad. No se encontró esta misma asociación con otras áreas de la corteza prefrontal y la amígdala, como la corteza prefrontal dorsolateral y dorsomedial (Eden et al., 2015).

El modelo realizado por Greening & Mitchell et al. (2015), en tractografía probabilística y en 41 mujeres y 31 hombres sanos, muestra que conexiones amigdalinas-prefrontales débiles se asocian con mayor ansiedad como rasgo. Además que una conexión más fuerte entre la amígdala y la corteza orbitofrontal medial derecha predice un menor rasgo de ansiedad (Greening & Mitchell, 2015).

Clewett et al. (2014) analizaron las conexiones entre la amígdala y la corteza prefrontal ventral (el fascículo uncinado y la cápsula extrema fueron incluidos) de 54 sujetos sanos de diferentes grupos de edad con tractografía probabilística. A través

de modelos de regresión robusta, encontraron una correlación positiva entre la FA promedio de estas conexiones y el rasgo de ansiedad en ambos hemisferios cerebrales. También, demostraron que la FA promedio disminuía significativamente con la edad y que esta es significativamente mayor en hombres que en mujeres (Clewett et al., 2014).

Blood et al. (2010) estudiaron directamente la relación de la ansiedad como rasgo con la neurobiología de los pacientes con TDM. Ellos encontraron que los individuos con TDM y con un área tegmental ventral/sustancia negra (una región implicada en funciones de recompensa y de aversión) anormal tienen significativamente mayor ansiedad como rasgo (Blood et al., 2010).

Xia et al. (2018), aunque no estudiaron la ansiedad como rasgo, demostraron que los pacientes con TDM con ansiedad (clasificados por medio de la escala de depresión de Hamilton; no se refiere a un trastorno de ansiedad comórbido) tienen menor FA en el fascículo uncinado izquierdo, el fascículo longitudinal superior izquierdo, y fórceps mayor y menor bilaterales, que los pacientes con TDM sin ansiedad (Xia et al., 2018).

CAPITULO IV

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo. La ansiedad como rasgo se correlaciona (positiva o negativamente) con la integridad y el volumen del fascículo uncinado, así como con el volumen de la amígdala en sujetos con TDM.

Hipótesis nula. La ansiedad como rasgo no se correlaciona con la integridad y el volumen fascículo uncinado ni con el volumen de la amígdala en sujetos con TDM.

CAPÍTULO V

OBJETIVOS

Objetivo principal.

- Determinar la asociación entre la ansiedad como rasgo y las características estructurales de la sustancia blanca del fascículo uncinado en población adulta con TDM, por medio de DTI-tractografía y el IDARE.

Objetivos secundarios.

- Determinar las características de la sustancia blanca del fascículo uncinado en DTI y de la amígdala como sustancia subcortical.
- Determinar el grado de la ansiedad como rasgo (baja, media o alta) de cada sujeto.
- Recolectar las características demográficas de cada sujeto.

Objetivos específicos.

- Determinar la fracción de anisotropía y volumen del fascículo uncinado en ambos hemisferios cerebrales.
- Determinar el volumen de la amígdala en ambos hemisferios cerebrales.
- Recolectar el puntaje total de la ansiedad como rasgo reportada en el IDARE de cada sujeto.
- Comparar mediciones entre los grupos de edad de los sujetos.
- Comparar mediciones entre el sexo de los sujetos.
- Comparar mediciones entre el lado izquierdo y derecho.
- Determinar con análisis de regresión lineal la asociación entre la ansiedad como rasgo y los parámetros tractográficos del fascículo uncinado en ambos hemisferios cerebrales.
- Determinar con análisis de regresión lineal la asociación entre la ansiedad como rasgo y el volumen amigdalino en ambos hemisferios cerebrales.

- Determinar el tipo de asociación (positiva o negativa) entre la ansiedad como rasgo y los parámetros tractográficos del fascículo uncinado en ambos hemisferios cerebrales.
- Determinar el tipo de asociación (positiva o negativa) entre la ansiedad como rasgo y el volumen de la amígdala en ambos hemisferios cerebrales.
- Comparar nuestros resultados con resultados de otros estudios similares.

CAPÍTULO VI

MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal, enfocados a ciencia básica.

