

## **DESEMPEÑO NEUROPSICOLÓGICO Y SPECT EN DEPRESIÓN MAYOR**

MAJOR DEPRESSION: NEUROPSYCHOLOGICAL PERFORMANCE AND SPECT

*Adriana Mazo\*, Patricia Martín\*\* y José Sin ai Arénalo\*\*\**

*Objetivo: evaluar la existencia de diferencias en la perfusión cerebral y en el funcionamiento cognoscitivo en pacientes con depresión mayor unipolar, comparados con sujetos controles sanos. Método: se estudiaron diez personas con episodio depresivo mayor (EDM) y nueve controles sanos, a quienes se realizó una evaluación neuropsicológica mediante la aplicación de pruebas para evaluar las funciones mnésicas, lingüísticas, atencionales, conceptuales y visoespaciales. Además se llevó a cabo un estudio de perfusión cerebral -SPECT- con HMPAO. Resultados: las principales diferencias en el desempeño de los paciente deprimidos en las pruebas neuropsicológicas fueron encontradas en las pruebas de rutas (A y B) y en la prueba de juicio de orientación de líneas. En la prueba de memoria utilizada (test de aprendizaje verbal I de California) sólo se observó una diferencia significativa en el puntaje obtenido en la memoria a corto plazo con clave. En el análisis visual del SPECT se destaca un compromiso por hipoperfusión en los lóbulos frontales y temporales en los pacientes deprimidos. Conclusiones: se corroboraron muchos de los hallazgos obtenidos en estudios previos donde los pacientes con depresión mayor unipolar presentan alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral. No fue posible establecer el tipo de alteraciones cognoscitivas específicas que presentaron los pacientes.*

*Palabras clave:* Valoración neuropsicológica, funciones cognitivas, trastorno depresivo mayor, SPECT, Flujo Sanguíneo cerebral.

*Objective: In this research, authors evaluated the presence or absence of differences in brain perfusion and cognitive functioning in patients with Unipolar Major Depression Disorder, compared with normal controls. Method: Neuropsychological tests were administered to ten subjects with Major Depressive Disorder Episode and nine controls, to assess mnemonic, linguistic, attentional, conceptual and visospatial functions. A study of cerebral perfusion -SPECT- with HMPAO was also conducted. Results: The main differences observed in performance of neuropsychological tests in depressive patients, compared with controls, were found in the Trail Making Test (A and B), Judgement of Line Orientation and in the task of cued delayed recall of the California Verbal Learning Test. Frontal and temporal hypoperfusion was found in the visual analysis (SPECT) of patients with depressive disorder. Conclusions: In our study, findings of other authors about patients with Unipolar Major Depressive Disorder, showing impairment of cerebral perfusion, were confirmed, especially in temporal and frontal regions. It was not possible to establish the specific type of cognitive impairment in these patients.*

*Key Words:* Neuropsychological Assessment. Cognitive Functions. Major Depressive Disorder. SPECT, Cerebral Blood Flow.

\* Psiquiatra Clínica Nuestra Señora de la Paz, Docente Postgrado de Psiquiatría Escuela de Medicina Juan N. Corpas

\*\* Psicóloga Universidad Javeriana, candidata a Doctor en Neuropsicología en Essex (Inglaterra).

\*\*\* Médico Nuclear, Clínica San Rafael, Fundación Cardioinfantil.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha dado en las neurociencias un gran avance en la comprensión de la clínica, diagnóstico y tratamiento de los trastornos depresivos. Este tipo de trastornos se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial con una alta prevalencia<sup>(1)</sup>, lo que ha motivado el interés en este tipo de estudios.

El aporte de la neuropsicología y de las neuroimágenes en el estudio de la depresión ha sido de un valor incalculable; con grandes aportes de muchos grupos de investigadores en ambos campos. Además la gran innovación en las ciencias del comportamiento en la visión mente-cuerpo ha facilitado el paso de una aproximación localizacionista materialista, hacia una visión funcional, lográndose así una mayor comprensión de los mecanismos neurales implicados en los trastornos del afecto y la cognición.

En el estudio de los trastornos depresivos las técnicas de neuroimágenes funcionales han sido de gran utilidad, realizándose en los últimos años vanos estudios tanto con SPECT (tomografía por emisión de fotón único) como con PET (tomografía por emisión de positrones). Estas investigaciones han creado un cuerpo de evidencia que soporta la presencia de alteraciones regionales y globales en el sistema nervioso central tanto en pacientes con trastorno depresivo primario como en el asociado a otros trastornos neurológicos, tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, los trastornos cerebrovasculares, entre otros<sup>(2,3,4)</sup>.

Muchos de estos estudios reportaron la presencia de una disfunción frontal selectiva, especialmente en áreas paralímbicas (región frontal inferior). Un ejemplo de estas investigaciones es la publicada por Mayberg y Cois.,

quienes evidenciaron en los pacientes con depresión mayor unipolar la presencia de hipoperfusión paralím-bica, especialmente en regiones frontal inferior, temporal anterior y girus cínguli anterior<sup>(5)</sup>.

Las investigaciones realizadas en pacientes con depresión y con otras alteraciones neurológicas han posibilitado ampliar la aproximación al estudio de los trastornos depresivos como fenómenos neuropsiquiátricos, con un correlato neuroanatómico y funcional. De igual modo, se ha propuesto la existencia de vías neurales específicas en la modulación de los estados de ánimo<sup>(6)</sup>: las vías basales-temporales-límbicas que unen la corteza orbital frontal con la amígdala, el polo temporal y el tálamo dorsomedial<sup>(3)</sup>. En el estudio realizado por Mayberg, Starkstein y Cois, en pacientes con enfermedad de Parkinson y depresión mayor, se reportaron alteraciones principalmente en áreas orbital inferior y el núcleo caudado en pacientes con ambos trastornos, sugiriendo una interrupción en los circuitos que involucran los ganglios basales y la región orbital frontal en la fisiopatología de los trastornos depresivos<sup>(2)</sup>.

