



# **Aplicación de técnicas de Aprendizaje Automático en la identificación de biomarcadores a partir de neuroimágenes (MRI) en trastornos depresivos**

Trabajo final de grado  
Monografía

**Tutor:** Prof. Agdo. Dr. Álvaro Cabana

**Revisor:** Dra. Victoria Gradín

**Estudiante:** Lucas Methol

**CI:** 4.383.411-9

Octubre, 2024  
Montevideo, Uruguay

## Índice

Resumen.....	1
1. Introducción.....	3
1.1. Trastorno depresivo mayor (MDD).....	4
1.2.1. RM Funcional (fMRI), Estructural (sMRI) y de Difusión (dMRI).....	7
2. Aprendizaje automático en el campo de MRI.....	9
2.1. Clasificación y regresión.....	9
2.2. Entrenamiento del modelo y overfitting.....	10
2.3. Evaluación del modelo.....	11
2.3.1 Métricas de evaluación para problemas de clasificación.....	12
2.3.2. Validación Cruzada.....	13
3. Identificación de biomarcadores utilizando aprendizaje automático en MRI.....	14
3.1. Biomarcadores de depresión en resting-state MRI.....	15
3.1.1. Resting state networks (RSN).....	15
3.1.2. Estudios que utilizan aprendizaje automático en rs-fMRI.....	16
3.2. Identificación de biomarcadores durante ejecución de tareas en fMRI.....	17
3.2.1. Estudio con reconocimiento de estímulos faciales tristes.....	17
3.2.2. Estudio en aversión a la pérdida.....	18
3.3. Identificación de biomarcadores a partir de sMRI.....	19
3.3.1. Utilización de características volumétricas para predecir MDD.....	19
3.3.2. Identificación de riesgo de suicidio en adolescentes con MDD.....	20
3.3.3. Grosor cortical para predecir la aparición de MDD en la adolescencia.....	20
3.4. Biomarcadores a partir de imagenología por tensor de difusión (DTI).....	21
3.4.1. Estudios que utilizan DTI para diferenciar pacientes con depresión y sanos.....	23
3.5. Estudios para predecir resultados al tratamiento terapéutico.....	23
3.5.1. Estudios realizados a partir de Terapia Electroconvulsiva.....	24
3.5.2. Estudios realizados a partir de tratamiento con medicación antidepresiva.....	25
3.5.3. Estudio realizado a partir de tratamiento con terapia cognitivo conductual.....	25
4. Discusión.....	27
4.1. Direcciones futuras.....	28
Referencias.....	30

## Resumen

La depresión es uno de los principales problemas de salud mental a nivel mundial. Su diagnóstico se basa habitualmente en la identificación de síntomas clínicos y las causas neurobiológicas subyacentes no están claramente determinadas. Con el avance en el campo de las neuroimágenes a partir de resonancia magnética (MRI) y el desarrollo de técnicas computacionales para procesar e interpretar la gran cantidad de datos generados, se ha comenzado a explorar con mayor profundidad el funcionamiento cerebral. Durante las últimas décadas se han realizado múltiples investigaciones con la finalidad de identificar biomarcadores que podrían ser relevantes para predecir el diagnóstico, el tratamiento y otros aspectos relacionados con los trastornos depresivos. Dichos estudios han arrojado resultados prometedores, identificando áreas y patrones cerebrales que pueden ser importantes para la comprensión de la depresión, como la corteza cingulada anterior, el córtex orbitofrontal, así como patrones de actividad cerebral en reposo o durante la realización de tareas cognitivas. Sin embargo, la dificultad para realizar investigaciones con muestras amplias, vinculado tanto a los costes asociados como a la heterogeneidad de los datos, ha limitado la validez de los hallazgos. No obstante, el continuo crecimiento en materia tecnológica y la innovación en el ámbito computacional pueden impulsar en el futuro un crecimiento significativo de la investigación en este campo, aportando conocimiento relevante para la práctica clínica.

**Palabras clave:** neurociencia, depresión, resonancia magnética, aprendizaje automático, biomarcadores

## 1. Introducción

La depresión es una enfermedad que afecta a alrededor de 300 millones de personas en el mundo y se estima que es la principal causa de discapacidad, representando el 7,5% del total mundial. Además, es un factor que se asocia con alrededor de 800.000 suicidios al año y que continúa creciendo rápidamente (World Health Organization [WHO], 2017).

Existen distintos tipos de trastornos depresivos, tales como el trastorno depresivo mayor, el trastorno depresivo persistente y el trastorno de regulación disruptiva del estado de ánimo, entre otros (American Psychological Association [APA], 2014). Todos ellos comparten múltiples signos y síntomas entre los que se encuentran la tristeza persistente, la anhedonia, los sentimientos de desesperanza, la fatiga persistente, dificultad para concentrarse y pensamientos suicidas (National Institute of Mental Health [NIMH], 2024). El sistema actual de diagnóstico sintetizado en la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V), está basado en una multiplicidad de síntomas clínicos y no tiene en consideración la heterogeneidad de causas subyacentes y sus aspectos fisiopatológicos (Kim, 2021)

En este sentido, la posibilidad de comenzar a investigar la depresión a partir del estudio de los procesos cerebrales se ha intensificado a partir de mediados del siglo XX, como consecuencia de diversos avances científicos (Kim, 2021). Durante la década del 70, se produjeron adelantos en el campo de la neuroimagen, a partir del desarrollo de tecnologías tales como la Tomografía Axial Computarizada (CT Scan), la Tomografía por emisión de positrones (PET) y la Resonancia magnética nuclear (MRI) (Tyler et al., 2003). Aunque los trastornos psiquiátricos continúan siendo diagnosticados fundamentalmente a partir del análisis del comportamiento, la posibilidad de incorporar marcadores neurobiológicos ha venido suscitando cada vez más un creciente interés (Hahn et al., 2011).

Estas nuevas tecnologías asociadas al estudio del funcionamiento cerebral trajeron aparejadas la generación de grandes cantidades de datos digitales relacionados con su anatomía, con la actividad neuronal en respuesta a diferentes estímulos, y con patrones complejos en la comunicación entre diferentes regiones cerebrales. (Van Horn y Toga, 2014). A partir de esta situación, ha emergido la posibilidad de analizar esta gran cantidad de datos utilizando herramientas computacionales que puedan permitir identificar patrones y relaciones que ayuden a comprender el funcionamiento del cerebro.

El Aprendizaje Automático es una técnica computacional que permite desarrollar algoritmos que aprenden a partir de los datos suministrados y que generan modelos que pueden hacer predicciones (Zhou, 2021). Esta técnica ha ido adquiriendo cada vez mayor relevancia en el ámbito del análisis de grandes cantidades de datos provenientes de neuroimágenes, ayudando a distinguir señales y patrones cerebrales con precisión, distinguiendo entre la elevada cantidad de información irrelevante o ruido que genera este tipo de recolección de datos (Lemm et al., 2010). En este sentido, estos procedimientos permiten procesar patrones de actividad cerebral en forma simultánea en múltiples áreas, que serían difíciles de detectar con métodos estadísticos convencionales (Formisano et al., 2008).

El objetivo principal de esta monografía consiste en explorar el estado del arte respecto al uso de técnicas de aprendizaje automático para identificar biomarcadores relacionados con el trastorno depresivo mayor a partir de imágenes de resonancia magnética. Para ello, se analizarán diversos métodos asociados a la utilización de resonancia magnética, así como el empleo de técnicas de aprendizaje automático para el procesamiento de los datos obtenidos. De esta manera, se busca comprender los principales hallazgos y desafíos en este campo de investigación, con el fin de discutir posibles aplicaciones clínicas.

### **1.1. Trastorno depresivo mayor (MDD)**

En el diagnóstico y clasificación de los trastornos depresivos según el DSM-V, el Trastorno Depresivo Mayor (Major Depressive Disorder, MDD) representa el ejemplo clásico de esta categoría. Sus principales características incluyen cambios en el afecto, en la cognición y en las funciones neurovegetativas, con una duración mínima de al menos dos semanas. Los cambios en el afecto pueden manifestarse como tristeza persistente, sensación de vacío, irritabilidad, frustración, pesimismo o pérdida de interés en actividades recreativas, entre otros. Asimismo, las alteraciones cognitivas pueden estar vinculadas a dificultad para concentrarse, recordar o tomar decisiones, mientras que las funciones neurovegetativas que suelen afectarse tienen que ver con alteraciones en el sueño, cambios en el apetito o falta de energía (NIMH, 2014)

Aunque existe una amplia bibliografía que ha encontrado correlatos neuroanatómicos y neurofisiológicos en casos de MDD, hasta la fecha no se ha desarrollado ninguna técnica que pueda utilizarse en forma definitiva para contribuir como herramienta diagnóstica en este trastorno (APA, 2014). En este sentido, se han realizado avances en el estudio con técnicas de fMRI en pacientes con MDD, que han permitido identificar indicios de disfunciones en las redes neuronales responsables del procesamiento emocional, la búsqueda de recompensa y la

regulación de las emociones (APA, 2014). Estos hallazgos están sirviendo de base para desarrollar técnicas computacionales predictivas que permitan inferir la depresión a partir de estos comportamientos neuronales (Volti y Sierra, 2022).

En la evaluación clínica para el diagnóstico de la depresión, se suelen utilizar cuestionarios estandarizados que permiten medir la gravedad de los síntomas y valorar los cambios que las intervenciones terapéuticas puedan ir produciendo. En la investigación experimental, se suelen utilizar principalmente distintas variantes del Inventario de Depresión de Beck, que es completado por el paciente, o la Escala de Hamilton para la Depresión, que es administrado por el profesional de la salud. (Ruiz et al., 2001).

Los tratamientos terapéuticos incluyen psicoterapia, farmacoterapia o la utilización de técnicas de neuromodulación. Las diferentes técnicas psicoterapéuticas utilizan diversos principios psicológicos e incorporan diferentes estrategias de psicoeducación y de habilidades de afrontamiento. En cuanto a los fármacos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) suelen ser los más utilizados y seguros. Por su parte, la neuromodulación, que abarca técnicas como la terapia electroconvulsiva, está basada en el supuesto de que los trastornos neuropsiquiátricos implican algún tipo de disfunción en la actividad cerebral que puede mejorar modulando la actividad eléctrica de las neuronas (Álvarez-Mon et al., 2017)

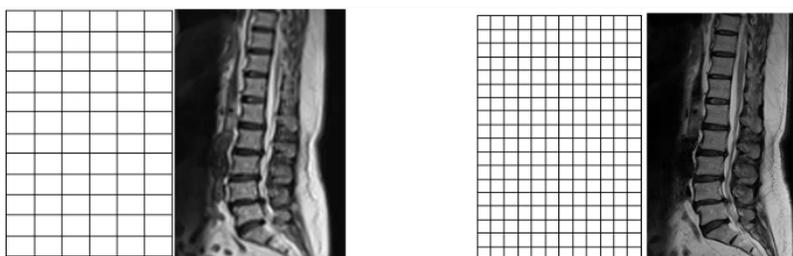
## **1.2. Fundamentos de la Resonancia Magnética (MRI)**

La Resonancia Magnética es un estudio no invasivo que puede ser utilizado tanto para generar imágenes estructurales del cerebro, así como también para recabar información biofísica relativa a procesos funcionales del mismo (Logothetis, 2008). En este sentido, la Resonancia Magnética estructural (sMRI) comprende diversas técnicas para recolectar información anatómica, mientras que la Resonancia Magnética funcional (fMRI), que puede realizarse con el paciente en estado de reposo (rsMRI) o realizando una tarea cognitiva (task-related fMRI) se utiliza para recabar información fisiológica en forma dinámica (Symms et al., 2004).