6.2 Población

No fue necesario un cálculo de tamaño de muestra debido a que se trabajará con el universo de población

6.3 Criterios de inclusión

Involucramos inicialmente sujetos con diagnóstico de TDM de primera vez de entre 18 y 70 años de edad, con secuencia de imagen de tensor de difusión

(DTI) y escalas estándares de depresión y ansiedad realizadas, sin tratamiento antidepresivo previo.

6.4 Criterios de exclusión

Aquellos sujetos con un trastorno psiquiátrico sumado al TDM, diagnóstico de Trastorno del Desarrollo Intelectual, demencia o cualquier trastorno del desarrollo incluyendo Autismo, diagnóstico actual o previo de cualquier trastorno psicótico incluyendo Esquizofrenia, Trastorno Bipolar u otros por clínica, diagnóstico primario de algún otro trastorno psiquiátrico incluyendo trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo así como diagnóstico de personalidad límite o antisocial. Historial de dependencia de sustancias, incluyendo alcohol o drogas en los últimos 6 meses

6.5 Criterio de eliminación

Sujetos con diagnóstico de TDM y resonancia magnética con DTI realizada pero que no se puedan reconstruir adecuadamente los tractos propuestos.

6.6 Métodos

Se hizo una búsqueda en la base de datos del Centro Universitario de Imagen Diagnóstica del Hospital Universitario "*Dr. José Eleuterio González*" de todos los pacientes con TDM que se les hayan realizado resonancia magnética (RM) con DTI y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

6.6.1 Análisis de Escalas clínicas

La ansiedad como rasgo de cada sujeto se midió usando el puntaje total de la ansiedad como rasgo en el IDARE. También se midió la severidad de la depresión, la ansiedad, y los síntomas depresivos con la Escala Hamilton-Depresión, Escala Hamilton-Ansiedad y la Escala Montgomery Asberg, respectivamente.

6.6.2 Análisis del DTI-tractografía de Resonancia Magnética

Se hizo una reconstrucción del fascículo uncinado por medio de DTI-tractografía en ambos hemisferios cerebrales de cada sujeto y se registró el valor numérico de su FA y de su volumen. Asimismo, se reconstruyó la amígdala y el hipocampo en ambos hemisferios cerebrales y se determinó su volumen.

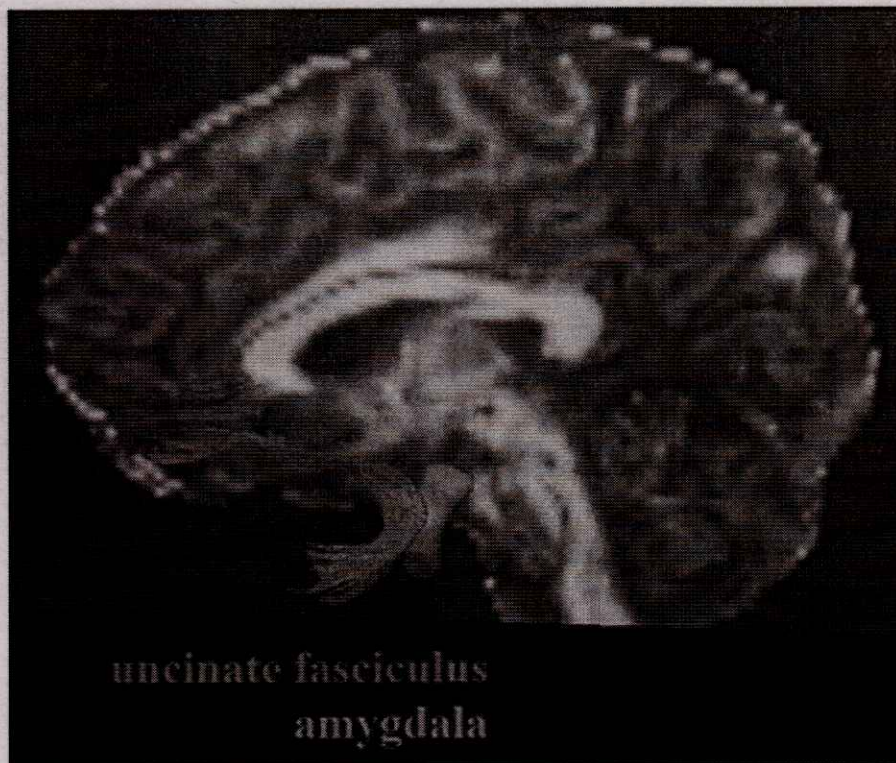


Figure 1 Topography of the uncinate fasciculus and amygdala.