En otro estudio realizado por Ring, Bench y Cois, con PET, en pacientes con enfermedad de Parkinson y depresión mayor primaria<sup>(7)</sup> reportó disminución del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCr) especialmente en las áreas anteromedial de la corteza medial frontal y el cíngulo.

Además de los estudios en Parkinson, se han realizado otros en enfermedad de Huntington<sup>(3)</sup> y en trastornos del estado de ánimo asociados con otras enfermedades de los ganglios basales<sup>(8)</sup>. Estas investigaciones reportaron alteraciones en el metabolismo de la corteza prefrontal orbital inferior en pacientes con enferme-

dad de Huntington y depresión asociada, mientras que en los pacientes con Huntington sin depresión y en los controles sanos no se encontraron tales alteraciones. Este hallazgo es similar a lo descrito en pacientes con Parkinson, sugiriendo que la integridad de las vías relacionadas con la corteza frontal paralímbica y los ganglios basales podría estar involucrada en la regulación normal de los estados anímicos.

De igual forma, la observación de los cambios emocionales que presentan los individuos con enfermedad cerebrovascular ha mostrado una fuerte correlación entre la severidad de la depresión y la presencia de lesiones vasculares en el polo frontal izquierdo, tanto en áreas corticales como subcorticales. Esta hipótesis sugiere que las estructuras subcorticales anteriores pueden jugar un papel importante en la producción y regulación de los estados emocionales<sup>149</sup>.

Además de las investigaciones relacionadas con los estados de ánimo en las enfermedades neuropsiquiátricas, se han realizado otras en depresión con ausencia de trastornos neurológicos asociados<sup>1011</sup>.

Existen varios estudios en pacientes con depresión mayor, donde se han utilizado técnicas de neuroimágenes funcionales incluyendo tanto el PET como el SPECT. En el estudio de Devois (1984), utilizando Xe-133, se encontró en deprimidos endógenos unipolares una reducción del flujo sanguíneo en los lóbulos temporales y parietal derecho, sin diferencias importantes en bipolares no endógenos, al ser comparados con controles normales<sup>(12)</sup>; mientras que Delvenne y Cois., reportaron un FSCr más bajo en deprimidos bipolares que unipolares y controles, al ser comparados 38 pacientes con depresión mayor y 16 sujetos control<sup>(13)</sup>.

Dentro de los estudios clásicos en depresión se encuentran los de May-berg y Cois.<sup>(235\_1415)</sup> quienes en un trabajo publicado en 1994, describieron que los pacientes con depresión mayor unipolar presentaban disminución en la perfusión cerebral bilateral en la corteza frontal, corteza temporal anterior, giro cíngulo anterior y caudado. Las alteraciones más importantes fueron observadas en regiones paralímbicas, especialmente en la corteza frontal inferior y en el cíngulo. En otros estudios se describieron alteraciones temporales y parietales en sujetos con depresión<sup>1161</sup>, además de hipoperfusión prefrontal anterolateral, con hiperperfusión en el sistema límbico únicamente en respondedores al tratamiento<sup>(17)</sup>.

Aún cuando la relación entre las alteraciones neuroquímicas en depresión y los hallazgos en neuroimágenes presentan algunas inconsistencias de unas observaciones a otras, se ha desarrollado gran interés en la investigación de la neurofisiología de los trastornos del estado de ánimo y de nuevas alternativas terapéuticas para estos pacientes.

También se han llevado a cabo estudios donde se evalúan los cambios cognoscitivos en este tipo de trastornos, encontrándose que la depresión puede tener un impacto significativo en el desempeño de las pruebas neuropsicológicas. Sin embargo, se han descrito hallazgos inconsistentes y fragmentados con frecuencia. Aún cuando el nivel investigativo ha mejorado desde la publicación de las revisiones presentadas, existen limitaciones que hacen difícil interpretar los hallazgos neuropsicológicos en depresión.

Los hallazgos reportados con mayor frecuencia en las funciones cognitivas asociados a los trastornos depresivos son dificultades en la con-

centración, atención, aprendizaje y memoria <sup>(18)</sup>. Otros autores como Newman y Sweet <sup>(19)</sup> incluyen además de los anteriores, la lentificación psicomotora, déficits motivacionales, patrones diferenciales en tareas de denominación y fluidez verbal al ser comparados los pacientes con trastornos depresivos y con demencia. Silberman, Weingartner y Post, reportaron que las dificultades en el procesos de pensamiento han sido reconocidas, por pacientes y clínicos, como una característica sobresaliente de la depresión <sup>(20)</sup>.

El estudio de Austin y Cois. <sup>(21)</sup> sobre las funciones cognoscitivas en depresión mayor, reportó que a medida que la enfermedad avanza en intensidad se observa un deterioro progresivo en el funcionamiento cognoscitivo, siendo las tareas de memoria las más afectadas, según el desempeño en la prueba de aprendizaje auditivo verbal de Rey; seguidas por las pruebas de rapidez psicomotora (laberinto B).

Basándose en las manifestaciones clínicas de los trastornos depresivos: sensación de tristeza, disminución del interés, lentificación psicomotora, fatigabilidad, percepción negativa de sí mismo y disminución de la capacidad para concentrarse afectan el desempeño en test neuropsicológicos <sup>(19)</sup>.

Los pacientes deprimidos tienden a presentar un desempeño más bajo en tareas dirigidas que requieren atención sostenida, concentración y procesamiento complejo de información, por ejemplo, recordar una larga lista de palabras que no guarden relación entre sí, mientras que los procesos cognoscitivos automáticos se encuentran conservados <sup>(18, 19)</sup>. De igual forma, el acceso al conocimiento previamente adquirido no parece verse afectado en la depresión así como la

memoria semántica. No obstante, pueden hacerse evidentes alteraciones en la memoria episódica.

En cuanto a la lentificación psicomotora, se ha visto que se encuentra dentro de los hallazgos más comunes en los trastornos depresivos y se incluye dentro de diversos criterios para su clasificación diagnóstica. Los efectos de esta manifestación han sido descritos en estudios que examinan el desempeño de los pacientes en pruebas tiempodependientes

En los trastornos del pensamiento se han reportado déficits en la capacidad de abstracción y razonamiento lógico <sup>(20)</sup> principalmente caracterizados por dificultades en la capacidad para la solución de problemas y perseveración en hipótesis descartadas.