La física que subyace a esta tecnología es altamente compleja pero puede resumirse en forma simplificada. El dispositivo utiliza imanes potentes que producen fuertes campos magnéticos que obligan a los protones del cuerpo a alinearse. Luego, se envía una señal de radiofrecuencia que hace que los protones se muevan fuera de su alineación normal. Al apagarse la señal los protones vuelven a alinearse, liberando energía en el proceso que es captada por los sensores del resonador. Estos datos, junto al tiempo que tardan los protones en

volver a alinearse, varían según el tipo de tejido y es lo que permite distinguirlos para generar las imágenes (NIH, 2022)

La calidad de las imágenes producidas dependen de diversos factores técnicos. La denominada resolución espacial es el primer factor de interés. Cada imagen bidimensional producida tiene una cantidad determinada de píxeles, que son las unidades mínimas que conforman una imagen digital. Para obtener una imagen tridimensional, estos “cortes” se apilan. Un vóxel es la unidad cúbica que está constituida a partir del tamaño del píxel y la distancia con la imagen subsiguiente. En el caso de una sMRI, se suele utilizar una resolución estándar de 1mm x 1mm x 1mm, con una duración de 5 minutos para realizar un escaneo completo del cerebro con 176 cortes, mientras que una fMRI tiene una resolución estándar de 3mm x 3mm x 3mm, realizando un escaneo completo del cerebro en 2 segundos, a partir de 30 cortes (Saxe, 2017). Cuanto menor sea el tamaño del vóxel, mayor será la resolución espacial, ya que cada uno de ellos representará una porción de tejido más pequeña.



**Figura 1.** Imágenes en alta y baja resolución según cantidad de píxeles. Adaptado de *MRI Resolution and Image Quality* (MRIMaster, 2023)

Por otra parte, la resolución temporal refiere a la cantidad de tiempo en el que se puede volver a tomar la imagen de un corte luego de un escaneo completo. Esta funcionalidad se utiliza en fMRI para poder medir los cambios en la actividad cerebral. Sin embargo, para conseguir una mayor velocidad en el escaneo es preciso sacrificar resolución espacial, ya sea consiguiendo imágenes de menor resolución y/o realizando una menor cantidad de cortes (Saxe, 2017).

Por último, el término *signal to noise ratio* es un tercer factor técnico de relevancia, y se utiliza para reflejar la cantidad de señal real en comparación con el ruido o interferencia de la misma, que puede ser causada tanto por el movimiento del paciente como por el procesamiento mismo de la señal. Aumentar el volumen del vóxel así como reducir la resolución de las imágenes pueden contribuir a mejorar la calidad de la señal (Yeung y Moore, 2011).

### **1.2.1. RM Funcional (fMRI), Estructural (sMRI) y de Difusión (dMRI)**

La Resonancia Magnética Funcional abarca un conjunto de técnicas que permiten medir diversas características funcionales del cerebro. Si bien la medición BOLD (blood oxygen level dependent) es la más utilizada, también existen otras técnicas de relevancia, entre las que se encuentra la perfusión cerebral, que mide el flujo sanguíneo, así como métodos para medir el líquido cefalorraquídeo o distintos metabolitos (Symms et al., 2004).

A los efectos de cuantificar la activación neural, se utiliza la técnica BOLD para medir las variaciones de sangre oxigenada en las regiones estudiadas. Esta forma de medición indirecta se basa en el concepto de acoplamiento neurovascular, que establece que al haber una activación neural, existe un aumento de la oxigenación en la zona para cubrir las necesidades energéticas. Esta asociación entre el aumento de oxigenación local y la activación neural se conoce como Respuesta Hemodinámica (RH).

La RH tiene varias fases que son importantes para conocer cómo se interpreta la señal BOLD. Inmediatamente después de la activación neural -aproximadamente 100ms luego del estímulo-, se produce una rápida y pequeña disminución en los niveles de oxígeno en sangre a consecuencia del consumo aumentado por las células activadas, conocido como Initial Dip. A continuación se produce una sobrecompensación en los niveles de oxígeno, que alcanzan un pico en promedio entre 4 y 6 segundos luego de la activación. Luego ocurre una siguiente fase denominada Undershoot, donde los valores bajan por debajo del nivel basal, para finalmente volver a los valores basales aproximadamente entre 10 y 20 segundos luego de la activación neural. (Saxe, 2017; Volpi y Sierra, 2020; Armony et al., 2018)

La escala temporal de la activación neural, que ronda los 100 ms entre el estímulo y el impulso o spike neural, es demasiado pequeña en comparación a la resolución temporal estándar que se utiliza en fMRI, que suele ser de dos segundos. Sin embargo, con esta escala sí resulta posible cuantificar el aumento de la oxigenación que ocurre en los segundos siguientes a la activación neural, y en consecuencia es posible utilizarla como una medida indirecta de esta. Es importante tener en consideración que los software que se emplean para extraer esta información utilizan parámetros que presuponen un modelo de Respuesta Hemodinámica estandarizado. Por lo tanto, podría ser necesario en algunos casos tener en consideración algunos factores individuales como la edad, posibles daños cerebrales o incluso áreas específicas del cerebro, ya que pueden influir en los resultados obtenidos.

Por otra parte, la Resonancia magnética estructural (sMRI) engloba aquellos métodos cuya finalidad es proporcionar imágenes detalladas de la estructura anatómica del cerebro, como el volumen de las distintas regiones cerebrales, el grosor cortical y la densidad de

materia blanca y gris. Esta técnica puede permitir identificar cambios o anomalías estructurales que puedan estar relacionadas con diferentes patologías psiquiátricas. En el caso de la depresión, diversos estudios han encontrado una relación con alteraciones en regiones como el lóbulo frontal, el hipocampo, el lóbulo temporal, el tálamo, el núcleo estriado y la amígdala (Zhang et al., 2018).

Por último, existen técnicas conocidas como resonancia magnética de difusión (dMRI) que miden el movimiento del agua mediante pulsos sensibles a los movimientos microscópicos de dichas moléculas. Los resultados de estas imágenes permiten cuantificar cómo se difunde el agua a través del tejido cerebral y en qué dirección lo hace (Taylor et al., 2003). Entre estas técnicas se encuentra la imagenología por tensor de difusión (DTI), que proporciona información sobre la organización y la integridad de las fibras nerviosas en la sustancia blanca del cerebro, permitiendo caracterizar la orientación de dichas fibras, lo que es fundamental para comprender la conectividad funcional y sus posibles alteraciones. En condiciones normales, el agua se desplaza en dirección de las fibras en el cerebro, pero en condiciones de alteraciones cerebrales o disfunción neural, este movimiento puede verse afectado, pudiendo relacionarse con patologías como el trastorno depresivo mayor (Jiang et al., 2017).

## **2. Aprendizaje automático en el campo de MRI**

El aprendizaje automático es un subcampo de las ciencias de la computación que se centra en el desarrollo de algoritmos que pueden aprender a desarrollar modelos predictivos a partir de los datos proporcionados. Mediante el procesamiento de grandes volúmenes de datos, estos algoritmos aprenden a identificar patrones y relaciones subyacentes, lo que les permite generar modelos cada vez más precisos (Zhou, 2021; Sandoval, 2018; Russell y Norvig, 2004).

Existen distintos paradigmas de aprendizaje, entre los cuáles se encuentra el aprendizaje supervisado y el aprendizaje no supervisado. En el aprendizaje supervisado, se utilizan datos de entrenamiento en los que cada “instancia”, es decir, cada ejemplo individual, está formada por variables independientes, que son los atributos o características del conjunto, y una variable dependiente que es la etiqueta o variable de salida que el modelo intentará predecir. A medida que se le presentan más ejemplos, el algoritmo aprende a generalizar y producir variables de salida correctas ante nuevos conjuntos de datos con los que no fue entrenado. Los “test samples” o conjuntos de datos de prueba, se utilizan para evaluar el rendimiento de un modelo (Valenzuela, 2022).

Por otra parte, el aprendizaje no supervisado se enfoca en extraer conocimiento únicamente a partir de los datos de entrada, sin recibir ninguna información previa sobre cuál es el resultado correcto o la variable dependiente. Este enfoque busca identificar patrones subyacentes en los datos a través de técnicas como la clusterización, que agrupa los datos en conjuntos basados en similitudes. Aunque algunas investigaciones en neuroimagen han comenzado utilizar este enfoque, la mayoría de los estudios utilizan aprendizaje supervisado (Zeng et al., 2013).

### **2.1. Clasificación y regresión**

En el campo del aprendizaje supervisado se pueden distinguir los métodos de clasificación y de regresión, que se diferencian según la naturaleza de la variable dependiente (Fernández, 2022). En los problemas de clasificación la variable dependiente o de salida posee un valor categórico nominal (no existe un orden específico ni jerárquico), mientras que en los de regresión la variable dependiente o de salida posee un valor numérico. Por ejemplo, en estudio de neuroimágenes con fMRI, los métodos de regresión podrían utilizarse para predecir la edad de un sujeto a partir de patrones de activación cerebral, mientras que los métodos de clasificación podrían utilizarse para definir si determinados patrones corresponden a un sujeto con o sin depresión.

Específicamente, un clasificador es una función que toma los valores de diversas características o “features” (variables independientes o predictores) de una “instancia” (ejemplo individual que posee un conjunto de valores) y predice la clase a la que pertenece ese ejemplo, que representa la variable dependiente (Pereira et al., 2009). En el contexto de la neuroimagen y depresión, las características podrían ser los valores de activación de los vóxeles ante determinados estímulos y la clase sería la etiqueta o categoría que describe una condición o diagnóstico del sujeto.

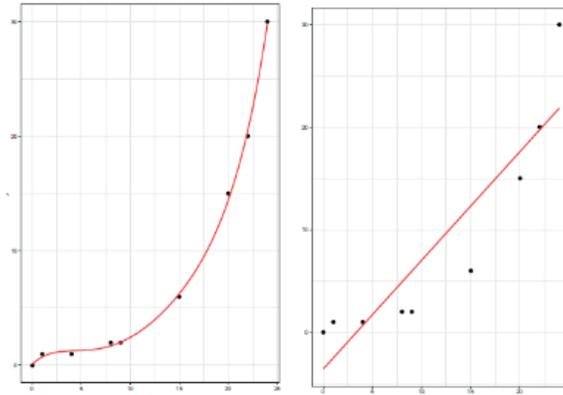
Si bien existen muchos algoritmos utilizados para resolver problemas de clasificación, como las Máquinas de Soporte Vectorial (SVM), árboles de decisión, XGBoost y redes neuronales, así como para problemas de regresión, incluyendo regresión lineal, polinómica y random forests, el más empleado en la búsqueda de biomarcadores en depresión suele ser el algoritmo SVM (Calhoun et al., 2018). Este algoritmo busca encontrar un hiperplano -una línea en un plano 2d y un plano en un espacio 3d, etc.- que separe las diferentes clases de datos de manera óptima. Para hacerlo, el algoritmo intentará colocar el plano en el lugar más alejado posible de los puntos más cercanos de cada grupo, lo que se conoce como maximización del margen. De esta manera, el algoritmo puede clasificar los nuevos datos en función de su pertenencia a un lado u otro del plano (Noble, 2006)

## **2.2. Entrenamiento del modelo y overfitting**

Cuando se entrena un modelo, los parámetros del mismo se van ajustando iterativamente. Durante cada iteración, se evalúan los resultados y se vuelven a modificar los parámetros hasta alcanzar un rendimiento que se considere óptimo. La proporción de clasificaciones incorrectas respecto al total de muestras se denomina tasa de error. Existen dos tipos de errores: el que sucede durante el entrenamiento, y el que se manifiesta en la fase de prueba, conocido como error de generalización. Es habitual que durante la fase de entrenamiento los clasificadores alcancen un rendimiento muy alto, a veces cercano al 100% de precisión. Sin embargo, cuando esto sucede es probable que haya aprendido a identificar patrones específicos de los ejemplos de entrenamiento, en lugar de haber encontrado propiedades generales aplicables a nuevos casos. Este fenómeno se denomina sobreajuste u overfitting, y el caso opuesto underfitting (Zhou, 2021).

