



Dirección General de Bibliotecas
Disponibles en formato electrónico e impreso.
Código de mi trabajo: 100000000

Nombre: Hilda Rivera Mendoza

14-07-03

H. Rivera

11262
38

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE
ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**RELACIÓN ENTRE COLESTEROL Y RECEPTORES 5-HT₂ EN
PLAQUETAS DE PACIENTES CON DIVERSOS GRADOS DE
DEPRESIÓN**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS**

P R E S E N T A

HILDA LOURDES RIVERA MENDOZA

Tutor Dr. En Ciencias Médicas Juan Garduño Espinosa¹

Cotutor Dr. En Ciencias Biomédicas Rafael Villalobos Molina²

Colaborador Psiquiatra, Dr. Rafael Quezada Ortega³

Lugares donde se desarrolló el estudio

1. Unidad de Investigación Médica en Salud, del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
2. Centro de investigación de estudios avanzados (Cinvestav) del Instituto Politécnico Nacional (IPN), Coapa, México D.F.
3. Hospital Psiquiátrico "Dr. Guillermo Dávila García" IMSS
4. Unidad Metabólica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza" del IMSS, México DF



2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**Con agradecimiento por su infinita paciencia
e invaluable docencia a mis tutores**

Dr. Juan Garduño Espinosa

y

Dr. Rafael Villalobos Molina

**Así como a los colaboradores
Dr. Martín Rafael Quezada Ortega**

Y

A! jurado de examen de grado

**Presidente Dr. Rolando Efraín Hernández Muñoz
Secretario Dr. Héctor Alejandro Ortega Soto
Vocal Dr. Juan Garduño Espinosa
Suplente Dra. María Del Carmen Martínez González
Suplente Dr. Gabriel Manjares Gutiérrez**

**Con profundo cariño para mis hijos
Gerardo y Rafael.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

- 1. Título, colaboradores y lugares donde se llevó a cabo el estudio.**
- 2. Agradecimientos.**
- 3. Resumen**
- 4. Abstract**
- 5. Antecedentes**
- 6. Justificación**
- 7. Objetivos.**
- 8. Planteamiento del problema**
- 9. Hipótesis.**
- 10. Material y métodos.**
- 11. Descripción operacional de las variables.**
- 12. Resultados.**
- 13. Discusión.**
- 14. Conclusiones.**
- 15. Bibliografía.**
- 16. Anexos.**

**TESIS CON
FALLA DE CUBIEN**

RESÚMEN

RELACIÓN ENTRE COLESTEROL Y RECEPTORES 5-HT₂ EN PLAQUETAS DE PACIENTES CON DEPRESIÓN MAYOR

Introducción: Se ha informado que los tratamientos hipocolesterolemiantes se asocian con un incremento en muertes violentas y que niveles \leq de 184 mg/dL de colesterol sanguíneo (CS), pueden asociarse con depresión por cambios en la respuesta serotoninérgica. Sin embargo no existen estudios publicados, que informen un posible mecanismo de asociación.

Objetivos: Se evaluó si la concentración de CS tiene relación con la concentración de colesterol en membranas (CM), así como con el número (Bmax) y afinidad (Kd) de receptores 5-HT₂ en plaquetas. Se utilizó el modelo plaquetario por ser el más aceptado por razones éticas, para investigación en sujetos vivos, pues el número y funcionalidad de receptores 5-HT₂ en SNC correlaciona bien. Estos receptores son los más se involucran en la fisiopatología de la depresión.

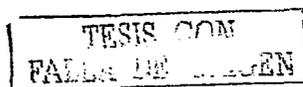
Material y métodos: Durante 1998 se incluyeron 137 individuos físicamente sanos, que no hubiesen tomado fármacos, tabaco o alcohol 15 días previos al estudio, 81 fueron controles, 29 padecían depresión mayor, 9 depresión moderada y 17 depresión leve, según la clasificación que obtuvieron con la escala de depresión de Hamilton y Calderón Narváez. A todos se les determinó CS y se correlacionó con el grado de depresión. Además a 7 sujetos con depresión mayor y a 9 no deprimidos se les midió la Bmax y la Kd de 5-HT₂ en plaquetas, mediante la técnica de saturación de receptores con ketanserina tritjada, antagonista 5-HT₂ para determinar la saturación específica y serotonina para determinar saturación no específica. También se midió el CM.