Como puede apreciarse existen diversos elementos para la búsqueda de patrones de desempeño en tareas cognoscitivas, haciendo necesario estudios que profundicen en el conocimiento de las bases cognoscitivas de la depresión y su relación con el sustrato neuroanatómico y funcional.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Objetivo General

Evaluar las diferencias en el funcionamiento cognoscitivo y en la perfusión cerebral entre pacientes con depresión mayor unipolar y sujetos controles normales.

### Objetivos específicos

1. Comparar los índices de captación de segmentos y de los lóbulos cerebrales, mediante la medición de flujo sanguíneo cerebral regional (SPECT) entre pacientes con depresión mayor unipolar y sujetos normales.
2. Comparar el desempeño cognoscitivo, expresado en los puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas

gicas, en pacientes con Depresión Mayor y sujetos controles.

#### Diseño

Investigación descriptiva, de corte transversal.

#### Muestra

Se evaluó a un grupo de diez pacientes de la consulta externa de psiquiatría de la Clínica San Rafael y la Clínica Nuestra Señora de la Paz, o que fueron remitidos por psiquiatras particulares para el estudio, entre enero y junio de 1996. A estos pacientes se les confirmó el diagnóstico de episodio depresivo mayor (EDM) mediante una evaluación psiquiátrica completa: entrevista semiestructurada del DSM IV <<sup>22</sup>) para EDM, historia clínica y la aplicación del inventario de depresión de Beck (IDB)<sup>(23)</sup>, con puntajes mayores de 19. Los resultados obtenidos se compararon con los de nueve controles sanos voluntarios a quienes se les realizaron las mismas pruebas.

#### Criterios de inclusión

Ingresaron al estudio los pacientes que:

- 1) Presentaron puntajes en el examen mental abreviado (MMSE) superiores o iguales a 24.
- 2) Edad entre los 18 y 47 años.
- 3) Escolaridad superior a quinto de primaria.
- 4) Diagnosticados con EDM actual único, o con el antecedente de trastorno depresivo mayor recurrente, o distimia.

Se excluyeron los pacientes con otros trastornos psiquiátricos, neurológicos, consumo de sustancias psicoactivas y enfermedades sistémicas importantes. Aquellos que llevaban más de dos semanas en tratamiento antidepresivo o neuroléptico y con medi-

camentos que se han asociado con modificaciones en el flujo sanguíneo cerebral. Al momento de las pruebas neuropsicológicas o del SPECT los pacientes no debían estar bajo efectos de sedantes o hipnóticos.

Todos aceptaron su participación mediante consentimiento escrito.

El grupo control estuvo conformado por individuos sanos, entre los 18 y 47 años, escolaridad superior a quinto de primaria, sin antecedentes de trastornos depresivos o abuso de sustancias psicoactivas.

#### Instrumentos

Se realizó una valoración neuropsicológica mediante la aplicación de instrumentos para evaluar las funciones mnésicas, lingüísticas, atencionales, conceptuales y visoespaciales. Además, se llevó a cabo un estudio de perfusión cerebral -SPECT-, con HMPAO.

1 examen del estado mental (MMSE) (24); 2. Atención (a. test de rutas-trail makingtest A y B, b. Test de la modalidad símbolo-dígito -SDMT)<sup>(25,26)</sup>; 3. Memoria (test de aprendizaje verbal de california -CVLT)<sup><27)</sup>; 4. Lenguaje (fluidez verbal - prueba de asociación controlada oral de palabras, b. Prueba de denominación de animales)<sup>(28)</sup>; 5. Habilidad Conceptual (a. Test de colores y palabras -Stroop-, b. Prueba de clasificación de targetas de wisconsin -WCST<sup>(29,30)</sup>; 6. Funciones Visoespaciales (Test de juicio de orientación de líneas - Forma H)<sup>(31)</sup>; 7. Estado de ánimo y ansiedad (IDB, escala de ansiedad de Hamllton)<sup>(23,32)</sup>; 8. Se realizó un análisis semicuantitativo y uno visual para la interpretación de los hallazgos de la perfusión cerebral regional (Spectcon HMPAO-99 mTc).

En la medición de la perfusión cerebral regional se analizaron nueve segmentos corticales derechos e izquier-

dos: frontal anterior (1), frontal medial (2), frontal posterior (3), parietal (4), temporoparietal (5), temporo-occipital (6), pensilviano (7) temporal (8) y cerebelo (9).

Los resultados del análisis semicuantitativo se expresaron en términos de relaciones de captación de cada uno de los nueve segmentos diferentes en cada hemisferio, sobre el total de captación de la suma del segmento izquierdo más el derecho; el total de captación de cada segmento sobre el total de hemisferio ipsilateral; el total de cada segmento sobre el promedio del cerebelo; y la proporción de captación de cada hemisferio sobre el total del cerebro.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron promedios (X), desviaciones estándar (DE), y frecuencias (f). Para las comparaciones de promedios fue usada la prueba t de Student para grupos independientes. Las asociaciones que se consideraron de interés entre las diferentes variables fueron evaluadas mediante coeficientes de correlación de Pearson. Los datos se presentaron en razones y proporciones, con la expresión de las diferencias encontradas en desviaciones estándar. Para el análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS. Para establecer la significancia estadística se escogió el nivel estándar del 5% ( $p = 0.05$ ).

### RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes fue de 32.6 años y de los controles de 30.4; la escolaridad promedio fue de 11.9 y de 13.7 años en pacientes y controles respectivamente. En la investigación participaron 9 mujeres y un hombre (grupo de pacientes); 6 mujeres y 3 hombres (grupo de control).

Los puntajes obtenidos para depresión (IDB) y para ansiedad (escala de ansiedad de Hamilton), comparados con los controles se presentan en la Tabla 1.

En cuanto a la medicación que estaban recibiendo, seis de los pacientes no estaban tomando ninguna en el momento del estudio; los cuatro restantes estaban Fluoxetina y dos de ellos Alprazolam.