En los estudios que utilizan técnicas de MRI, se suele recopilar un gran número de características (en el orden de decenas de miles de vóxeles) en comparación a un bajo número de instancias, que corresponden a las imágenes de los sujetos estudiados. Esta diferencia puede llevar a que el modelo utilizado se ajuste demasiado bien a los datos de entrenamiento,

ya que al existir muchas variables, el modelo dispone de mucha “flexibilidad” para encontrar patrones en los datos que probablemente sean irrelevantes (Pereira et al., 2008).



**Figura 2.** Representación gráfica de overfitting y underfitting (Font, 2019)

Existen procedimientos que ayudan a mitigar el riesgo de sobreajuste. Por un lado, las técnicas de selección de características ayudan a identificar aquellas que sean más relevantes de un conjunto de datos, desestimando las que sean irrelevantes o producto del ruido. Una estrategia común es la selección basada en Regiones de Interés (ROI), que consiste en seleccionar vóxeles localizados en regiones del cerebro que tengan particular relevancia en relación con la condición que se está estudiando. Por otro lado, también se puede aplicar la reducción de dimensionalidad. Esta técnica implica elegir un subconjunto de las características originales que representen la esencia de los datos. Sin embargo, como estas técnicas implican un entrenamiento no supervisado, puede verse afectado el rendimiento al no tener en cuenta las etiquetas de clase (Pereira et al., 2008).

### **2.3. Evaluación del modelo**

La evaluación del modelo permite determinar cuán bien el algoritmo generaliza a nuevos datos. La precisión depende en gran medida del tamaño del conjunto de pruebas: cuanto menor sea el número de ejemplos, mayor será la variabilidad en las métricas, lo que reduce su confiabilidad. A continuación se describen diversas métricas para evaluar problemas de categorización, que son particularmente relevantes en la aplicación de modelos para diferenciar diagnósticos de depresión, así como también procedimientos de validación cruzada, que se utilizan para evaluar la capacidad de generalización de un modelo mientras se lo entrena.

### 2.3.1 Métricas de evaluación para problemas de clasificación

La matriz de confusión es una herramienta que proporciona una visión detallada del rendimiento del modelo al clasificar los datos en cada categoría. Se organiza en una tabla que muestra los conteos de verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos. Los verdaderos positivos representan las instancias que el modelo ha clasificado correctamente como positivos, mientras que los falsos positivos indican las instancias que han sido incorrectamente clasificados como positivos. A su vez, los verdaderos negativos representan las instancias que el modelo ha clasificado correctamente como negativos, mientras que los falsos negativos indican las instancias que han sido incorrectamente clasificados como negativos. La matriz de confusión permite calcular varias métricas importantes:

- **Accuracy (exactitud):** La proporción de instancias correctamente clasificadas sobre el total de instancias.
- **Precisión:** La proporción de verdaderos positivos sobre el total de instancias clasificadas como positivas. Es decir, la tasa de verdaderos positivos (TPR), también llamado valor predictivo positivo
- **Sensibilidad (Recall):** La proporción de verdaderos positivos sobre el total de instancias que realmente son positivas.
- **Especificidad:** La proporción de verdaderos negativos sobre el total de instancias que realmente son negativas. Es decir, la tasa de verdaderos negativos, también llamado valor predictivo negativo.
- **F1 Score:** La media entre precisión y sensibilidad, proporcionando una métrica que equilibra ambos aspectos.

	<b><i>Predicción positiva</i></b>	<b><i>Predicción Negativa</i></b>
<b><i>Valor real positivo</i></b>	<i>Verdadero positivo (TP)</i>	<i>Falso negativo (FN)</i>
<b><i>Valor real negativo</i></b>	<i>Falso positivo (FP)</i>	<i>Verdadero negativo (TN)</i>

*Tabla 1. Matriz de confusión. Elaboración propia*

Por otra parte, la Curva ROC (Receiver Operating Characteristic) es un gráfico que representa la relación entre la Tasa de Verdaderos Positivos (TPR) y la Tasa de Falsos

Positivos (FPR, que es igual a 1- Especificidad) en función de diferentes umbrales de clasificación. Este umbral se define como la probabilidad a partir de la cuál un evento se clasifica como positivo. Por ejemplo, se puede establecer que una probabilidad mayor a 0.5 sea definido como un caso positivo. Sin embargo, si se aumenta el umbral, el modelo será más estricto y es probable que clasifique menos casos como positivos, disminuyendo a su vez la tasa de falsos positivos. A través de este ajuste, se puede encontrar un equilibrio que pueda detectar la mayor cantidad posibles de TP minimizando las clasificaciones erróneas (del Valle, 2017). De esta métrica se extrae el Área Bajo la Curva (AUC), que permite medir el rendimiento de un modelo considerando todas las combinaciones posibles de TPR y FPR. Un índice AUC más cercano a 1 representará un modelo más preciso, mientras que un valor de 0,5 representará un rendimiento similar al azar.

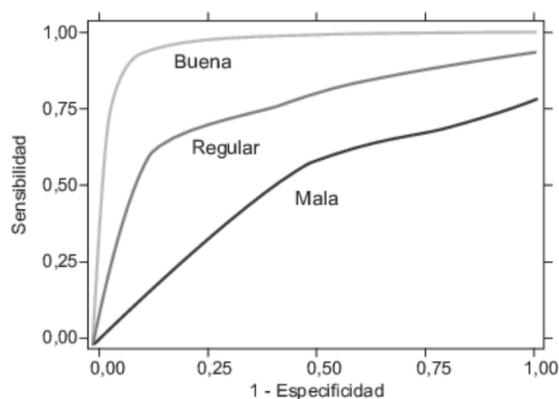


Figura 3. Diferentes modelos representados del Área Bajo la Curva. Burgos (2010)

### 2.3.2. Validación Cruzada

La validación cruzada es una técnica que consiste en dividir el conjunto de datos en varios subconjuntos, asegurando que mantengan la proporción original de cada categoría específica. Este método permite entrenar el modelo en una parte de los datos y evaluar su rendimiento en otra. En cada intento de validación cruzada, se utilizan todos los subconjuntos excepto uno para entrenar el modelo, mientras que el subconjunto restante se utiliza como prueba del modelo. Este proceso se repite tantas veces como subconjuntos haya, para luego promediar los resultados de todas las pruebas. Este procedimiento es especialmente útil cuando no se dispongan de suficientes datos de entrenamiento y no se quieran desperdiciar datos utilizándolos solamente como datos de prueba (Zhou, 2021)

### **3. Identificación de biomarcadores utilizando aprendizaje automático en MRI**

Durante la década de los 90 y principios de los 2000, el estudio del cerebro utilizando técnicas de fMRI se centraba en responder dos preguntas claves: ¿cuánta activación ocurre en cada vóxel? y ¿en qué regiones se produce dicha activación?. Para este fin, el enfoque común consistía en medir la activación promedio de pequeños subconjuntos de vóxeles bajo dos condiciones A y B, para cuantificar la diferencia de activación en ambas, un valor conocido como Contrast Value (CV). Posteriormente, este procedimiento se repetía en varios sujetos y se realizaba una prueba T para evaluar si las medias de los CV mostraban diferencias significativas. De esta manera, los estudios podrían determinar qué niveles de activación presentaban los vóxeles ante un determinado estímulo y cuáles eran las áreas del cerebro que más se activaban. Este tipo de análisis, enfocado en la activación promedio de regiones específicas se conoce como análisis univariado. (Norman et al., 2006; Saxe, 2017).

A pesar de los avances que este paradigma representó para el campo, presenta desventajas conceptuales y técnicas relevantes. En primer lugar, el enfoque localizacionista no permite representar la complejidad de las interacciones neurales que ocurren en forma distribuida en el cerebro, limitándose a estudiar patrones locales de activación ante un estímulo específico. Además, al analizar los niveles de activación de los vóxeles a partir de promedios de pequeños subconjuntos, se pierde información valiosa sobre vóxeles individuales que podrían ser de importancia para la comprensión de la actividad cerebral.

Con el avance de las técnicas computacionales se ha comenzado a utilizar algoritmos de clasificación para analizar la existencia de patrones de actividad que puedan ocurrir en múltiples vóxeles. Este enfoque, conocido como análisis de patrones multi-vóxel (MVPA), permite examinar las relaciones entre los distintos niveles de activación en vóxeles de diferentes regiones, en lugar de limitarse a medir activaciones localizadas. De este modo, la utilización de MVPA ha resultado importante en la búsqueda de patrones en el funcionamiento neural que puedan predecir patologías que se caracterizan por tener múltiples patrones complejos (Hahn et al., 2011; Formisano et al., 2008; Davis et al., 2014).

Una de las principales ventajas de MVPA tiene que ver con su mayor capacidad de detección. El método convencional intenta encontrar vóxeles que muestren significancia estadística y además promedia los vóxeles espacialmente. En este sentido, los vóxeles con una señal de respuesta débil a un estímulo aún pueden contener información relevante que no se registra, y al promediar los valores de los vóxeles se difumina información particular. En cambio, el enfoque MVPA puede interpretarse como un “código combinatorio”, utilizando técnicas para extraer patrones a partir de múltiples vóxeles, aún cuando éstos considerados

individualmente puedan no tener una respuesta significativa a la condición estudiada (Norman, 2006).

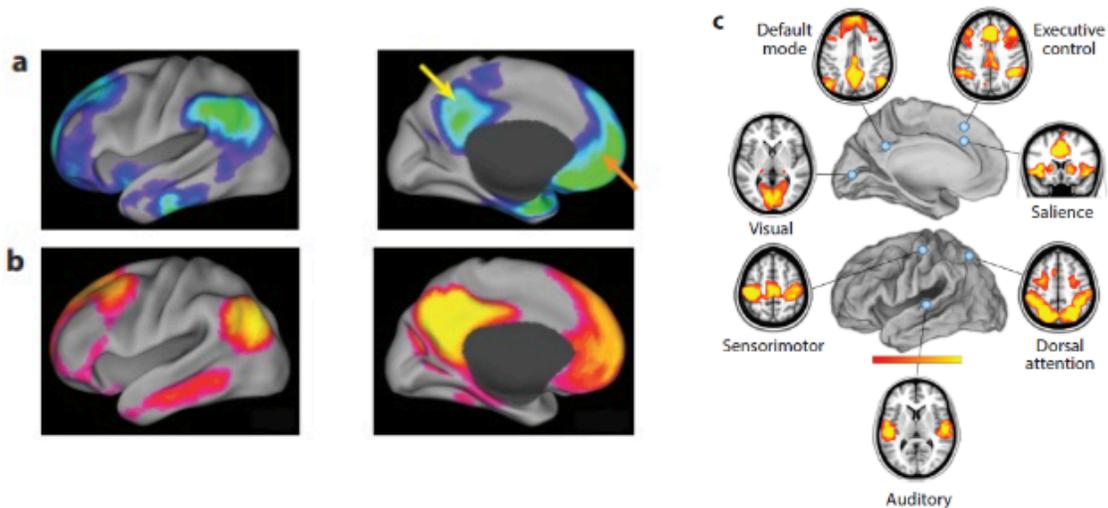
A continuación, se abordarán los hallazgos y desafíos asociados con diversas técnicas de MRI en la identificación de biomarcadores neurales. Se hará énfasis en investigaciones que emplean rs-fMRI para estudiar patrones de conectividad funcional en estado de reposo, así como en estudios que utilizan fMRI asociados a la realización de algún tipo de tarea. Además, se analizarán investigaciones que exploran patrones en la morfología cerebral mediante sMRI, junto a hallazgos relacionados con la sustancia blanca a través de técnicas de dMRI. Por último, se revisarán artículos que abordan los hallazgos y desafíos en la búsqueda de modelos que sean capaces de predecir la respuesta al tratamiento de la depresión.