Análisis Estadístico: Se utilizó la prueba *t* de Student y correlación de Pearson.

Resultados: La depresión predominó en la 5ª década de la vida, en el sexo femenino, en los individuos desempleados, en mujeres menopáusicas y en aquellos que tenían el antecedente familiar en primer grado de intento de suicidio. En los sujetos deprimidos se observó reducción del apetito proporcional al grado de depresión, sin embargo en todos los grupos predominó la obesidad. No hubo diferencia en el medio socioeconómico, ni en los individuos con o sin pareja. El CS no tuvo diferencia en ningún grupo y estuvo en niveles promedio ya informados para la población mexicana. Tampoco hubo diferencia en la CM entre grupos ni correlación con el CS, pero sí se comprobó menor cantidad (Bmax) y menor afinidad (Kd) de los receptores a 5-HT₂ en plaquetas de los individuos con depresión mayor, comparados con los no deprimidos.

Conclusiones: El estudio demuestra participación del sistema serotoninérgico en la depresión mayor de población mexicana, pero no demuestra asociación del CS con ningún grado de depresión, ni con el CM, pero su relación con la Bmax y Kd de receptores 5-HT₂ perdida en los sujetos con depresión mayor, de acuerdo a los resultados de los sujetos no deprimidos en los que sí existe correlación.

Palabras claves: Depresión mayor, receptores 5-HT₂, colesterol, plaquetas, membranas.



Abstract

CHOLESTEROL AND 5-HT₂ PLATELETS RECEPTORS IN PATIENTS WITH MAJOR DEPRESSION

Introduction and objective. It has informed, that hypocholesterolemia (≤ 184 mg/dL), is associated with an increased number of violent deaths, perhaps because exists changes in the serotonin and depression, serotonin. But they aren't studies from Latin Americans people. So we measured in health people with and without major depression, total cholesterol (TC), platelet membrane cholesterol concentration, and number (Bmax) and affinity (Kd) of 5-HT₂ receptors platelets.

Materials and methods. In 1998, we recruited 137 health voluntaries, women and men. 81 without depression (controls), 29 had major depression, 9 moderate and 17 light depression. They were classified by Hamilton and Calderon Scale Depression. We measured TC, to correlates with depression grade. Seven patients with major depression were compared with 9 controls, in Bmax, Kd of 5-HT₂ platelets receptors and membrane cholesterol concentration.

Static's. We used Student T and Pearson correlation.

Results. Depression was more frequent in the 5th decade of life, in women, desemployed people and in menopause women, so in people who had familiar antecedent of suicide. It wasn't difference by socioeconomic level, neither if they were or not married. More depressive people experimented reduction in hunger, but all teams had obesity. TC was similar in all groups. About platelet CM it hasn't differences in the control and major depression group, but it was less number (Bmax) and less affinity (Kd) of 5-HT₂ receptors in platelets in major depression compared with control group. TC didn't correlate with CM and the correlates of CM with Bmax and Kd or 5-HT₂ in major depression.

Conclusion: This study demonstrated the participation of serotonin system in Mexican people for depression, but TC doesn't have any correlation with depression.

Clue words: major depression, serotonin receptors, platelets, cholesterol.

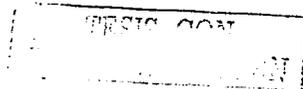
ANTECEDENTES

TRASTORNO DEPRESIVO

La depresión es un trastorno afectivo cuya prevalencia se estima entre el 15 y 20% de la población mundial y posiblemente en la mujer sea hasta de un 25%. Esta enfermedad multifactorial, se caracteriza por tristeza, baja autoestima, incremento o disminución del apetito, insomnio e ideas de muerte y suicidio en casos graves, por lo que es potencialmente incapacitante y letal (1).