Con respecto a los resultados en el análisis semicuantitativo de perfusión cerebral se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la distribución del flujo sanguíneo cerebral entre ambos hemisferios en el grupo de pacientes y de controles. La probabilidad asociada con la prueba t fue de 0.015 (Tabla 2).

En el estudio comparativo del compromiso de los segmentos cerebrales, se encontró que el segmento frontal anterior izquierdo fue el más comprometido en los pacientes (Tabla 3). Obsérvese en las relaciones del segmento frontal anterior izquierdo sobre la suma del mismo más el

Tabla 1

PUNTAJES EN LAS ESCALAS DE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD							
Prueba	Promedio		Desviación standard		Punt. T	Prob.	Sign.
	P	C	P	C			
Inventario Beck	29.40	3.89	6.45	4.81	9.68	0.00	SI
Hamilton Ansiedad	32.00	6.00	7.89	6.73	7.52	0.00	SI

Tabla 2

DISTRIBUCIÓN DE LA PERFUSIÓN SANGUÍNEA EN LOS HEMISFERIOS EN PACIENTES Y CONTROLES							
Prueba	Promedio		Desviación standard		Punt. T	Prob.	Sign.
	P	C	P	C			
Perfusión H. derecho	0.4965	0.5120	0.015	0.009	-2.72	0.015	SI
Perfusión H. izquierd.	0.5051	0.4880	0.018	0.009	2.62	0.018	SI

derecho, como el promedio del compromiso obtenido por los pacientes es equivalente a 53.08, mientras que en los controles es de 44.93 (t:3.73, p 0.002). Este compromiso se ve corroborado en la relación (R) frontal anterior izquierdo/hemisferio izquierdo, donde la prueba t arrojó resultados altamente significativos (p 0.000). Más aún, en la relación frontal anterior izquierdo con respecto al cerebelo las diferencias fueron también altamente significativas (p 0.003).

En relación con el segmento parietal izquierdo se encontraron diferencias importantes entre los pacientes y los

controles en el promedio de cuentas (Ktas) en el análisis semicuantitativo, en la relación parietal izquierdo/ hemisferio izquierdo (p 0.047). Igualmente, se encontraron diferencias en la relación temporoparietal izquierdo/ hemisferio izquierdo, con una significancia estadística de p 0.008.

En cuanto a los segmentos derechos, se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos especialmente en las áreas frontal anterior derecha y frontal medial derecha, al ser relacionadas sobre la suma de los segmentos derechos más izquierdos (Tabla 4). No se apreciaron diferen-

Tabla 3

DISTRIBUCIÓN DE LA PERFUSIÓN SANGUÍNEA EN LOS HEMISFERIOS EN PACIENTES Y CONTROLES							
Prueba	Promedio		Desviación standard		Punt. T	Prob.	Sign.
	P	C	P	C			
Segmentos izquierdos							
Front. ant. lzq/ lzq+der	53.08	44.93	4.71	4.81	3.73	0.002	SI
Front. med. lzq/ lzq-t-der	53.97	50.87	2.29	2.81	2.64	0.017	SI
Front. postt. lzq/ lzq+der	50.18	50.41	1.62	1.36	-0.33	0.742	SI
Front. ant izq/H.I.	120.73	86.14	14.04	18.40	4,64	0.000	SI
Front. med izq/H.I.	118.47	122.76	9.73	37.07	-0.34	0.744	NO
Front. post izq/H.I.	164.61	159.38	11.70	8.06	1.12	0.277	NO
Front. ant izq/cerebelo	106.11	72.82	20.75	21.48	3.43	0.003	SI
Front. med izq/cerebelo	103.39	94.92	14.92	10.54	1.41	0.176	NO
*Front. post izq/cerebeio	143.51	134,19	17.64	23.18	0.99	0.335	NO

Tabla 4

DISTRIBUCIÓN DE LA PERFUSIÓN SANGUÍNEA EN LOS HEMISFERIOS EN PACIENTES Y CONTROLES							
Prueba	Promedio		Desviación standard		Punt. T	Prob.	Sign.
	P	C	P	C			
Front. ant. Izq/ Izq+der	47.00	55.07	4.72	4.81	-3.69	0.002	SI
Front. med. Izq/ Izq+der	46.03	49.12	2.29	2.81	-2.64	0.017	SI
Front. postt.der/ Izq+der	49.82	49.59	1.62	1.36	0.33	0.742	NO
Front. ant der/H.I.	109.29	99.91	23.00	13.90	1.06	0.304	NO
Front. med der/HD.	102.09	105.62	10.78	12.20	-0.67	0.512	NO
Front. post der/H.D.	164.68	150.34	10.76	9.24	3.10	0.007	SI
Front. ant der/cerebelo	95.95	87.41	27.47	18.35	0.79	0.442	NO
Front. med der/cerebelo	87.96	91.91	10.24	12.55	-0.76	0.460	NO
Front. post der/cerebelo	142.06	131.65	13.32	19.94	1.35	0.195	NO

cias importantes en las demás relaciones para los mismos segmentos. Esto está a favor de diferencias en la lateralidad en estos segmentos entre el grupo de pacientes y los controles.

Para la realización del análisis visual en la perfusión cerebral, los hallazgos anormales se definieron teniendo en cuenta el patrón gamagráfico de normalidad y tomando como punto de reparo la corteza de la región calcan-na. Estos hallazgos se calificaron como:acaptantes(A), hipocaptantes (H), normocaptantes (N) e hipercaptantes (—).

Los hallazgos más significativos en depresivos fueron los de hipoperfusión, principalmente en el lóbulo frontal y temporal. En la Tabla 5 se presentan los resultados obtenidos.

Todos los pacientes mostraron alteraciones en la corteza orbitofrontal. En el hemisferio izquierdo se encontró que el 70% de los pacientes fueron hipocaptantes, mientras que el 30% fueron aceptantes. En el hemisferio derecho el 80% fueron hipocaptantes y el 10% fueron acaptantes (Tabla 6).