### **3.1. Biomarcadores de depresión en resting-state MRI**

#### **3.1.1. Resting state networks (RSN)**

Cuando una persona está despierta pero no enfocada en una tarea que demande atención o algún tipo de acción dirigida, existen patrones de activación cerebral conocidos como redes en estado de reposo (RSN) (Raichle et al., 2001). Se han reconocido múltiples redes, incluyendo la red auditiva, la red atencional, la red de control, la red visual, la red sensoriomotora y la Default Mode Network (DMN). Para identificarlas, se utilizan distintas técnicas tales como identificar la correlación de la actividad neural de una región de interés con el resto de los vóxeles del cerebro (Seed Based Correlation), analizar las diferencias de activación entre un vóxel y sus vecinos (ReHO), así como el análisis de patrones de actividad mediante técnicas como el Análisis de Componentes Independientes (ICA) (Dutta et al., 2014).

La DMN se destaca particularmente en relación a los trastornos depresivos. Esta red, que disminuye su activación al someterse el individuo a alguna tarea cognitiva específica, la aumenta en los momentos en que no tiene una tarea en particular, como al “soñar despierto” o al realizar pensamientos autorreflexivos. Aquellos casos en que la conectividad está anormalmente aumentada, podría estar vinculado a los procesos de rumia típicos de la depresión, en los que los individuos tienden a estar más ausentes o ensimismados en sus propios pensamientos negativos (Gradín, 2020). Las áreas asociadas a esta red comprende a grandes rasgos la corteza prefrontal ventromedial (VMPFC), la corteza prefrontal dorsomedial (DMPFC), la corteza cingulada posterior (PCC) y el precúneo adyacente así como el córtex parietal lateral (Raichle, 2015)



**Figura 4.** (a) Visualización de DMN en relación a la disminución de actividad durante la realización de tareas, (b) conectividad funcional en estado de reposo y (c) distintas redes de activación en reposo. Elaborado a partir de imágenes extraídas de Raichle (2015)

### 3.1.2. Estudios que utilizan aprendizaje automático en rs-fMRI

Chen et al. (2023) realizaron un metaanálisis que reúne 31 estudios que utilizan técnicas de aprendizaje automático en rs-fMRI para identificar pacientes con depresión en comparación con controles sanos, con el objetivo de evaluar su rendimiento. Para dichos fines se promedió la sensibilidad (0.80), especificidad (0.79) y AUC (0.86), mostrando resultados que ofrecen un alto rendimiento para el diagnóstico de la depresión.

En la totalidad de los estudios participaron 2699 participantes, pero sólo cuatro estudios utilizaron una muestra mayor a 100. En estos casos las métricas de evaluación mostraron una performance significativamente inferior con una sensibilidad de 0.71 y una especificidad de 0.72. Esto podría explicarse por el hecho de que los estudios con muestras más grandes tienden a tener una mayor variabilidad en los datos, lo que dificulta la identificación de patrones, mientras que muestras con pocos casos y muchas características tienden a tener sesgos importantes (Simon, 2003).

Por otra parte, el algoritmo SVM (n=16) es el más utilizado para realizar los entrenamientos, aunque en algunos estudios también se emplea el algoritmo XGBOOST, debido a su idoneidad para manejar grandes bases de datos con múltiples variables (Espinosa-Zuñiga, 2020). Es importante mencionar que aquellos estudios que utilizan muestras más grandes tienden a combinar diferentes algoritmos para maximizar el rendimiento, lo cual

ha demostrado que resulta más efectivo que utilizar tan sólo uno en el caso de la depresión (Yan et al., 2020).

Se utilizaron distintas medidas para cuantificar la depresión, como la escala de depresión de Hamilton (HDRS) (n=17), el inventario de depresión de Beck (=5) o el cuestionario sobre la salud del paciente (PHQ) (n=1), mientras que otros estudios no especifican. Los resultados de HDRS pueden ser clasificados en tres niveles de gravedad: de 18 a 22 (n=5), de 22 a 24 (n=4) o mayor a 24 (n = 5); siendo estos leves, moderados o severos respectivamente. En este sentido, el rendimiento de los modelos resultó considerablemente más preciso cuanto mayor era el nivel de gravedad (Sensibilidad: leve=0.52, moderado=0.86, severo=0.89 ; especificidad: leve= 0.62, moderado=0.78, severo=0.82). La mayoría de los métodos de selección de características incluyeron el uso de redes de conectividad funcional (n=25), teoría de grafos y Reho para identificar patrones relevantes de actividad cerebral, mientras que distintos tipos de validación cruzada como five-fold, ten-fold y leave-one-out fueron utilizados para evaluar el rendimiento de los modelos de aprendizaje.

Los autores señalan que si bien el metaanálisis muestra una evidencia de altos rendimientos predictivos de los modelos, la existencia de una alta heterogeneidad en los resultados puede estar incididos por múltiples factores, como el tamaño de las muestras, las diferentes estrategias de validación, los niveles de severidad de la patología, el tipo de equipamiento utilizado, las diferentes escalas de depresión utilizadas y los distintos tipos de selección de características.

## **3.2. Identificación de biomarcadores durante ejecución de tareas en fMRI**

### **3.2.1. Estudio con reconocimiento de estímulos faciales tristes**

Los trastornos depresivos están asociados a sesgos cognitivos ante estímulos que tienen una carga emocional negativa, y en particular a aquellas que están vinculadas con relaciones interpersonales (Beck, 1979; Fu, 2004). En esta línea, Fu et al (2008) realizaron un estudio en el que se examinó 19 pacientes no medicados con depresión y a 19 voluntarios en un grupo de control, con el objetivo de reconocer los patrones de actividad cerebral durante una tarea de reconocimiento de distintos tipos de estímulos faciales tristes (neutros, de mediana y de alta intensidad). Para ello, se utilizaron técnicas de aprendizaje automático (SVM) y se utilizó PCA para reducir el tamaño de los datos de entrenamiento.

Los resultados del análisis de los patrones de toda la actividad cerebral, mostraron una sensibilidad del 74% para clasificar correctamente a aquellos pacientes con depresión, y una

especificidad del 63% para clasificar correctamente a los sujetos del grupo de control en las tareas de reconocimiento de caras tristes de alta intensidad. Por el contrario, en los niveles más bajos de intensidad de expresiones faciales, la exactitud resultó reducida y no significativa.

Si bien la clasificación se basó en el conjunto de la actividad cerebral, también se realizaron análisis de regiones de interés (ROI) en áreas donde se esperaba una contribución más fuerte en relación al procesamiento de las expresiones faciales tristes. En este sentido, se encontró que las regiones con mayor incidencia incluyen el cíngulo anterior, la amígdala, la corteza temporal lateral y áreas relacionadas al procesamiento visual. Además, se observó una superposición en las áreas que se utilizan tanto para distinguir a los pacientes con depresión como al grupo control, por lo que el uso de técnicas MVPA en lugar de enfoques univariados ha contribuido a captar las diferencias sutiles que pueden ser muy difíciles de captar con métodos tradicionales.

### **3.2.2. Estudio en aversión a la pérdida**

A partir de estudios en animales focalizados en la función serotoninérgica y su relación con la depresión (Deakin y Graeff, 1991; Deakin 2013) se postuló que la actividad cerebral en pacientes con MDD podría estar asociada tanto con una sobreactivación vinculada a la amígdala, así como a una hipoactivación vinculada al hipocampo. La amígdala está relacionada a la memoria emocional, condicionando la respuesta tanto a los estímulos que generan miedo como a aquellos que resultan placenteros, mientras que el hipocampo está vinculado a los aspectos cognitivos de la depresión, en particular a los sentimientos de culpa, de desesperanza y de falta de autoestima (Zandio et al., 2002).

En este sentido, Johnston et. al. (2015) realizaron un estudio con 20 pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor de alta resistencia al tratamiento y 20 controles sanos en una tarea de toma de decisiones basadas en recompensas y pérdidas, con el objetivo de comparar los patrones de actividad cerebral con los hallazgos realizados por Deakin y Graeff. Durante la tarea los participantes tenían que elegir entre pares de imágenes abstractas neutras asociadas a diferentes resultados -ganar, perder y sin cambio-, y se estudió particularmente la actividad cerebral durante los eventos de pérdida, ya que estos se consideran aversivos, a diferencia de los eventos positivos de evitación de la pérdida que podrían estar más relacionados con situaciones de recompensa (Rolls, 1999).

Se emplearon técnicas de aprendizaje automático (SVM) para clasificar la presencia de depresión utilizando tanto las imágenes derivadas de los eventos de pérdida como de los de ganancia. A partir de la información extraída de los eventos de pérdida se pudo predecir con

mayor precisión el diagnóstico de depresión, con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 100%, en comparación a los eventos de ganancia que lograron una sensibilidad del 79% y una especificidad del 89%.

En consonancia con los estudios de Deakin y Graeff, el estudio también halló que durante los eventos de pérdida, la amígdala mostró una sobreactivación en pacientes con MDD en comparación a los pacientes sanos, así como una desactivación mayor en el núcleo accumbens, que es un área involucrada en los mecanismos de recompensa y que tiene un papel importante en la regulación del humor (Zandio et al., 2002). Por otra parte, se encontró que el hipocampo presentó una mayor activación en pacientes con MDD debido a la incapacidad para reducir su activación durante los eventos de pérdida, estando además la magnitud de este fenómeno correlacionada con la severidad de la depresión.

### **3.3. Identificación de biomarcadores a partir de sMRI**

Las técnicas de resonancia magnética estructural (sMRI) han sido utilizadas no sólo para intentar distinguir entre pacientes con depresión y personas sanas (Mwangi et al., 2012a), sino también para estudiar otros aspectos relacionados con la depresión. Por ejemplo, Hong et al. (2020) llevaron a cabo un estudio para identificar el riesgo de suicidio en adolescentes, mientras que Foland-Ross et al. (2015) asociaron el grosor cortical con la probabilidad de desarrollar MDD en jóvenes. Por su parte, Fung et al. (2015) y Rubin-Falcone et al. (2017) emplearon clasificadores para distinguir entre pacientes con trastorno bipolar y MDD. Además, Liu et al. (2012) trabajaron en el desarrollo de un clasificador para predecir la respuesta al tratamiento terapéutico, y Sankar et al. (2012) utilizaron muestras multiétnicas para validar la aplicabilidad de las predicciones en diferentes grupos poblacionales. Por otro lado, Mwangi et al. (2012b) investigaron la posibilidad de predecir la severidad del trastorno depresivo, y Redlich et al. (2014) exploraron la posibilidad de distinguir entre depresión unipolar y bipolar. A continuación se desarrollan brevemente algunos de los estudios referidos.

#### **3.3.1. Utilización de características volumétricas para predecir MDD**

Distintos estudios han asociado la depresión con alteraciones en varias regiones del cerebro, tales como el lóbulo frontal, el hipocampo, el lóbulo temporal, el tálamo, el cuerpo estriado y la amígdala (Zhang et al., 2018). Sin embargo, estos hallazgos no han sido de aplicación para predecir este trastorno a nivel individual. En este contexto, Kipli et al. (2013) realizaron una investigación en la que se combinaron varias características volumétricas del

cerebro utilizando aprendizaje automático, para identificar atributos relevantes que permitan detectar pacientes con depresión de sujetos sanos.

Para ello, se emplearon datos de sMRI de 115 individuos -27 con depresión y 88 sanos- para estudiar 44 atributos volumétricos del cerebro, entre los cuales se incluyeron el volumen total del cerebro, la materia gris, la materia blanca y el hipocampo. Mediante un proceso de selección de características se identificaron los atributos más discriminativos y se entrenaron modelos utilizando distintos algoritmos de aprendizaje automático. El uso de SVM integrado con otro algoritmo -“Expectation-Maximization”- fue el que obtuvo el rendimiento más alto con un 85.23% de exactitud para predecir pacientes con depresión. Además, el estudio revela que los atributos más frecuentes presentes en los modelos que logran una exactitud mayor al 75% pertenecen al hemisferio izquierdo, destacando allí el volumen de materia gris y volumen del líquido cefalorraquídeo.