Example of their relative locations, shown for one subject in native space, lateral view onto the left hemisphere (right hemisphere on background).

Las variables siguientes fueron registradas en una base de datos previamente desarrollada en formato *Excel* y posteriormente trasladada a *SPSS*:

Demográficas:

- Sexo (masculino/femenino).
- Edad (años).

Clínicas

- Puntaje total de la ansiedad como rasgo de la IDARE
- Grado de la ansiedad como rasgo (bajo, medio o alto)

Imagenológicas:

- Lateralidad
- Volumen amigdalino
- Fascículo uncinado
 - Fracción de anisotropía
 - Volumen

6.7 Análisis estadístico.

Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para variables numéricas y frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Se determinó la distribución de las variables numéricas (volumen de amígdala y del fascículo Uncinado, y fracción de anisotropía del fascículo Uncinado, en ambos hemisferios cerebrales; puntaje de las escalas) por medio de la prueba de Shapiro-Wilk (debido a que la muestra fue <30), para decidir si usar pruebas paramétricas o no paramétricas.

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables numéricas y las frecuencias y porcentajes del sexo de los sujetos.

Se compararon las mediciones de las variables numéricas entre el sexo de los sujetos por medio de la prueba T de Student.

Se determinó, por medio del test de correlación bivariado de Pearson, la asociación entre la ansiedad como rasgo y:

El volumen amigdalino en ambos hemisferios cerebrales

El volumen del fascículo uncinado en ambos hemisferios cerebrales

El volumen del hipocampo en ambos hemisferios cerebrales

La fracción de anisotropía del fascículo uncinado en ambos hemisferios cerebrales

A las correlaciones con significancia estadística, se les realizó un análisis de regresión lineal simple.

Se tomó un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS (IBM, Armonk, NY, USA) versión 25 para macOS.

CAPÍTULO VII

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio fue de índole retrospectiva y descriptivo, por lo que la información que se obtuvo es de estudios de imagen previamente realizados. Esta información fue confidencial y estrictamente se usó para el fin del estudio. Toda información que se obtuvo por los estudios de imagen fue usada de manera confidencial, siempre protegiendo la privacidad del sujeto. Las imágenes que se usaron no mostraron el nombre del paciente ni su número de registro. Las personas con acceso a la información sólo fueron las que participaron en este protocolo. No se reveló los datos personales de quienes participaron en el estudio. El proyecto no tuvo fines lucrativos y no fue financiado, por lo que los autores declararon ausencia de conflictos de interés. El protocolo fue sometido para evaluación y aprobación por parte del Comité de Ética de la Subdirección de Investigación, de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

CAPÍTULO VIII

RESULTADOS

Se involucraron inicialmente 21 sujetos de manera retrospectiva, excluyendo a dos sujetos debido a DTI incompleto y a trastorno de ansiedad generalizada comórbido. Para incluir al final un total de 19 sujetos, representando el 52% los de género femenino con una media de edad de 25.5 años.

Del total de sujetos incluidos la media para el debut del primer episodio depresivo fue de 25 años. Así mismo el puntaje total de la ansiedad como rasgo en IDARE fue 58 puntos, como media. Los valores mencionados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Variables demográficas de la población.

Variable	Total
	n= 19 (100.0)
Sexo (%)	
Masculinos	9 (47.4)
Femeninos	10 (52.6)
Edad ($\pm$DE)	25.58 ($\pm$ 10.35)
Edad de inicio del primer episodio depresivo	22.84 ($\pm$ 10.45)
Ansiedad como rasgo en IDARE	58.05 ($\pm$ 10.35)

Los datos son presentados como número de pacientes (n), porcentajes (%).

Respecto al análisis de las escalas clínicas para la evaluación de depresión y ansiedad, valoradas por la escala de Hamilton-Depresión y ansiedad, así como impresión global de la gravedad de la enfermedad y la escala de Montgomery-Abserg se obtuvieron los siguientes resultados, expresados en media y desviación estándar demostrados en la Tabla 2.

Tabla 2. Variables puntuación de escalas clínicas.