Tabla 5

DISTRIBUCIÓN DE ZONAS AFECTADAS POR REGIONES	
Región	Porcentaje
Frontal	100%
Temporal	100%
Parietal	60%
Subcorteza	70%
Occipital	0%
Cerebelo	0%

En la región lateral frontal se encontró que seis pacientes presentaron hipocaptación y uno acaptación izquierda. Los segmentos del lado izquierdo fueron los más comprometidos, lo cual se corrobora con el análisis semicuantitativo, a diferencia de los derechos, donde solo el 40% presentaron hipocaptación lateral derecha. En el análisis visual, las regiones dorsales de los lóbulos frontales fueron las menos comprometidas.

En los segmentos parietales se observó que cuatro pacientes presenta-

### *Pruebas neuropsicológicas y SPECT en DM*

ron hipocaptación parietal superior derecha y uno izquierda. Sólo dos pacientes presentaron hipercaptación posterior tanto derecha como izquierda.

En los lóbulos temporales se observó un mayor compromiso en los pacientes con depresión en el segmento inferior, tanto derecho como izquierdo, pero con predominancia del izquierdo (Tabla 7).

El cíngulo se apreció hipocaptante en el 60% de los pacientes. De los núcleos subcorticales, solo se evidenciaron alteraciones en el estriado, siendo el izquierdo el más comprometido (50%). El estriado derecho sólo se vio afectado en dos pacientes. Al análisis visual no se apreciaron cambios en los lóbulos occipitales o en cerebelo.

Las pruebas neuropsicológicas (ver apéndice) evidenciaron diferencias importantes las de rutas o laberintos (TMT A y B) y en la de juicio de orientación de líneas. El tiempo promedio encontrado para pacientes en TMT A fue de 58.3 segundos, frente a 33.3 en los controles (DE: 24.1 pacientes, 6.8 controles) con  $p < 0.01$  (Tabla 8). Aún cuando las diferencias fueron significativas, obsérvese que la dispersión de los tiempos de ejecución de los pacientes fue muy amplia, comparado con la dispersión del tiempo en los controles. Esto significa que entre los pacientes se puede encontrar tiempos relativamente buenos, pudiendo incidir en la sensibilidad de la prueba para la detección de alteraciones en la velocidad psicomotora en los pacientes con depresión.

En el caso del TMT B, se observó que el promedio del tiempo para su realización fue de 90 segundos (DE: 26.9) y 58.6 (DE: 26.1) para los pacientes y los controles respectivamente (Tabla 8). De forma similar al caso anterior, aún cuando las diferencias fueron

significativas ( $p < 0.02$ ), obsérvese que la dispersión en ambos grupos es alta.

El promedio de respuestas correctas encontrado para la prueba de juicio de orientación de líneas de Benton en los pacientes fue de 19.4 (DE: 3.5), mientras que los controles obtuvieron un promedio de 24 (DE: 3.8), siéndola diferencia entre ambos estadísticamente significativa ( $p < 0.019$ ) (Tabla 8).

En este estudio no se encontraron diferencias importantes en el desempeño en el test de tarjetas de Wisconsin (WCST), excepto en el porcentaje de respuestas perseverativas, donde se evidenció una tendencia a la significancia ( $p < 0.092$ ), al igual que en la prueba de símbolo-dígito ( $p < 0.087$ ).

En la prueba de aprendizaje verbal de California (CVLT) se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el desempeño en la memoria a largo plazo con clave (MLPCC), con una diferencia en promedio de 1.6 palabras a favor del grupo de controles ( $p < 0.04$ ). En las demás variables estudiadas del CVLT no se presentaron datos relevantes.

En las restantes pruebas no se encontraron diferencias importantes entre pacientes y controles. En las pruebas de Stroop, en la prueba de asociación controlada oral de palabras (FAS) y en la prueba de denominación de animales.

No fue posible establecer correlaciones entre los puntajes obtenidos en las pruebas y los hallazgos del análisis semicuantitativo en la perfusión cerebral, debido al reducido tamaño de la muestra, sugiriendo la importancia de futuros estudios. Sin embargo, se pudieron realizar algunas correlaciones dentro del grupo de pacientes, tales como la correlación entre el nivel de depresión y perfusión cerebral; también entre los antece-

Tabla 6

COMPROMISO DE LOS DIFERENTES SEGMENTOS DE LÓBULOS FRONTALES		
Segmento	Hipocap. %	Hípercap. %
Superior derecho	40	0
Superior izquierdo	10	0
Posterior derecho	0	20
Posterior izquierdo	0	20
Lateral derecho	0	0
Lateral izquierdo	0	0
Anterior derecho	50	0
Anterior izquierdo	60	10

Tabla 7

COMPROMISO DE LA PERFUSIÓN EN SEGMENTOS TEMPORALES		
Segmento	Hípercaptación %	Aceptación %
Mesial derecho	10	0
Mesial izquierdo	40	0
Lateral derecho	0	0
Lateral izquierdo	0	0
Inferior derecho	60	0
Inferior izquierdo	80	10

dentes de distimia con la perfusión y las pruebas neuropsicológicas.

Se encontró una asociación importante entre los puntajes del IDB y las alteraciones en la perfusión de la relación frontal anterior derecha/cerebelo (p 0.021), según coeficientes de correlación de Pearson. Las mediciones en la perfusión en hemisferio derecho se asociaron con un mayor nivel de ansiedad, medido a través de la escala de ansiedad de Hamilton ( p 0.029).

Al comparar la presencia de antecedentes previos de EDM y la perfusión

cerebral, se observaron diferencias significativas especialmente en los segmentos frontal anterior izquierdo, apreciado en las relaciones frontal anterior izquierdo/hemisferio izquierdo (p 0.049); frontal anterior izquierdo/cerebelo (p 0.049) y temporoparietal derecho (Observable en las relaciones temporoparietal derecho/hemisferio derecho- p 0.05-, temporoparietal derecho / cerebelo - p 0.043).

Se encontró una asociación positiva (p 0.004) entre la distimia y un compromiso en la relación frontal medial izquierda / hemisferio izquierdo en la relación temporo parietal derecha / hemisferio derecho (p 0.011). Con respecto a los antecedentes de depresión familiar se encontró una asociación significativa (p 0.026) entre dichos antecedentes y la disminución de la perfusión en el segmento temporo-parietal derecho.