### **3.3.2. Identificación de riesgo de suicidio en adolescentes con MDD**

Hong et al. (2020) realizaron un estudio en el que aplicaron algoritmos de aprendizaje automático para predecir el riesgo de suicidio a nivel individual entre adolescentes y jóvenes adultos con trastorno depresivo mayor. El estudio obtuvo una muestra de 66 participantes de entre 14 y 25 años de edad, divididos en 42 individuos que habían intentado suicidarse y 25 con ideaciones suicidas pero sin intentos previos. Se utilizaron imágenes de resonancia magnética estructural (sMRI) para el análisis.

Para realizar el modelo de clasificación se utilizó SVM complementado por un algoritmo llamado Recursive Feature Elimination, con el objetivo de distinguir entre quienes habían intentado suicidarse y quienes solo tenían ideaciones suicidas. Los resultados mostraron que el modelo fue capaz de diferenciar estos dos grupos con una exactitud del 78,59%, una sensibilidad del 73,17% y una especificidad del 84%. Además, la curva ROC arrojó un área bajo la curva (AUC) de 0.80, lo que indica un buen rendimiento.

En total se analizaron 142 características, que incluían variables como el volumen de diversas regiones cerebrales, la edad, el sexo, la puntuación en la escala HAMD, el volumen intracraneano, entre otros. Entre las características más influyentes para la clasificación se destacaron los grosores de la corteza orbitofrontal lateral izquierda y derecha. Esta región está estrechamente relacionada con procesos emocionales, especialmente en situaciones en dónde no se obtiene la recompensa deseada, por lo que una conectividad anormalmente aumentada puede estar relacionado con una tendencia hacia la depresión (Rolls et al., 2020)

### **3.3.3. Grosor cortical para predecir la aparición de MDD en la adolescencia**

Foland-Ross et. al. (2015) realizaron un estudio utilizando sMRI para predecir el inicio de un episodio depresivo en adolescentes, con el objetivo de poder generar un modelo capaz de identificar en forma temprana a individuos con riesgo de desarrollar depresión. El estudio consistió en realizar un seguimiento durante 5 años a 33 adolescentes del sexo femenino, de entre 10 y 15 años, que nunca habían tenido un episodio depresivo. Tras culminar el seguimiento, se etiquetaron dos grupos: aquellas que habían desarrollado un episodio depresivo diagnosticable (n=18) y aquellas que no lo hicieron (n=15).

Para maximizar el rendimiento del clasificador seleccionado (SVM), se seleccionaron regiones de interés para utilizar aquellas características que fueran más relevantes en función del propósito de la investigación. En este sentido, se utilizaron promedios del grosor cortical de un subconjunto de áreas cerebrales previamente descritas en modelos neuroanatómicos relacionados con la emoción y la depresión (Grotegerd et al., 2013). Estas regiones incluyen prácticamente la totalidad del lóbulo frontal y algunas partes del lóbulo temporal.

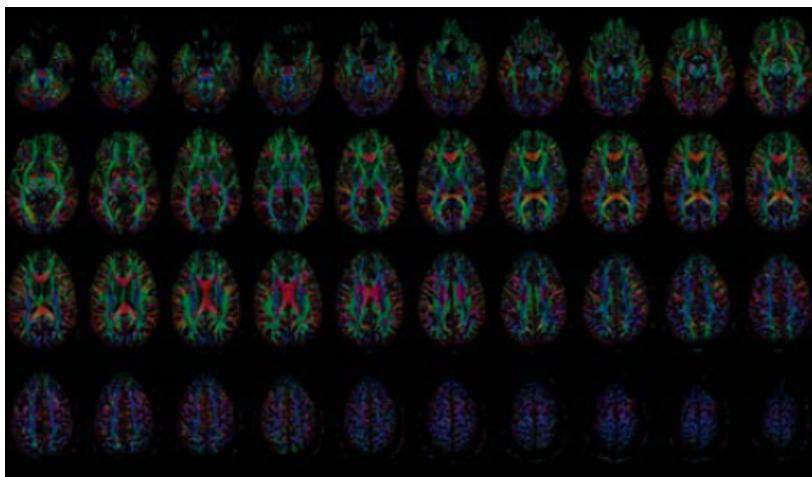
El modelo alcanzó una exactitud del 70%, con una sensibilidad del 69% y una especificidad del 70%, utilizando distintos subconjuntos de datos validados mediante técnicas de validación cruzada. Al analizar las características que más contribuyeron con la predicción, se halló que el córtex orbitofrontal medial derecho, el córtex precentral derecho, el córtex cingulado anterior izquierdo y el córtex insular bilateral fueron los que más influyeron en la clasificación. En particular, el grosor de la materia gris en el córtex orbitofrontal medial derecho mostró el mayor peso en la clasificación, lo que llevó a los investigadores a realizar un análisis estadístico de esta región. Se determinó que el grosor promedio era menor en los casos que desarrollaron depresión - 2,45 mm- en comparación con quienes no lo hicieron -2,64 mm-.

A modo de conclusión, el estudio resalta la necesidad de llevar adelante futuras investigaciones que procuren dilucidar los mecanismos a través de los cuales las anomalías estructurales en la materia gris puedan incidir en el riesgo de desarrollar trastornos depresivos. Además, se indica que es importante realizar trabajos con muestras más amplias para aumentar la confiabilidad de los resultados.

### **3.4. Biomarcadores a partir de imagenología por tensor de difusión (DTI)**

En las últimas dos décadas se empezó a investigar, utilizando técnicas de aprendizaje automático, como las alteraciones en la conectividad de las redes neurales puede estar relacionado con patologías tales como MDD. Para ello, la tractografía es un método que se

utiliza a partir de DTI para inferir la conectividad estructural a partir de las orientaciones de las fibras nerviosas. El modelo resultante, conocido como tractograma, representa los tractos de fibras del cerebro representado en tres dimensiones y se colorean en función de su direccionalidad. Uno de los principales desafíos en esta área es poder cuantificar y comparar los resultados tanto dentro de un mismo sujeto como entre sujetos distintos (Shamir y Assaf, 2024).



**Figura 5.** Visualización de DTI en cerebro completo, con la materia blanca coloreada según distintas orientaciones de difusión. Extraído de Kubicki y Shenton (2009).

En este sentido, se han hecho múltiples estudios que utilizan diferentes técnicas de análisis de redes complejas para estudiar la conectividad cerebral en búsqueda de patrones o anomalías, que puedan explicar diferentes cuestiones relativas al trastorno depresivo mayor. Fang et. al. (2012), Sacchet et. al. (2015) y Schnyer et.al. (2017) realizaron diferentes investigaciones en búsqueda de alteraciones de conectividad en redes anatómicas de todo el cerebro, utilizando técnicas de aprendizaje automático y diferentes métricas de análisis de conectividad, para poder diferenciar pacientes con depresión de pacientes sanos.

Por otra parte, también se utilizó DTI para predecir la respuesta al tratamiento con antidepresivos utilizando ROI específicas (Korgaonkar et al., 2014), así como para distinguir MDD de trastorno bipolar (Deng et al. 2017). Por otra parte, también se estudiaron biomarcadores para distinguir trastornos depresivos en individuos con deterioro cognitivo leve (Yang et al., 2023). En línea con los resultados de estudios que utilizan algún tipo de técnica de MRI, los resultados de los modelos muestran rendimientos altos en su capacidad predictiva, aunque el tamaño de las muestras no superan los 100 individuos a excepción del estudio de

Korgaonkar (n=104). A continuación se desarrollan sintéticamente los estudios que utilizaron modelos para distinguir pacientes con depresión de individuos sanos.

### **3.4.1. Estudios que utilizan DTI para diferenciar pacientes con depresión y sanos**

Fang et al. (2012) llevaron adelante una investigación para detectar alteraciones en la conectividad de las redes anatómicas de todo el cerebro en individuos con MDD, con el objetivo de detectar biomarcadores que permitan diferenciar pacientes con depresión de individuos sanos. Para ello se utilizaron técnicas de dMRI con 22 adultos que presentaban un primer episodio de MDD y 26 controles sanos. A partir de la utilización de un clasificador SVM junto a un algoritmo denominado Local Linear Embedding (LLE), el modelo alcanzó una “accuracy” del 91.7% (pacientes con depresión = 86,4% ; control = 96,2 %). Las conexiones más discriminativas resultaron estar aumentadas en los pacientes con depresión, localizándose principalmente en la red córtico-límbica, especialmente en la red límbico-frontal, en línea con lo que sugieren modelos neuroanatómicos del estado de ánimo (Drevets et al., 2008).

Por su parte, Sacchet et al. (2015) realizaron un estudio con 32 participantes (14 diagnosticados con MDD y 18 individuos sanos), en el que utilizaron teoría de grafos para estudiar las propiedades de las redes de fibras blancas. A partir de este enfoque, los investigadores construyen un grafo que representa el cerebro, utilizando como “nodos” a distintas regiones cerebrales. Las conexiones entre ellas, representadas como “aristas”, reflejan la conectividad estructural que poseen estas fibras. Luego, se realizó un análisis de centralidad del grafo para conocer el nivel de conexión de cada región del cerebro y mediante el uso de SVM, se construyó un modelo para diferenciar los pacientes con una sensibilidad del 71,43% y una especificidad del 72,22%. Además, a partir de análisis de grafo localizados en diferentes nodos, se pudo establecer que el cíngulo anterior rostral izquierdo, la corteza parietal inferior derecha y el pars orbitalis derecho presentaron anomalías en pacientes con depresión en relación a individuos sanos.

### **3.5. Estudios para predecir resultados al tratamiento terapéutico**

Uno de los aspectos más importantes en la práctica clínica tiene que ver con la posibilidad de elaborar estrategias terapéuticas precisas, ya sea a partir de intervenciones farmacológicas, psicoterapéuticas o de neuromodulación. Lee et al. (2018) señalan que aquellos pacientes que remiten sus síntomas al primer tratamiento con antidepresivos muestran reducciones en relación a la discapacidad laboral, mientras que aquellos que requieren seis o

más intentos de tratamiento exhiben déficits funcionales. Además, Trivedi et al. (2006) señalan que la selección del tratamiento suele estar asociado a largos procesos de ensayo y error para encontrar la estrategia más efectiva, por lo que hallar biomarcadores neurales que puedan contribuir a la selección del tratamiento más adecuado representaría un importante progreso para el trabajo clínico.

En este sentido, Lee et al. (2018) realizaron un metaanálisis sobre la aplicación de algoritmos de aprendizaje automático para predecir los resultados de distintos tratamientos terapéuticos en pacientes con trastornos depresivos. Esta revisión incluye una amplia variedad de predictores, que abarcan desde factores demográficos, historial clínico, escalas de síntomas y factores genéticos, así como diversos estudios que utilizan técnicas de MRI como insumo para generar modelos predictivos. Los autores concluyen que aquellos modelos que integran varios tipos de datos alcanzaron un rendimiento mucho mayor (exactitud = 93%) que aquellos que utilizan un solo tipo de datos (exactitud = 82%). A continuación se describen investigaciones que utilizan distintos procedimientos de MRI para proponer modelos predictivos a partir de diferentes tratamientos terapéuticos.