Variable	Escala Hamilton- Depresión	Escala Hamilton- Ansiedad	Escala Impresión Global de la Gravedad de la Enfermedad	Escala Montgomery Asberg
Media	24.21	26.11	5.79	32.05
Desviación estándar	3.50	7.03	0.53	3.95

Los datos son presentados como media y desviación estándar ($\pm$ DE).

En cuanto a la valoración por resonancia magnética de las estructuras de interés: hipocampo, amígdala y fascículo uncinado por lateralidad de hemisferios cerebrales, se cotejaron las siguientes medidas volumétricas expresadas en media y desviación estándar, mostradas en la Tabla 3.

Tabla 3. Variables volumétricas del hipocampo, amígdala y fascículo uncinado por lateralidad.

Variable	Media	Desviación estándar
Hipocampo derecho en mm3	2960.89	550.91
Hipocampo izquierdo en mm3	2938.41	554.83

Amígdala derecha en mm3	1838.04	327.49
Amígdala izquierda en mm3	1704.84	247.74
Fascículo uncinado derecho en mm3	6387.22	2296.17
Fascículo uncinado izquierdo en mm3	7570.50	3407.90

Así mismo tras el análisis de la secuencia de DTI-tractografía por resonancia magnética de cerebro se obtuvo de cada fascículo uncinado tanto del lado derecho como izquierdo, los siguientes resultados expresados en la Tabla 4.

Tabla 4. Fracción de anisotropía del fascículo uncinado.

Variable	Media	Desviación estándar
Fracción de anisotropía del fascículo uncinado derecho	0.369	0.027
Fracción de anisotropía del fascículo uncinado izquierdo	0.360	0.028

Tras obtener las medias volumétricas del hipocampo, amígdala y fascículos uncinados de los hemisferios cerebrales se compararon a través de la prueba de T Student con las variables demográficas, resultando con una diferencia significativa entre sexos con el volumen de la amígdala izquierda de $p = 0.026$.

Una vez que se obtuvieron los resultados por puntaje de las escalas clínicas de interés así como las medidas volumétricas del hipocampo, amígdala y fascículos uncinados por lateralidad y las fracciones de anisotropía de los mismos se procedió a determinar por el test de correlación bivariado de Person, la asociación de ansiedad como rasgo con el volumen amigdalino, volumen del hipocampo, de ambos fascículos uncinados y su fracción de anisotropía por lateralidad; con sus respectivos valores de p , estableciéndose esta última como significativa cuando el valor fuera menor a 0.05.

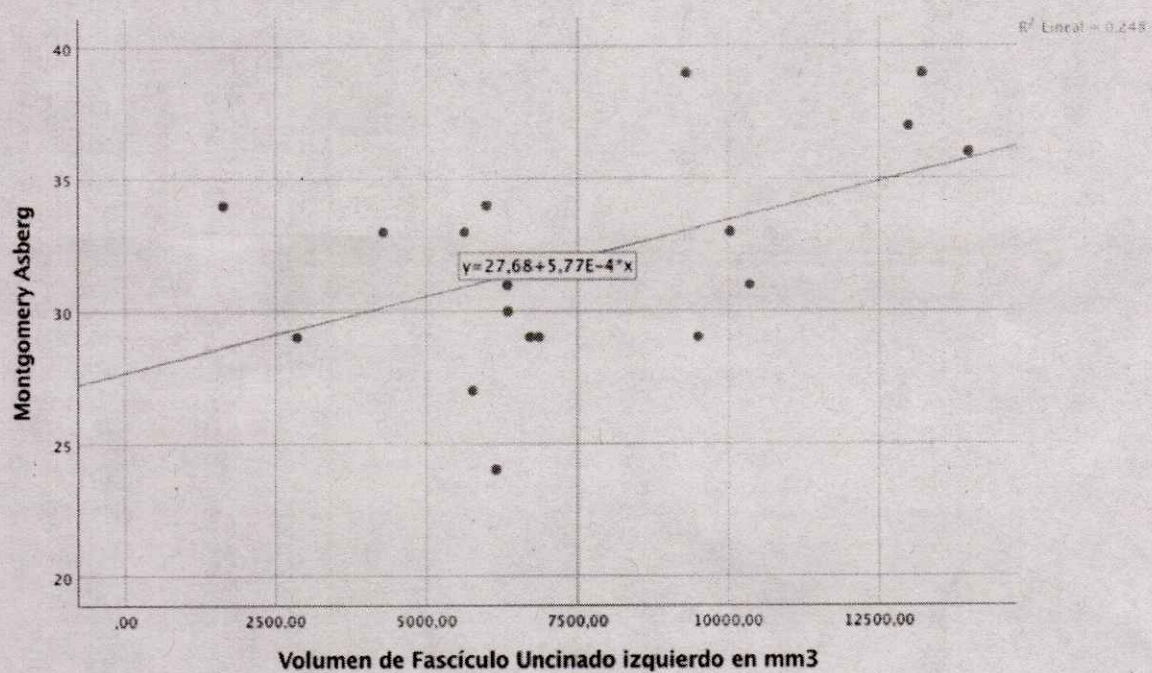
Se encontró que el volumen del fascículo uncinado del lado izquierdo resultó significativo para la escala de Montgomery-Asberg con una media de 0.498 y un valor de $p = 0.030$. El resto de las variables analizadas, no resultaron significativas y sus valores se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Análisis comparativo de estructura anatómica con escalas clínicas