## DISCUSIÓN

Al comparar los resultados de los pacientes con los controles, se encontraron diferencias en área frontal anterior izquierda principalmente. Estos hallazgos son corroborados por otros estudios realizados en pacientes con depresión unipolar<sup>511 171</sup>. Otros autores refieren una hiperperfusión en estas áreas, como son los estudios realizados con PET<sup>(33)</sup>.

Del análisis visual es importante destacar el mayor compromiso manifestado por hipoperfusión en los lóbulos frontales y temporales en los pacientes, lo cual es corroborado por el estudio realizado con SPECT por

Tabla 8

PROMEDIOS EN EL DESEMPEÑO EN LAS PRUEBAS DE RUTAS Y JUICIO DE ORIENTACIÓN DE LINEAS							
Prueba	Promedio		Desviación standard		Punt. T	Prob.	Sign.
	P	C	P	C			
TMT A	58.30	- 33.33	24.08	6.82	3.14	0.010	SI
TMT B	90.00	58.55	26.93	26,13	2.58	0.020	SI
OR. LINEAS	1-9.44	24.00	3.54	3.84	-2.62	0.019	SI

Mayberg y Cois<sup>(5)</sup>. Estos autores describieron alteraciones temporales, frontales inferiores, parietales, ganglios basales y tálamo en pacientes con depresión mayor. Además, refirieron alteraciones en el cíngulo con hipoperfusión, que coinciden con nuestros hallazgos.

Aún cuando las principales alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral en los pacientes con depresión se han descrito en lóbulos frontales, temporales y ganglios basales, se hace necesario el estudio de estos hallazgos, correlacionándolos con un diagnóstico más específico dentro del espectro depresivo.

Un dato de interés es que todos los pacientes presentaron en la prueba de ansiedad de Hamilton, puntajes elevados, sin una manifestación clínica importante en la mayoría de ellos. Por lo tanto se recomienda para posteriores estudios considerar los efectos neuropsicológicos y neuroimage-nológicos de los trastornos de ansiedad. Pocas investigaciones presentan una diferenciación de los efectos aislados de la ansiedad en las pruebas neuropsicológicas y en la perfusión cerebral en los pacientes con depresión mayor.

Si bien en la literatura se encuentran numerosas descripciones de déficits cognoscitivos asociados con los trastornos depresivos, no existe una evidencia consistente con un perfil neu-

ropsicológico específico en este tipo de pacientes<sup>(19)</sup>. Aún cuando en el presente estudio no se encontraron diferencias significativas en el desempeño en pruebas neuropsicológicas de pacientes y controles, para una gran parte de las variables analizadas, se destacaron hallazgos consistentes con los reportados en otros estudios sobre depresión, principalmente en la prueba de rutas<sup>(21)</sup> y la prueba de juicio de orientación de líneas de Benton.

El hallazgo de alteraciones cognoscitivas en pacientes deprimidos, en pruebas con un componente motor y tiempo dependientes, puede ser atribuido a la amplia gama de factores inherentes a la sintomatología depresiva: falta de motivación, letargia, distracción secundaria a pensamientos intrusivos y retardo motor general.

Los puntajes obtenidos en la evaluación de la memoria a corto plazo sin clave (CVLT) se encuentran en consonancia con lo reportado en otras investigaciones que muestran un mayor déficit en la evocación libre, con un mejor desempeño en la evocación con facilitación semántica<sup>(18 19)</sup>. Una explicación para estos hallazgos es que los pacientes deprimidos se desempeñan pobremente en tareas que demanden esfuerzo, como son las de recuerdo libre. Otra es la ofrecida por Calev y Erwin<sup>(31)</sup>, en la cual se manifiesta que el bajo des-

empeño en tareas de evocación libre puede ser producido por una dificultad en la generación de estrategias adecuadas.

Resulta interesante resaltar que no se encontraron diferencias significativas en la ejecución en la prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST), teniendo en cuenta que el grado de perseveración en esta prueba es esencialmente sensible a alteraciones frontales derechas.

### CONCLUSIONES

Existen elementos que aportan a la búsqueda de patrones de desempeño en tareas cognitivas y en la perfusión cerebral de los pacientes con depresión mayor. Sin embargo, se hace necesario el desarrollo de estudios con un mayor número de sujetos que profundicen en la con-

ceptualización de las bases cognitivas de la depresión y su relación con el sustrato neuroanatómico y funcional.

Este tipo de Investigaciones resultan de gran utilidad en la comprensión de los trastornos depresivos como trastornos neuropsiquiátricos, además ofrece elementos en el estudio de la etiología, diagnóstico diferencial y alternativas terapéuticas.

Las direcciones futuras de la investigación en depresión pueden ser orientadas hacia la discriminación de los factores motivacionales, retardo psi-comotor, procesos atencionales y el desempeño de los sujetos durante los periodos intercríticos, entre otros. Los estudios de activación, tanto en los trastornos depresivos como en otros trastornos neuropsiquiátricos, son uno de los desarrollos más prometedores en este campo.

## APÉNDICE

### PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

Examen del estado mental (Mini Mental State Examination - MMSE).

*M.F Folstein, Folstein y Mc Hugh, 1975.*

Adaptación y validación de Ardua y Roselli, estudio Neuroepidemiológico 1995.

Instrumento para fácil y rápida valoración del estado mental ya que no requiere de abstracción. Se utiliza como prueba de tamizaje para descartar trastornos cognitivos compatibles con procesos demenciales. Se mide con un puntaje máximo de 30. Se considera normal por encima de 24 cuando el entrevistado tiene como mínimo educación primaria.

#### Atención

##### 1. Test de rutas o de secuenciación visomotora (Trail Making Test A y B)

Prueba de fácil administración, la cual inicialmente perteneció a la batería individual del ejército (1944). Se utiliza para evaluar la atención, la velocidad de exploración visual, la función visomotora y la flexibilidad mental.