### **3.5.1. Estudios realizados a partir de Terapia Electroconvulsiva**

La terapia electroconvulsiva (ECT) ha mostrado tener eficacia en el tratamiento de la depresión severa, aunque aún no se han encontrado biomarcadores que puedan predecir con precisión la respuesta a este tipo de tratamiento. En este sentido, Redlich et al. (2016) estudia a partir de sMRI si existen características estructurales del cerebro que puedan predecir qué pacientes podrían resultar idóneos para este tipo de tratamiento. Para ello, esta investigación incluyó dos grupos de pacientes con depresión: uno que recibió ECT y antidepresivos (n = 24) y otro que sólo recibió antidepresivos (n = 23), así como un tercer grupo de control sano (n = 21) contra el que se compararon ambos. Los participantes se evaluaron dos veces con sMRI en un intervalo de seis semanas, antes y después del tratamiento. Se utilizó SVM para clasificar aquellos individuos que respondieron positivamente al tratamiento con ECT de los que no, con una exactitud del 78,3%. El estudio resalta que un leve deterioro estructural en el área del Giro cingulado, previo al inicio del tratamiento está vinculado a la región con la mayor contribución a la clasificación, así como también se halló un incremento considerable en el volumen del hipocampo posterior a la intervención, sólo en aquellos pacientes que fueron tratados con ECT.

Por su parte, Van Waarde et al. (2014) utilizaron rs-fMRI para identificar patrones en redes neurales en reposo que puedan utilizarse como biomarcadores para predecir la respuesta a la terapia electroconvulsiva en pacientes con depresión severa y/o resistentes al

tratamiento. El estudio incluyó la obtención de imágenes a partir de fMRI en 45 pacientes y la realización de un tratamiento completo con ECT. Mediante el uso de un clasificador SVM para distinguir aquellos que respondieron al tratamiento de los que no, se halló que dos redes neurales en reposo resultaron significativas para la clasificación. Específicamente, una red centrada en el córtex prefrontal dorsomedial obtuvo una sensibilidad de 84% y una especificidad del 85%, mientras que una segunda red, centrada en el córtex cingulado anterior mostró una sensibilidad del 80% y una especificidad del 75%. Además, se halló que el área que más influencia tuvo para distinguir a los pacientes respondedores de los no respondedores al tratamiento fue el córtex cingulado y los córtex orbitofrontal y medial.

### **3.5.2. Estudios realizados a partir de tratamiento con medicación antidepresiva**

Menos del 50% de los pacientes sometidos a tratamientos terapéuticos con medicación antidepresiva responden positivamente o remiten sus síntomas en el primer tratamiento, representando un costo económico y una incidencia negativa directa sobre la salud del paciente (Garthlener et al., 2012). En este sentido, se han realizado múltiples estudios para encontrar biomarcadores que puedan predecir la eficacia del tratamiento con antidepresivos.

Korgaonkar et al. (2015) realizaron un estudio con 157 participantes utilizando sMRI y dMRI para registrar medidas volumétricas y de conectividad previo a completar un tratamiento de 8 semanas con diferentes medicaciones antidepresivas (Scitalopram, Sertralina o Venlafaxina-ER). La remisión fue evaluada con HRS, y alcanzó un 35%. Utilizando un algoritmo de clasificación basado en árboles de decisión, se identificó que un volumen del lóbulo frontal medio izquierdo menor a 14,8 ml y un volumen del giro angular derecho superior a 6,3 ml, podrían representar biomarcadores asociados a una alta posibilidad de no remisión.

En la misma línea, Liu et al. (2012) llevaron adelante un estudio con 52 participantes, de los cuales 35 recibieron tratamiento con antidepresivos tricíclicos -imipramina- y 17 eran controles sanos. Entre los pacientes con depresión, 18 fueron clasificados como resistentes al tratamiento y 17 respondieron a la medicación. Utilizando una técnica modificada de MVPA junto a una técnica de reducción de características (PCA) en imágenes sMRI obtenidas previo al inicio del tratamiento, los resultados mostraron que tanto la sustancia gris como la sustancia blanca de las regiones frontales, temporales, parietales y occipitales, así como estructuras del cerebelo, obtuvieron un muy buen nivel de clasificación. En particular, la exactitud de GM y WM para clasificar correctamente entre pacientes con depresión resistente al tratamiento y aquellos que respondieron fue del 82,9%

### **3.5.3. Estudio realizado a partir de tratamiento con terapia cognitivo conductual**

Con la finalidad de hallar marcadores neurobiológicos que puedan predecir la respuesta al tratamiento con terapia cognitivo conductual (CBT), Costafreda et al. (2009) investigaron los patrones neurales que ocurren al procesar expresiones faciales tristes. Para este fin participaron 16 pacientes sin medicar y bajo un episodio agudo de depresión en un tratamiento con terapia CBT de 16 sesiones. Previamente, realizaron una tarea mediante fMRI que incluía el reconocimiento de expresiones faciales de tristeza de intensidad baja (neutra), media y alta. Al finalizar el tratamiento, se determinó que 9 pacientes remitieron su estado depresivo utilizando la escala de depresión de Hamilton.

Para analizar los patrones de actividad que se recolectaron mediante fMRI previo al inicio del tratamiento, se aplicaron técnicas de reducción de dimensionalidad (PCA) y un clasificador SVM. Los resultados del modelo indicaron que la predicción de la remisión de la depresión fue significativa en los niveles de baja y alta intensidad de expresiones de tristeza, ambos con una sensibilidad de 71% y una especificidad de 86%, mientras que el análisis de los patrones de expresiones de tristeza de mediana intensidad no reportaron valores significativos. El estudio destaca el córtex cingulado anterior como una de las regiones que mayormente contribuye a la predicción de la remisión en los modelos utilizados.

## 4. Discusión

Si bien los estudios para predecir aspectos relacionados a la depresión utilizando técnicas de aprendizaje automático en MRI han mostrado resultados a priori prometedores, no se ha registrado aún algún tipo de aplicación de uso clínico. Este límite podría estar relacionado con la falacia de la inferencia inversa. Aunque la inferencia directa permite identificar regiones cerebrales que puedan estar asociadas a determinadas condiciones experimentales, realizar el proceso inverso conlleva el problema de que dicha actividad cerebral puede estar influenciada por otros factores, tales como otras enfermedades, el historial del paciente, o factores relacionados con la extracción de las imágenes, como la potencia del scanner, la resolución de las imágenes o el procesamiento de los datos. Por ello, parece altamente improbable poder identificar un desorden psiquiátrico solamente a partir de biomarcadores particulares (Zhuo et al., 2019).

Una de las mayores dificultades en este campo de estudio está relacionada con el tamaño de las muestras. En particular, los estudios que utilizan MRI generan un tipo de datos muy susceptible al overfitting, ya que existen dificultades para realizar investigaciones con grandes números de pacientes, a la vez que cada estudio presenta una dimensionalidad muy alta de características. Para mitigar esta situación, la comunidad científica está haciendo esfuerzos para generar repositorios que aumenten la cantidad de muestras disponibles, aunque sigue persistiendo la falta de uniformidad en relación a la adquisición y el procesamiento de los parámetros, lo que puede introducir un sesgo adicional a los datos (Gao et al., 2018).

En relación a lo anterior, Flint et al. (2021) realizaron un estudio que analiza la subestimación sistemática del rendimiento de técnicas de aprendizaje automático aplicado a investigaciones de MRI en depresión. Los autores destacan que, aunque se esperaría que muestras más grandes produzcan mejores resultados, los estudios que así lo hacen presentan un rendimiento consistentemente más débil que aquellos que realizan estudios con muestras más pequeñas, lo que sugiere que la heterogeneidad de los datos conlleva una mayor dificultad para realizar predicciones generalizables. Por el contrario, los estudios con muestras pequeñas tienden al sobreajuste, encontrando diferencias que no son reproducibles cuando se generaliza en grupos más grandes. En línea con esta problemática, Gallo et al. (2023) realizaron un estudio de conectividad funcional en pacientes con MDD utilizando dos conjuntos de datos grandes provenientes de diferentes repositorios (N=2338 y N=1039). Los resultados mostraron una exactitud del 61% para diferenciar pacientes con MDD de pacientes sanos, lo que muestra un rendimiento muy limitado para posibles aplicaciones clínicas.

No obstante, las diferentes investigaciones en el área han permitido avanzar en relación a la exploración de biomarcadores relevantes asociados a trastornos depresivos. En particular, múltiples estudios referidos anteriormente señalan la corteza cingulada anterior como una región relevante en la localización de biomarcadores (Fu et al., 2008; Foland-Ross et al., 2015; Sacchet et al., 2015; Redlich et al., 2015; Van Waarde et al., 2014; Costafreda et al., 2009), así como también el córtex orbitofrontal (Hong et al., 2020; Foland-Ross et al., 2015; Van Waarde et al., 2014) y áreas como la amígdala y el hipocampo (Johnston et al., 2015; Redlich et al., 2015). Es especialmente significativo el hecho de que se encuentren patrones significativos en regiones cerebrales que están estrechamente relacionados con el campo de la emoción, la depresión y los mecanismos de recompensa, lo que refuerza los hallazgos con investigaciones previas en el área.

Es importante destacar que las investigaciones realizadas en este ámbito no solamente han procurado encontrar biomarcadores que puedan distinguir entre pacientes con depresión y pacientes sanos. Otros enfoques han permitido también explorar la posibilidad de predecir el riesgo de suicidio en adolescentes con depresión, anticipar el comienzo de un evento depresivo, diferenciar el trastorno depresivo de otras alteraciones psiquiátricas, así como prever la respuesta de los pacientes al tratamiento terapéutico, ya sea con fármacos, psicoterapia o el uso de neuromoduladores.

#### **4.1. Direcciones futuras**

Uno de los desafíos inmediatos en este campo está relacionado con la importancia de establecer mecanismos que permitan la recopilación de muestras más grandes, estandarizadas y de acceso abierto. En este sentido, han surgido diversos proyectos que están creando distintos repositorios en forma colaborativa (PGC, ENIGMA, UK Biobank) y que cuentan con grupos de trabajo abocados específicamente al área de MDD a partir de MRI, así como también a la integración de otros tipos de datos, como aquellos relacionados a la genética. En el caso de ENIGMA, ya se han recopilado más de 5000 escaneos cerebrales a pacientes con depresión y 9000 a grupo de control sanos (Chen et al., 2023).

En perspectiva, las limitaciones actuales en esta área podrían estar relacionadas tanto por restricciones relativas al hardware como con la necesidad de innovaciones técnicas. De manera análoga, la revolución que impulsó la inteligencia artificial en su momento requirió condiciones específicas, como el aumento en la capacidad del procesamiento de datos, así como también el uso de técnicas innovadoras, como por ejemplo el Transformer en el caso de los modelos de lenguaje (Makridakis, 2017; Mastrogiorgio, 2024).

Actualmente la gran mayoría de los estudios involucran escáneres con una potencia de entre 1.5T y 3.0T. Sin embargo, en los últimos años ha crecido en forma progresiva el uso de escáneres de mayor campo magnético, que involucran potencias a partir de los 7.0T., lo que podría aumentar radicalmente la resolución de las imágenes y por consiguiente la capacidad para extraer información potencialmente más precisa (Cattarinussi et al., 2021).

Por otra parte, se continúa avanzando en enfoques innovadores para optimizar el procesamiento de imágenes provenientes de MRI. FastMRI es un proyecto colaborativo liderado por Facebook AI Research, que explora el modo de acelerar la adquisición de imágenes para reducir la lentitud del proceso y sus elevados costes que esto implica. Para ello utiliza técnicas de aprendizaje automático que permiten reconstruir las imágenes en forma precisa a partir de una menor cantidad de datos (Zbontar et al., 2019). Asimismo, se siguen desarrollando métodos para mejorar el tratamiento de grandes muestras que contengan una alta heterogeneidad. A modo de ejemplo, Billot et al. (2023) presentaron SynthSeg+, una herramienta basada en inteligencia artificial que divide la corteza cerebral en áreas, estima el volumen intracraneal y detecta segmentos defectuosos, mejorando el rendimiento en el procesamiento de las imágenes.