		Montgomery-Asberg	IDARE-rasgo	Escala Hamilton-Depresión	Escala Hamilton-Ansiedad
Hipocampo	Derecho	0.260 (0.282)	0.049 (0.842)	0.241 (0.319)	0.138 (0.5739)
	Izquierdo	0.134 (0.583)	0.043 (0.863)	0.134 (.548)	-0.060 (0.807)
Amígdala	Derecho	0.097 (0.693)	-0.007 (0.977)	-0.132 (0.589)	-0.093 (0.705)
	Izquierdo	0.046 (0.852)	0.096 (0.694)	0.173 (0.479)	0.143 (0.559)
Fascículo uncinado (Volumen)	Derecho	-0.009 (0.971)	0.149 (0.544)	0.107 (0.662)	0.080 (0.745)
	Izquierdo	0.498 (0.030)	-0.172 (0.481)	0.257 (0.289)	0.062 (0.801)
Fascículo uncinado (FA)	Derecho	0.127 (0.603)	-0.016 (0.947)	0.063 (0.799)	-0.020 (0.935)
	Izquierdo	0.354 (0.137)	-0.090 (0.715)	0.199 (0.414)	0.166 (0.498)

Se muestra en la Figura 2. el gráfico de la correlación de Person, dónde se evidencia la correlación que existe entre el puntaje de la escala de Montgomery-Asberg y el volumen del fascículo uncinado izquierdo, obteniendo un valor de $r = 0.248$, existiendo una correlación positiva del volumen del mismo con la severidad de los síntomas depresivos de los sujetos; es decir a mayor volumen de fascículo uncinado izquierdo predice mayor severidad de los síntomas depresivos.

Figura 2. Correlación de Person. Análisis bivariado.



CAPÍTULO IX

DISCUSIÓN

El presente estudio fue negativo para predecir la ansiedad como rasgo al no obtener un resultado positivo en los valores calculados del volumen del hipocampo, amígdalas y fascículo uncinado de los hemisferios cerebrales, así como tampoco de la fracción de anisotropía de estos últimos por lateralidad medidos por la secuencia de DTI-tractografía en resonancias magnéticas de cerebro de sujetos con trastorno depresivo mayor.

Estos resultados contrastan marcadamente con lo reportado por los estudios de Kim et al, quienes demostraron una correlación negativa entre el rasgo de ansiedad y las conexiones amigdalinas-prefrontales ventromediales. Así mismo analizando de forma aislada las fracciones de anisotropía mediante DTI-tractografía de los fórnix y fascículos uncinados realizado por Modi et al encontraron una correlación positiva con el rasgo de ansiedad.

Sin embargo, en su estudio Kim et al tras analizar una asociación del efecto del volumen y fracción de anisotropía de las amígdalas encontraron que ésta es más fuerte en las mujeres que en los hombres; como se demostró en nuestro estudio, al obtener resultados positivos con diferencia significativa en comparación de medias entre grupos de sexo con el volumen de la amígdala izquierda.