Consta de dos partes A y B, El sujeto debe primero trazar líneas que conecten sucesivamente 25 círculos impresos numerados, distribuidos al azar (parte A); luego en otra hoja debe conectar los círculos marcados con números y letras, alternando las dos secuencias progresivas (parte B). Se le pide que efectúe estas conexiones tan rápido como le sea posible sin levantar el lápiz de la hoja.

Para ambos formatos la puntuación se expresa según el tiempo requerido (en segundos), si el sujeto comete un error, el examinador debe inmediatamente indicarle para que retorne al punto de error y reinicie desde allí; todo esto sin interrumpir el conteo del tiempo (Reitan, Spreen y Strauss 1991; Lezak 1995).

## 2. Test de la modalidad símbolo-dígito (SDMT) *Smith*

1982

Este test constituye una forma inversa del subtest dígito-símbolo de Weshler; el sujeto debe marcar el dígito que corresponde a una secuencia de símbolos, según un modelo presente.

El puntaje total se obtiene de acuerdo al número de respuestas correctas, en un tiempo límite de 90 segundos, evalúa principalmente los procesos atencionales. Es una prueba de desempeño psicomotor que por lo general no se encuentra afectada por la capacidad intelectual, memoria y aprendizaje (Erbert et al, 1991; Lezak, 1995). Además evalúa la capacidad de memoria inmediata, de aprendizaje y de trascodificación (Guzmán, 1992)

## **Memoria**

### 1. Test de aprendizaje verbal de California (California Verbal Learning Test -CVLT)

*DelisyCols., 1987.*

Validado por Dimey, Matallana, Montañez 1996.

Esta prueba constituye una técnica breve de evaluación de múltiples estrategias y procesos implicados en el aprendizaje y la memoria de material verbal; contribuye al diagnóstico y tratamiento de alteraciones de la memoria secundarias a trastornos neurológicos, psiquiátricos y del aprendizaje. Mide el recuerdo libre y el reconocimiento de listas de palabras en diferentes ensayos.

## **Lenguaje**

### 1. Fluidez verbal (prueba de asociación controlada oral de palabras y prueba de denominación de animales).

*Spreen y Benton 1977; Spreen y Strauss 1991.*

No se encuentro validación de estas pruebas en Colombia.

Su objetivo es evaluar la producción espontánea de palabras que comiencen con una letra determinada o una categoría semántica específica, dentro de un límite de tiempo (un minuto). Mide la producción de palabras individuales, utilizando las letras F, A y S (por su uso). Se realizan tres ensayos que corresponden a la evocación por categorías fonológicas. Al paciente se le advierte que debe evitar decir nombres propios o palabras derivadas de otras que compartan una misma raíz.

Además de la categorización fonológica, evalúa la categorización semántica a través de la producción de nombres de animales (un minuto), registrándose el número de respuestas correctas.

## **Habilidades conceptuales**

### 1. Test de colores y palabras (Stroop).

*Stroop, 1935; Golden, 1978.*

Mazo A, Martin P. y Arévalo JS.

Mide la capacidad del paciente para inhibir un tipo de respuesta ante un estímulo y dar la respuesta adecuada según el contexto. Consta de tres tarjetas (A, B, y C). El tiempo permitido para la ejecución de cada una de las tres tareas es de 45 segundos. Para la puntuación se registra el número de respuestas correctas en cada tarjeta.

El Stroop es una prueba que al igual que el WCST, permite medir bien la flexibilidad mental (Spreen y Strauss). El Stroop mide la habilidad con la cual se puede modificar un set perceptual de acuerdo con demandas cambiantes e inhibir una respuesta habitual a favor de una inusual (Lezak, 1995). También se utiliza para evaluar la capacidad de concentración, fluidez en la lectura, denominación de colores, flexibilidad del pensamiento e inhibición cognoscitiva (Gazzaniga, 1995).

2. Prueba de clasificación de tarjetas de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test -WCST).

*Berg y Grant, 1948; Heaton RK, 1981*

Evalúa la habilidad para formar conceptos abstractos, cambios y mantenimiento de una serie de respuestas. Es especialmente sensible pero no específica para detectar disfunción frontal. Puede considerarse como una medición de la función ejecutiva: requiere habilidad para desarrollar y mantener una estrategia adecuada de solución de problemas a través de condiciones cambiantes de los estímulos para lograr un objetivo determinado (Shallice, 1982; Heaton y Cois., 1993).

Su realización exige planeación estratégica, búsqueda organizada, comportamiento dirigido hacia el logro de una meta y regulación de respuestas impulsivas. Heaton estandarizó las instrucciones del test y los procedimientos de puntuación para una versión ampliada.

### **Funciones visoespaciales**

1. Test de juicio de Orientación de líneas (Forma H) *Benton, Hamsher, Varney y Spreen, 1983.*

Evalúa la habilidad para estimar las relaciones angulares entre dos segmentos de líneas, al ser comparados con otras once que forman un semicírculo y en cual debe señalar a cuales de las líneas del cuadrante inferior corresponden las dos líneas oblicuas superiores (Lezak, 1995; Guzmán, 1992).

Examina las funciones integrativas del hemisferio derecho. Según los estudios de Warrington y Rabin (citado por Lezak, 1995), al comparar el desempeño de pacientes con compromiso cerebral unilateral tanto derecho como izquierdo con un grupo control, encontraron que los pacientes con lesiones parietales derechas presentaban alteraciones más severas en el reconocimiento de la relación entre dos líneas (Benton y Hashler, 1983).

Estado de ánimo y ansiedad

1. Grado de depresión . (Inventario de depresión de Beck - IDB).

*A T Beck y Cois. ,1961; AT Beck y Cois. ,1987.*

Es una escala de 21 ítems ampliamente aceptada como instrumento clínico (Protrowsky y Lubin, 1990; Lezak, 1995). Inicialmente desarrollada para investigación se considera un instrumento adecuado para medir la severidad de la depresión, especialmente para las dimensiones cognoscitiva y afectiva (Brown y Cois., 1995).

Se considera que puntajes entre 10 y 19 corresponden a depresión leve, de 20 a 29 depresión moderada a severa y superiores a 30 como depresión severa.