En conclusión, el uso de aprendizaje automático para el estudio de la depresión a partir de imágenes de MRI ofrece un enfoque prometedor para profundizar en las causas neurobiológicas que subyacen a la patología, así como para aportar herramientas que complementen la práctica clínica en un futuro. Aunque el progreso en este campo parece incipiente, el desarrollo de nuevas tecnologías, la innovación en el campo del aprendizaje automático y la integración de estrategias multimodales para comprender el fenómeno, pueden contribuir de manera significativa tanto al campo del conocimiento científico como a la práctica clínica.

## Referencias

- American Psychiatric Association (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5a. ed.). Editorial Médica Panamericana.
- Armoni, J.L., Trejo-Martinez, D., Hernández, D. (2012). Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. Revista Neuropsicología Latinoamericana, 4 (2), 36-50 <https://doi.org/10.5579/rnl.2012.010>
- Billot, B., Magdamo, C., Cheng, Y., Arnold, S., Das, S., Iglesias, J. Robust machine learning segmentation for large-scale analysis of heterogeneous clinical brain MRI datasets. PNAS, 120 (9). <https://doi.org/10.1073/pnas.2216399120>
- Burgos, M., Manterola, C. (2010). Cómo interpretar un artículo sobre pruebas diagnósticas. Revista Chilena de Cirugía, 62 (3), 301-308 <https://doi.org/10.4067/S0718-40262010000300018>
- Cattarinussi, G., Delvecchio, G., Maggioni, E., Bressi, C., Brambilla, P. (2021). Ultra-high field imaging in Major Depressive Disorder: a review of structural and functional studies. Journal of Affective Disorders, 290, 65-73. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.056>
- Costafreda, S., Khanna, A., Mourao-Miranda, J., Fu, C. (2009). Neural correlates of sad faces predict clinical remission to cognitive behavioral therapy in depression. Neuroreport 20, 637-641 <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283294159>
- Davis, T., LaRocque, K.F., Mumford, J., Norman, K.A., Wagner, A.D., Poldrack, R.A. (2014) What Do Differences Between Multi-voxel and Univariate Analysis Mean? How Subject, Voxel, and Trial-level Variance Impact fMRI Analysis. Neuroimage, 97, 271-283. [doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.037](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.037)
- Deakin, J. (2013). The origins of 5-HT and mechanisms of defence by Deakin and Graeff: A personal perspective. Journal of Psychopharmacology, 27(12), 1084-1089 <https://doi.org/10.1177/0269881113503508>

- Deaking, JF., Graeff, F (1991). 5-HT and mechanisms of defence. *Journal Psychopharmacology*, 5, 305. <https://doi.org/10.1177/026988119100500414>
- Deng, F., Wang, Y., Huang, H., Niu, M., Zhong, S., Zhao, L., Qui, Z., Wu, X., Sun, Y., Niu, C., He, Y., Huang, L., Huang, R. (2017). Abnormal segments of right uncinate fasciculus and left anterior thalamic radiation in major and bipolar depression. *PNP*, 9220. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.09.006>
- Drevets, W., Price, J., Furey, M. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implication for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure & Function*, 213, 93-118. <https://10.1007/s00429-008-0189-x>
- Dutta, A., McKie, S., Deakin, J.F.W. (2014). Resting state networks in major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pscychresns.2014.10.003>
- Espinosa-Zuñiga, J. (2020). Aplicación de algoritmos Random Forest y XGBoost en una base de solicitudes de tarjetas de crédito. *Ingeniería, investigación y tecnología*, 21(3), 00002, <https://doi.org/10.22201/ifi.25940732e.2020.21.3.022>
- Fang, P., Zeng, L., Shen, H., Wang, L., Li, B., Liu, L., Hu, D. (2012) Increased Cortical-Limbic Anatomical Network Connectivity in Major Depression Revealed by Diffusion Tensor Imaging. *PLoS ONE* 7 (9), e45972. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045972>
- Fernández, S. (2022). Métodos de regresión y clasificación basados en árboles. Universidad de Valladolid. Escuela de Ingenierías industriales. <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/53822/TFG-I-2181.pdf?sequence=1>
- Flint, C., Cearns, M., Opel, N., Redlich, R., Mehler, D., Emden, D., Winter, N., Leenings, R., Elckhoff, S., Kircher, T., Krug, A., Nenadic, I., Arolt, V., Clark, S., Baune, B., Jian, X., Dannlowski, U., Hahn, T. (2021). Systematic misestimation of machine learning performance in neuroimaging studies of depression, 46, 1510-1517. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01020-7>

- Foland-Ross, L., Sacchet, M., Prasad, G., Gilbert, B., Thompson, P., Gotlib, I. (2015). Cortical thickness predicts the first onset of major depression in adolescence. *Int. J. Devl Neuroscience* 46, 125-131. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2015.07.007>
- Font, X. (2019). Técnicas de clasificación, supervised learning. Universitat Oberta de Catalunya. [https://openaccess.uoc.edu/bitstream/10609/147174/9/AnaliticaDeDatos\\_Modulo4\\_TecnicasDeClasificacionSupervisedLearning.pdf](https://openaccess.uoc.edu/bitstream/10609/147174/9/AnaliticaDeDatos_Modulo4_TecnicasDeClasificacionSupervisedLearning.pdf)
- Formisano, E., De Martino, F., Valente, G. (2008). Multivariate analysis of fMRI time series: classification and regression of brain responses using machine learning. *ScienceDirect. Magnetic Resonance Imaging*, 921-934. [doi.org/10.1016/j.mri.2008.01.052](https://doi.org/10.1016/j.mri.2008.01.052)
- Fu, C., Mourao-Miranda, J., Costafreda, S.G., Khanna, A., Marquand, A.F., Williams, S.C.R., Brammer, M.J. (2008). Pattern Classification of Sad Facial Processing: Toward the Development of Neurobiological Markers in Depression. *Biol Psychiatry*, 63, 656-662. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.08.020>
- Fu, C., Williams, S., Cleare, A., Brammer, M., Walsh, N., Kim, J., Andrew, C., Merlo Pich, E., Williams, P., Reed, L., Mitterschiffthaler, M., Suckling, J., Bullmore, E. (2004). Attenuation of the Neural Response to Sad Faces in Major Depression by Antidepressant Treatment. *Arch Gen Psychiatry*; 61, 877-889. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.9.877>
- Fung, G., Deng, Y., Zhao, Q., Li, Z., Qu, M., Li, K., Zeng, Y., Jin, Z., Ma, Y., Yu, Xi., Wang, Z., Shum, D., Chan, R., (2015). Distinguishing bipolar and major depressive disorders by structural morphometry: a pilot study. *BMC Psychiatry*; 15, 298. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0685-5>
- Gallo, S., El-Gazzar, A., Zhutovsky, P., Thomas, R., Javaheripour, N., Li, M., Bartova, L., Bathula, D., Dannlowski, U., Davey, C., Frodl, T., Gotlib, I., Grimm, S., Grotegerd, D., Hahn, T., Hamilton, P., Harrison, B., Jansen, A., Kircher, T., et al. (2023). Functional

- connectivity signatures of major depressive disorder: machine learning analysis of two multicenter neuroimaging studies. *Molecular Psychiatry*, 28, 3013-3022.  
<https://doi.org/10.1038/s41380-023-01977-5>
- Gao, S., Calhoun, V.D., Sui, J. (2018). Machine learning in major depression: From classification to treatment outcome prediction. *CNS Neuroscience & Therapeutics*.  
<https://doi.org/10.1111/cns.13048>
- Gartlehner, G., Thaler, K., Hill, S., Hansen, R. (2012). How should Primary Care Doctors Select Which Antidepressants to Administer. *Current Psychiatry Reports* 14:360-369.  
<https://doi.org/10.1007/s11920-012-0283-x>
- Gradin, V., [Facultad de Ingeniería, UDELAR]., (2020). Coloquios de Física: Física más neurociencia para investigación en salud mental.  
<https://www.youtube.com/watch?v=FJ01C3qLBV8>
- Grotegerd, D., Suslow, T., Bauer, J., Ohrmann, P., Arolt, V., Stuhrmann, A., Heindel, W., Kugel, H., Dannlowski, U. (2013). Discriminating unipolar and bipolar depression by means of fMRI and pattern classification: a pilot study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 263: 119-131. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0329-4>
- Hahn, T., Marquand, A., Ehlis, A., Dresler, T., Kittel-Schneider, S., Jarczok, T., Lesch, K., Jakob, P., Mourao-Miranda, J., Brammer, M., Fallgatter, A. (2011). Integrating Neurobiological Markers of Depression. *Archives of General Psychiatry*, 68(4), 361-368.  
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.178>
- Hong, S., Liu, Y., Cao, B., Cao, J., Ai, M., Chen, J., Greenshaw, A., Kuang, L. (2020). Identification of suicidality in adolescent major depressive disorder patients using sMRI: A machine learning approach. *Journal of Affective Disorders*, 280, 72-76.  
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.10.077>

- Jiang, J., Zhao, Y., Hu, X., Du, M., Chen, Z., Wu, M., Li, K., Zhu, H., Kumar, P., Gong, Q. (2017). Microstructural brain abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of diffusion tensor imaging. *Journal Psychiatry Neuroscience*, 42 (3). <https://doi.org/10.1503/jpn.150341>
- Johnston, B., Tolomeo, S., Gradin, V., Christmas, D., Matthews, K., Stelle, J. (2015). Failure of hippocampal deactivation during loss events in treatment-resistant depression. *Brain*, 138(9), 2766-2776. <https://doi.org/10.1093/brain/awv177>
- Kim, Y. (2021). Major Depressive Disorder: Rethinking and Understanding Recent Discoveries. *Advances in Experimental Medicine And Biology*, 1305. <https://doi.org/10.1007/978-981-33-6044-0>
- Kipli, K., Kouzani, A., Hamid, I. (2013). Investigating machine learning techniques for detection of depression using structural MRI volumetric features. *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, 3(5) <https://doi.org/10.7763/IJBBB.2013.V3.252>
- Korgaonkar, M., Rekshan, W., Gordon, E., Rush, A., Williams, L., Blasey, C., Grieve, S. (2015). Magnetic Resonance Imaging Measures of Brain Structure to Predict Antidepressant Treatment Outcome in Major Depressive Disorder. *Ebiomedicine* 2, 37-45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2014.12.002>
- Korgaonkar, M., Williams, L., Song, Y., Usherwood, T., Grieve, S. (2014). Diffusion tensor imaging predictors of treatment outcomes in major depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 1-8. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.140376>
- Kubicki, M., Shenton, M. (2009). Diffusion Tensor Imaging and Its Application to Schizophrenia and Related Disorders. *From Quantitative Measurement to In Vivo Neuroanatomy*, 251-270. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374709-9.00012-2>
- Lai, C. (2019). Promising Neuroimaging Biomarkers in Depression. *Psychiatry Investigation*, 16(9), 662-670. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.07.25.2>

- Lee, Y., Ragguett, R., Mansur, R., Boutilier, J., Rosenblat, J., Trevizol, A., Brietzke, E., Lin, K., Pan, Z., Subramaniapillai, M., Chan, T., Fus, D., Park, C., Musial, N., Zuckerman, H., Chen, V., Ho, R., Rong, C., McIntyre, R. (2018). Applications of machine learning algorithms to predict therapeutic outcome in depression: a meta-analysis and systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 241(1), 519-532. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.08.073>
- Lemm, S., Blankertz, B., Dickhaus, T., Muller, K. (2010). Introduction to machine learning for brain imaging. *Neuroimage*, 56, 387-399. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.004>
- Liu, F., Guo, W., Yu, D., Gao, Q., Gao, K., Xue, Z., Du, H., Zhang, J., Tan, C., Liu, Z., Zhao, J., Chen, H. (2012). Classification of Different Therapeutic Responses of Major Depressive Disorder with Multivariate Pattern Analysis Method Based on Structural MR Scans. *PLoS ONE*, 7(7), e40968. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040968>
- Logothetis, N.K. (2008). What can we do and what we cannot do with fMRI. *Nature*; Vol 453. <https://doi.org/10.1038/nature06976>
- Ma, Y. (2014). Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: A systematic meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 1-9. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.24>
- Makridakis, S. (2017). The forthcoming Artificial Intelligence (AI) revolution: Its impact on society and firms. *Futures*, 90, 46-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.futures.2017.03.006>
- Mastrogiorgio, M. (2024). AI in innovation research: An overview of transformers. *IE Business School*. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4947595>
- MRI Master (2023). MRI Resolution and Image Quality. <https://mrimaster.com/index-4/>
- Mwangi, B., Ebmeier, K., Matthews, K., Steele, J. (2012a) Multi-centre diagnostic classification of individual structural neuroimaging scans from patients with major depressive disorder. *Brain*, 135, 1508-1521. <https://doi.org/10.1093/brain/aws084>