El resultado de mayor relevancia que observamos fue la correlación positiva existente entre el mayor volumen del fascículo uncinado izquierdo con la mayor severidad de los síntomas depresivos manifestados tras la valoración de la escala de Montgomery-Asberg. Lo que contrasta con lo estudiado por Brach et al quienes determinaron que la integridad de la sustancia blanca cerebral en los pacientes con TDM, determinada por su fracción de anisotropía en estudios de secuencia de tensor de difusión, está reducida en fascículos cerebrales límbicos, entre ellos, el fascículo uncinado.

Debemos reconocer algunas limitaciones con respecto a nuestro protocolo. En primera instancia, debido a que fue un estudio de índole retrospectiva y en comparación con el número de sujetos enrolados en los estudios reportados por la literatura no se realizó un cálculo de muestra adecuado. Entre tanto, no podemos asegurar que la N poblacional sea suficiente para contestar las preguntas plantadas. Otro punto importante fueron los tractos evaluados por la secuencia de DTI-tractografía, si bien se hizo el análisis de los reportados más frecuentemente por la

literatura como lo son el fascículo uncinado; también existe literatura que menciona a la corteza prefrontal ventromedial y lateral así como la orbitofrontal ventromedial y la sustancia negra como participes en la manifestación del rasgo de ansiedad; por tal motivo no podemos excluir que esta sea explicada por la coexistencia de otros fascículos que pudieran interactuar en la expresión de estos síntomas.

Por último, dado las características de un estudio retrospectiva, se perdió la oportunidad de poder realizar una comparativa con grupos sanos, tanto en la medida volumétrica como en fracción de anisotropía de las estructuras de interés, no se puede resolver la pregunta de la diferencia comparativa ante un grupo de casos y controles.

A pesar de estas debilidades mencionadas es importante recalcar que, la información mostrada en este protocolo de investigación, establece una línea de investigación para la valoración por imagen de los factores que influyen en la manifestación de síntomas depresivos en los sujetos con TDM.

CAPÍTULO X

CONCLUSIÓN

Coincidimos en la necesidad de realizar más estudios en los cuales se pueda determinar el volumen y la fracción de anisotropía de los fascículos los cuales han sido reportados en la literatura que se asocian con la ansiedad como rasgo y las secuencias de DTI-tractografía en sujetos con trastorno depresivo mayor, así mismo sugerimos realizar estudios de carácter prospectiva, de casos y controles para poder establecer que estructuras cerebrales se ven involucradas en la manifestación de estos síntomas.

En nuestro protocolo de investigación no se pudo predecir la ansiedad como rasgo en sujetos con TDM al determinar el volumen del hipocampo, amígdala y procesos uncinados de los hemisferios cerebrales así como tampoco con la fracción

de anisotropía de los mismos valorado por DTI. Sin embargo obtuvimos como resultado que ha mayor volumen del fascículo uncinado izquierdo existe una correlación positiva con mayor severidad de síntomas depresivos; se tendrá que realizar futuras investigaciones que sean reproducibles para responder a la causa de tal hallazgo, como posible explicación sería la coexistencia de otros fascículos que sean partícipes de ello.

Es necesario incluir los hallazgos de las resonancias magnéticas de cerebro con secuencias de DTI en pacientes diagnosticadas con TDM para poder realizar un abordaje integral de estos sujetos y brindar un tratamiento oportuno; se requiere establecer un protocolo sistematizado para la correcta selección de información que realmente vaya a otorgar información relevante adicional ante estos escenarios clínicos. Este protocolo abre las puertas para futuras líneas de investigación en pacientes con estos padecimientos.

CAPÍTULO XI

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Publishing.
2. Baur, V., Hänggi, J., & Jäncke, L. (2012). Volumetric associations between uncinate fasciculus, amygdala, and trait anxiety. *BMC Neuroscience*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2202-13-4>
3. Blood, A. J., Iosifescu, D. V., Makris, N., Perlis, R. H., Kennedy, D. N., Dougherty, D. D., ... Breiter, H. C. (2010). Microstructural abnormalities in subcortical reward circuitry of subjects with major depressive disorder. *PLoS ONE*, 5(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013945>
4. Bracht, T., Linden, D., & Keedwell, P. (2015). A review of white matter microstructure alterations of pathways of the reward circuit in depression. *Journal of Affective Disorders*, 187, 45–53. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.041>