## 2. Nivel de ansiedad (Escala de ansiedad de Hamilton)

Esta conformada por quince ítems que contienen síntomas físicos, cognoscitivos y comportamentales. Puntajes menores de 8 se consideran normales, entre 9 y 17 moderada y superiores a 17 como elevada.

## PERFUSIÓN CEREBRAL REGIONAL (SPECT cerebral utilizando HMPAO)

El SPECT (tomografía por emisión de fotón único), es una técnica funcional para determinar la distribución tridimensional de un radiofármaco en el sistema nervioso central. Este procedimiento incluye la introducción de una sustancia radioactiva, la detección de los fotones emitidos por los colimadores y la reconstrucción computarizada de las imágenes.

Para *realizarla* se requiere una gammacámara para la detección de la radiación gamma. Los detectores se interconectan con un computador que convierte los fotones en elementos digitales y estos a su vez en datos de imagen y numéricos. La imagen se presenta en cortes y en forma tridimensional. La información obtenida permite examinar el estado funcional del cerebro en un momento determinado.

El SPECT, en conjunto con el PET, son considerados técnicas útiles para el estudio de la fisiología cerebral, el metabolismo, la química y los efectos de los fármacos en el SNC. Estas técnicas ofrecen amplia información acerca de los trastornos que involucran la cognición

## REFERENCIAS

2. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Preziosi T, Antrezejewske PL, Dannals RF. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1990;28: 57-64.
3. Mayberg HS, Starkstein SE, Peyser CE, Brandt J, Dannals RF, Folstein SE. Paralimbic frontal lobe hypometabolism in depression associated with Huntington's disease *Neurology* 1992; 42: 1791-1797.
4. Starkstein SE, Robinson R, Price TR. Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of Poststroke Mood Disorder. *Brain* 1987; 110: 1045-1059.
5. Mayberg HS, Lewis PJ, Regenold W, Wagner HN Jr. Paralimbic hypoperfusion in unipolar depression. *J Nucl Med* 1994; 35: 929-934.
6. Mesulam MM (ed). *Principles of Behavioral Neurology*. Philadelphia: F. A. Davis Company. 1993.
7. Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RSJ, Dolan RJ. Depression in Parkinson's disease: a positron emission study. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 333-339.
8. Sano M. Basal ganglia diseases and depression. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology* 1991; 4: 41-48.
9. Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, Rao K y Price TR. Mood disorders in stroke patients. *Brain* 1984; 107: 81-93.
10. Coffey CE, Wilkinson WE, Weiner RD, Parashos IA, Djang WT, Webb MC et al. Quantitative cerebral anatomy in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 7-16
11. Andreasen NC, Swayze II V, Flaum M, Alliger R, Cohen G. Ventricular abnormalities in affective disorder: clinical and demographic correlates. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 893-900.

Mazo A, Martin P. y Arévalo JS.

- 1 2. Devous MD, Rush AJ, Schlessner MA et al. Single-photon tomographic determination of regional cerebral blood flow in psychiatric disorders. *J Nucl Med* 1984; 25: 57.
- 1 3. Delvenne V, Delecluse F, Hubain P et al. Regional cerebral blood flow in patients with affective disorders. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 359-365.
- 1 4. Mayberg HS, Robinson RG, Wong DF, Rajesh P, Bolduc P, Starkstein SE et al. PET imaging of cortical S2 serotonin receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 937-943.
- 1 5. Mayberg HS. Clinical correlates of PET- and SPECT-identified defects in dementia. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (11. suppl.): 1 2-21.
16. Sackheim HA, Prohovnik I, Moeller J, Brown RP, Apter S, Prudic J. Regional cerebral blood flow in mood disorders. *Am J Psychiatry* 1990; 47: 60-70.
- 1 7. Ebert D, Feistel H, Barocka et al. Increased limbic blood flow and total sleep deprivation in major depression with melancholia. *Psychiatry Research* 1993; 55: 101-109.
- 1 8. Tariot PN, Weingartner H. A psychobiological analysis of cognitive failures: structures and mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 11 83-1188.
19. Newman P, Sweet JJ. Depressive disorders en: Puente AE, Me Caffrey J (eds.). *Handbook of Neuropsychological Assessment: A Biopsychological Perspective*. New York: Plenum Press, 1992: 263-307.
20. Silberman EK, Weingartner H, Post RM. Thinking disorder in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 775-780.
21. Austin MP, Ross M, Murray C et al. Las funciones cognitivas en la depresión mayor. *J Affect Disord* 1992; 25: 21-30.
22. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM IV)*. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994: 143-147.
23. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 5: 462-467.
24. Folstein MF, Folstein SE, Me Hugh PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 1 2: 1 89-198. Adaptación y validación de Ardua A, Roselli M, Estudio Neuroepidemiológico 1995
25. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958; 8: 271 -276.
26. Smith A. *Symbol Digit Modalities Test*. Manual. Los Angeles: Western Psychological Services, 1973.
27. Delis DC, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. *California Verbal Learning Test*. New York: the Psychological Corporation, 1987. Adaptación y validación de Dimey, Matallana DL, Montañés P. 1996.
28. Spreen O, Strauss E. *A Compendium Of Neuropsychological Tests*. New York: Oxford University Press. 1991.
29. Golden CJ. *Stroop Color and Word Test. A Manual for Clinical and Experimental Issues*. Wood Dale, Illinois: Stoelting Co. 1978.
30. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test manual. Revised and Expanded*. Odessa: Psychological Assessment Resources, Inc. 1993.
31. Benton AL, Varney NR, Hamsher K. Visuospatial Judgment: a Clinical Test. *Arch Neurol* 1978; 35: 364-367.
32. Rojas E. *La Ansiedad*. España: Ediciones Fin del Siglo.
33. Inchausti L, Gaviria M, Pavel D, Jobe T. *Functional Brain imaging: Studies in Depression*. Chicago: University of Illinois at Chicago-Department of Psychiatry. 1994.
34. Keefe RSE. The contribution of neuropsychology to psychiatry. *Am J Psychiatry* 1995; 1 52: 6-15.
35. Calev A, Erwin P. Recall and recognition in depressives: use of matched tests. *British Journal of Clinical Psychology* 1985; 24: 1 27-128.