Todos los seres humanos pueden deprimirse si se dan las circunstancias apropiadas. Los factores de riesgo se describen a continuación (1):

1. **Edad:** La edad promedio de inicio es en la quinta década de la vida.
2. **Sexo:** Es 2 veces más frecuente en la mujer que en el hombre.
3. **Personalidad premórbida:** Son factores de alto riesgo la personalidad obsesivo compulsiva, la histérica y la oral dependiente.
4. **Genéticos:** Existen marcadores cromosómicos para el trastorno bipolar y con respecto a la depresión mayor, ésta es 2 y hasta 10 veces más frecuente cuando existe el antecedente de depresión mayor en parientes de primer grado.
5. **Socioculturales:** La depresión es más frecuente en estratos socioeconómicos bajos, en individuos solteros o divorciados y es 10 veces más frecuente en culturas Occidentales que en las Orientales (1-2).

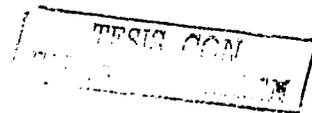


6. **Psicológicos:** Se ha demostrado que el estrés crónico produce cambios neurobiológicos y funcionales en diferentes neurotransmisores y sistemas de señales interneurales, incluso pérdida de neuronas y reducción excesiva de los contactos sinápticos que predisponen al individuo a padecer cuadros repetidos de depresión, aún sin factores estresantes (1).

Con respecto a los factores fisiopatológicos, los neuroendócrinos predominan. La dopamina puede estar disminuida en la depresión, sin embargo, los neurotransmisores más implicados en el control anímico son la noradrenalina (NA) y la serotonina (5-HT). Los receptores β adrenérgicos experimentan internalización y los α adrenérgicos activación, produciéndose un descenso en la cantidad de NA liberada (1). Estos receptores también se encuentran en neuronas serotoninérgicas y regulan la cantidad de serotonina que se libera (1). Varios estudios han demostrado reducción en los niveles de ácido 5 hidroxindolacético en líquido cefalorraquídeo (LCR) y consecuentemente externalización e incremento en la Bmax de los receptores a 5-HT₂ en el sistema nervioso central (SNC), lo cual se ha comprobado en depresión mayor, estacional y premenstrual y en sujetos con conductas agresivas y violentas (1).

Las plaquetas tienen receptores 5-HT₂ y podría ser un modelo representativo de la función de estos receptores en SNC para estudios en sujetos vivos. Al respecto se ha detectado una menor captación de 5-HT en

la plaqueta, con la consecuente elevación de los receptores 5-HT₂ plaquetarios, por lo que se han propuesto como un parámetro de riesgo para suicidio (3-8). Sin embargo, no todas las investigaciones apoyan estos resultados; por ejemplo en 1994 estudios realizados en Nueva York y Londres, no demostraron diferencia en la cantidad de los receptores 5-HT₂ en plaquetas entre sujetos deprimidos y no deprimidos y ponen en duda este parámetro como factor de riesgo para suicidio en sujetos deprimidos (9-10). En 1997 en Holanda, se llevó a cabo un estudio para medir la cantidad de receptores 5-HT_{1A} en tejido cerebral de sujetos fallecidos por suicidio, comparado con individuos que tuvieron muerte accidental y el resultado fue similar en ambos grupos (11). En 1992, Kaneko de Japón, tampoco encontró diferencia en la Bmax de 5-HT₂ plaquetarios en 17 sujetos no tratados que padecían depresión y en 26 controles sanos; pero después del tratamiento con mianserina elevó significativamente la Bmax de 5-HT₂ sugiriendo que la cantidad de receptores (Bmax) no es diferente en el sujeto deprimido y que el incremento en la Bmax es debido al tratamiento antidepresivo (12). En el caso de individuos con conductas agresivas e impulsivas, se ha descrito reducción en la cantidad de transportadores de 5-HT en plaquetas, independientemente de la depresión, argumentando que posiblemente éste puede ser otro defecto más que contribuye al mal funcionamiento del sistema serotoninérgico en la depresión y en la conducta agresiva (13).