5. Clewett, D., Bachman, S., & Mather, M. (2014). Age-related reduced prefrontal-amygdala structural connectivity is associated with lower trait anxiety. *Neuropsychology*, 28(4), 631–642. <https://doi.org/10.1037/neu0000060>
6. De Kwaasteniet, B., Ruhe, E., Caan, M., Rive, M., Olabbariaga, S., Groefsema, M., ... Denys, D. (2013). Relation between structural and functional connectivity in major depressive disorder. *Biological Psychiatry*, 74(1), 40–47. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.12.024>
7. Dillon, D. G., Gonenc, A., Belleau, E., & Pizzagalli, D. A. (2018). Depression is associated with dimensional and categorical effects on white matter pathways. *Depression and Anxiety*, 35(5), 440–447. <https://doi.org/10.1002/da.22734>
8. Eden, A. S., Schreiber, J., Anwender, A., Keuper, K., Laeger, I., Zwanzger, P., ... Dobel, C. (2015). Emotion regulation and trait anxiety are predicted by the microstructure of fibers between amygdala and prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 35(15), 6020–6027. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3659-14.2015>
9. Gili, M., Toro, M. G., Armengol, S., García-Campayo, J., Castro, A., & Roca, M. (2013). Functional impairment in patients with major depressive disorder and comorbid anxiety disorder. *Canadian Journal of Psychiatry*, 58(12), 679–686. <https://doi.org/10.1177/070674371305801205>
10. Greening, S. G., & Mitchell, D. G. V. (2015). A network of amygdala connections predict individual differences in trait anxiety. *Human Brain Mapping*, 36(12), 4819–4830. <https://doi.org/10.1002/hbm.22952>

11. Hamilton, J. P., Etkin, A., Furman, D. J., Lemus, M. G., Johnson, R. F., & Gotlib, I. H. (2012). Functional neuroimaging of major depressive disorder: A meta-analysis and new integration of baseline activation and neural response data. *American Journal of Psychiatry*, 169(7), 693–703. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11071105>
12. Kim, M. J., Brown, A. C., Mattek, A. M., Chavez, S. J., Taylor, J. M., Palmer, A. L., ... Whalen, P. J. (2016). The inverse relationship between the microstructural variability of amygdala-prefrontal pathways and trait anxiety is moderated by sex. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 10(NOV), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2016.00093>
13. Kim, M. J., & Whalen, P. J. (2009). The structural integrity of an amygdala-prefrontal pathway predicts trait anxiety. *Journal of Neuroscience*, 29(37), 11614–11618. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2335-09.2009>
14. Knowles, K. A., & Olatunji, B. O. (2020). Specificity of trait anxiety in anxiety and depression: Meta-analysis of the State-Trait Anxiety Inventory. *Clinical Psychology Review*, 82, 101928. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101928>
15. Mathews, A., Ridgeway, V., & Williamson, D. A. (1996). Evidence for attention to threatening stimuli in depression. *Behaviour Research and Therapy*, 34(9), 695–705. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(96\)00046-0](https://doi.org/10.1016/0005-7967(96)00046-0)
16. Modi, S., Trivedi, R., Singh, K., Kumar, P., Rathore, R. K. S., Tripathi, R. P., & Khushu, S. (2013). Individual differences in trait anxiety are associated with white matter tract integrity in fornix and uncinate fasciculus: Preliminary evidence from a DTI based tractography study. *Behavioural Brain Research*,

238(1), 188–192. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.10.007>

17. Otte, C., Gold, S. M., Penninx, B. W., Pariante, C. M., Etkin, A., Fava, M., ... Schatzberg, A. F. (2016). Major depressive disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(Mdd), 1–21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.65>
18. Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the state-trait anxiety inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.
19. Von Der Heide, R. J., Skipper, L. M., Klobusicky, E., & Olson, I. R. (2013). Dissecting the uncinate fasciculus: Disorders, controversies and a hypothesis. *Brain*, 136(6), 1692–1707. <https://doi.org/10.1093/brain/awt094>
20. Xia, W., Zhou, R., Zhao, G., Wang, F., Mao, R., Peng, D., ... Fang, Y. (2018). Abnormal white matter integrity in Chinese young adults with first-episode medication-free anxious depression: A possible neurological biomarker of subtype major depressive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 2017–2026. <https://doi.org/10.2147/NDT.S169583>