- Mwangi, B., Matthews, K., Steele, J. (2012b). Prediction of Illness Severity in Patients With Major Depression Using Structural MR Brain Scans. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 35, 64-71. <https://doi.org/10.1002/jmri.22806>
- National Institute of Health, (2022). Magnetic Resonance Imaging (MRI). <https://www.nibib.nih.gov/science-education/science-topics/magnetic-resonance-imaging-mri>
- National Institute of Mental Health (2024) Depression. NIMH Publication No.24-MH-8079
- Noble, W. (2006). What is a Support Vector Machine?. *Nature Biotechnology*, 24(12). <https://doi.org/10.1038/nbt1206-1565>
- Norman, K., Polyn, S., Detre, G., Haxby, J. (2006). Beyond mind-reading: multi-voxel pattern analysis of fMRI data. *TRENDS in Cognitive Sciences*, 10(9). <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.07.005>
- Passamonti, L., Riccelli, R., Indovina, I., Duggento, A., Terracciano, A., Toschi, N. (2019). Time-resolved connectome of the five-factor model of personality. *Scientific Reports*, 9, 15066 <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51469-2>
- Pereira, F., Mitchell, T., Botvinick, M. (2008). Machine learning classifiers and fMRI: A tutorial overview. *Neuroimage*, 45, 199-209. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.11.007>
- Raichle, M. (2015). The Brain's Default Mode Network. *Annu. Rev. Neuroscience*, 38, 433-47. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Raichle, M., MacLeod, A., Snyder, A., Powers, W., Gusnard, D., Shulman, G. (2001). A default mode of brain function. *PNAS*, 98(2). <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Redlich, R., Almeida, J., Grotegerd, D., Opel, N., Kugel, H., Heindel, W., Arolt, V., Phillips, M., Dannlowski, U. (2014). Brain Morphometric Biomarkers Distinguishing Unipolar and Bipolar Depression: A Voxel-Based Morphometry-Pattern Classification Approach. *JAMA Psychiatry*, 71(11), 1222-1230.

- Redlich, R., Opel, N., Grotegerd, D., Dohm, K., Zaremba, D., Bürger, C., Münker, S., Mühlmann, L., Wahl, P., Heindel, W., Arolt, V., Alferink, J., Zwanzger, Z., Zavorotny, M., Kugel, H., Dannlowski, U. (2016). Prediction of Individual Response to Electroconvulsive Therapy via Machine Learning on Structural Magnetic Resonance Imaging Data. *JAMA Psychiatry*, 73(6), 557-564 <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0316>.
- Rolls, E. (1999). The Brain and Emotion. *Trends in Cognitive Science*, 3(7), 281-282. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(99\)01317-0](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(99)01317-0)
- Rolls, E., Cheng, W., Feng, J. (2020). The orbitofrontal cortex: reward, emotion and depression. *Brain Communications*, 16(2), 2. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa196>
- Rubin-Falcone, H., Zanderigo, F., Thapa-Chhetry, B., Lan, M., Miller, J., Sublette, M., Oquendo, M., Hellerstein, D., McGrath, P., Stewart, J., Mann, J. (2018). Pattern recognition of magnetic resonance imaging-based gray matter volume measurements classifies bipolar disorder and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 227, 498-505
- Ruiz, T., Silva, I., Miranda, E. (2001). Clinical and psychometric diagnosis of depression in general medical patients. *Revista médica de Chile*, 129(6), 627-633. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872001000600005>
- Russell, S., Norvig, P. (2004). *Inteligencia Artificial: un enfoque moderno*. Pearson Educación.
- Sacchet, M., Prasad, G., Foland-Ross, L., Thompson, P., Gotlib, I. (2015). Support vector machine classification of major depressive disorder using diffusion-weighted neuroimaging and graph theory. *Front Psychiatry*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00021>
- Sandoval, L. (2018). Algoritmos de aprendizaje automático para análisis y predicción de datos. *Revista Tecnológica*, 11.
- Sankar, A., Zhang, T., Gaonkar, B., Doshi, J., Erus, G., Costafreda, S., Marangell, L., Davatzikos, C., Fu, C. (2016). Diagnostic potential of structural neuroimaging for

- depression from a multi-ethnic community sample. *BJPsych Open*, 2, 247-254.  
<https://doi.org/10.1192/bjpo.bp.115.002493>
- Saxe, R., [MITCBMM]. (2017). fMRI Bootcamp.  
<https://www.youtube.com/playlist?list=PLftEipFLLFQMoHpWsyu6i0VAdQFsGtoP>
- Schnyer, D., Clasen, P., Gonzalez, C., Beevers, C. (2017). Evaluating the diagnostic utility of applying a machine learning algorithm to diffusion tensor MRI measures in individuals with major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 264, 1-9.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.psychresns.2017.03.003>
- Shamir, I., Assaf, Y. (2024). Tutorial: a guide to diffusion MRI and structural connectomics. *Nature Protocols*. <https://doi.org/10.1038/s41596-024-01052-5>
- Simon, R. (2003). Supervised analysis when the number of candidate features (p) greatly exceeds the number of cases (n). *ACM SIGKDD Explorations Newsletter*., 5(4)  
<https://doi.org/10.1145/980972.980978>
- Symms, M., Jäger, H., Schmierer, K., Yousry, T: (2004). A review of structural magnetic resonance neuroimaging. *Journal Neural Neurosurgery Psychiatry*, 75, 1235-1244.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.032714>
- Taylor, W., Hsu, E., Krishnan, R., MacFall, J. Diffusion Tensor Imaging: Background, Potential, and Utility in Psychiatric Research. *Biol Psychiatry*, 55, 201-207.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.07.001>
- Trivedi, M., Rush, A., Wisniewski, S., Nierenberg, A., Warden, D., Ritz, L., Norquist, G., Howland, R., Lebowitz, B., McGrath, P., Shores-Wilson, K., Biggs, M., Balasubramani, G., Fava, M. (2006). Evaluation of Outcomes With Citalopram for Depression Using Measurement-Based Care in STAR\*D: Implications for Clinical Practice. *AM J Psychiatry*, 163(1), 28-40. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28>
- Tyler, K., York, G., Steinberg, D., Okun, M., Steinbach, M., Satran, R., Fine, E., Manteghi, T., Bleck, T., Swanson, J., Mishra, S., Meador, K., Clifford, D., Toole, J., Melson, L. (2003).

- PART 2: History of 20th Century Neurology: Decade by Decade. *Ann Neurol*, 4, 27-45.  
<https://doi.org/10.1002/ana.1346>
- Valenzuela, G. (2022). Aprendizaje Supervisado: Métodos, Propiedades y Aplicaciones. Tesis de Grado, Universidad de Málaga.  
[https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/25147/TFG\\_Aprendizaje\\_Supervisado\\_GVG.pdf?sequence=4](https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/25147/TFG_Aprendizaje_Supervisado_GVG.pdf?sequence=4)
- del Valle, A. (2017). Curvas ROC (Receiver-Operating-Characteristic) y sus aplicaciones. Trabajo final de grado, Universidad de Sevilla.  
<https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/63201/Valle%20Benavides%20Ana%20Roc%20C3%ADo%20del%20TFG.pdf>
- Van Horn, J., Toga, A. (2014). Human Neuroimaging as a “Big Data” Science. *Brain Imaging and Behavior*, 8(2): 323-331. <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9255-y>
- Van Waarde, J., Scholte, H., Van Oudheusden, L., Verwey, B., Denys, D., Van Wingen, G. (2014). A functional MRI marker may predict the outcome of electroconvulsive therapy in severe and treatment-resistant depression. *Molecular Psychiatry*, 1-6.  
<https://doi.org/10.1038/mp.2014.78>
- Veer, I., Beckmann, C., Van Tol, M., Ferrarini, L., Milles, J., Veltman, D., Aleman, A., Van Buchem, M., Van derWee, N., Rombouts, S. (2010). Whole brain resting-state analysis reveals decreased functional connectivity in major depression. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 4, 41.
- Volti, S., Sierra, A. (2022). Diagnóstico del Trastorno Depresivo Mayor (MDD) utilizando imágenes de resonancias magnéticas funcionales (fMRI) y aprendizaje automático. Tesis de grado, Universidad de la República (Uruguay).  
<https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/bitstream/20.500.12008/35868/1/VS22.pdf>

- World Health Organization (2017). Depression and Other Common Mental Disorders. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1>
- Yan, B., Xu, X., Liu, M., Zheng, K., Liu, J., Li, J., Wei, L., Zhang, B., Liu, H., Li, B. (2020). Quantitative Identification of Major Depression Based on Resting-State Dynamic Functional Connectivity: A Machine Learning Approach. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 191. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00191>
- Yang, T., Hou, H., Wei, F., Guo, Z., Zhang, J., Ding, Y., Liu, X. (2023). Structural connectivity alterations in mild cognitive impairment patients with depression symptoms: a DTI-based connectome analysis. *Research Square*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3322736/v1>
- Yeung, F., Moore, C. Signal-to-noise ratio (MRI). *Radiopaedia*. <https://doi.org/10.53347/rID-14045>
- Zandio, M., Ferrín, M., Cuesta, M. (2002). Neurobiología de la depresión. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 25(3). <https://doi.org/10.23938/ASSN.0841>
- Zbontar, J., Knoll, F., Sriram, A., Murrell, T., Huang, Z., Muckley, M., Defazio, A., Stern, R., Johnson, P., Bruno, M., Parente, M., Geras, K., Katsnelson, J., Chandarana, H., Zhang, Z., Drozdal, M., Romero, A., Rabbat, M., Vincent, P. et al. (2019). fastMRI: An Open Dataset and Benchmarks for Accelerated MRI. <https://doi.org/10.48550/arXiv.1811.08839>
- Zeng, L., Shen, H., Liu, L., Hu, D. (2013). Unsupervised Classification of Major Depression Using Functional Connectivity MRI. *Human Brain Mapping*, 35, 1630-1641 <https://doi.org/10.1002/hbm.22278>
- Zhang, F., Peng, W., Sweeney, J., Jia, Z., Gong, Q. (2018). Brain structure alterations in depression: Psychoradiological evidence. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 24(11) <https://doi.org/10.1111/cns.12835>

- Zhiyun, J., Wang, Y., Huan, X., Kuang, W., Wu, Q., Lui, S., Sweeney, J., Gong, Q. (2013). Impaired frontothalamic circuitry in suicidal patients with depression revealed by diffusion tensor imaging at 3.0 T. *J Psychiatry Neuroscience*, 39(3), 170-7. <https://doi.org/10.1503/jpn.130023>
- Zhou, Z. (2021). *Machine Learning*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1007/978-981-15-1967-3>
- Zhuo, C., Li, G., Lin, X., Jian, D., Xu, Y., Tian, H., Wang, W., Song, X. (2019). The rise and fall of MRI studies in major depressive disorder. *Translational Psychiatry*, 9:3, 35. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0680-6>