Se han propuesto también factores nutricios. Por ejemplo se sabe que los hidratos de carbono disminuyen los síntomas ansioso-depresivos, ya que al aumentar los niveles de glucosa sanguínea, simultáneamente se utilizan los aminoácidos neutros, para la formación de glucógeno, permitiendo que la relación de aminoácidos neutros con respecto al triptofano (L-Trp) disminuya, favoreciendo en consecuencia el paso de L-Trp, precursor de serotonina al SNC (14).

Recientemente, también ha surgido interés en el efecto de los lípidos sobre el estado anímico y se ha comprobado que durante periodos de estrés y ansiedad aguda o crónica, como por ejemplo en el caso de las crisis de pánico, los niveles de CS se incrementan por efecto de un estado hiperadrenérgico (15-16). Por el contrario, algunos investigadores postulan que la concentración baja de CS se asocia a depresión, como se describe más adelante.

COLESTEROL Y DEPRESIÓN:

Se ha comprobado que la reducción de CS, ya sea por medio de la dieta o por fármacos, disminuye la mortalidad cardiovascular, pero no la mortalidad total y algunos investigadores asocian este hecho, a un incremento en muertes violentas, por accidentes, homicidios y suicidios (17-18).

Como las muertes violentas se relaciona con agresividad y depresión, se ha investigado la asociación entre CS y serotonina, pero la información

obtenida en poblaciones anglosajonas no es concluyente y no existen estudios en latinoamericanos.

En un estudio retrospectivo que incluyó a 1580 hombres entre 40 y 59 años de edad, de 2 áreas rurales del este y oeste de Finlandia, con seguimiento de 25 años desde 1959 y que tenían registros de CS cada 5 años, mostraron en un grupo que no existía asociación estadísticamente significativa entre niveles bajos de colesterol y muertes violentas, en cambio en el otro grupo, sí se demostró tal asociación, concluyendo que deben estar presentes otros factores desconocidos (19).

Muldoon (1990) publicó el resultado de un meta-análisis de 6 estudios prospectivos que evaluaron la mortalidad total y coronaria e incluyeron a 24847 hombres, con edad promedio de 45.5 años y un seguimiento promedio de 4.8 años. No se encontró asociación entre hipocolesterolemia y muerte por cáncer, pero sí por accidentes, suicidios o violencia, en los grupos que recibían tratamiento para disminuir el CS (20).

En 1996 en Francia, se analizó un grupo de 6393 hombres entre 43 y 52 años de edad, que de 1967 a 1972 tuvieron por lo menos 3 determinaciones de CS. Se evaluaron los cambios individuales del CS por regresión lineal y se registró la frecuencia de suicidios durante los siguientes 17 años después de la última determinación de CS. El estudio corroboró que tanto la concentración baja de CS y la reducción progresiva de éste, se relacionaron con una mayor frecuencia de suicidio. Los valores promedio de colesterol en sujetos suicidas fueron menores de 4.78 mmol/L (184 mg/dL), o bien

ESTADO CON
MUNICIPIO DE CAJEN

presentaban una reducción igual o mayor a 0.13 mmol/L por año (5 mg/dL/año), aun después de ajustar con otros factores como edad y consumo de alcohol (21).

En California, un grupo de 1020 de hombres blancos, mayores de 70 años, demostró que los ancianos deprimidos de acuerdo a la escala de Beck, presentaron valores menores a 4.14 mmol/L de CS, comparados con los no deprimidos (22).

En Israel, en 584 pacientes con depresión la concentración de CS fue significativamente menor, en aquellos que tenían ideas suicidas, con respecto a los no tenían ideas suicidas (23).

En Suecia los registros de CS en hombres con depresión mayor fueron más bajos que en los no deprimidos sin alteraciones en los triglicéridos, contrariamente en las mujeres los triglicéridos fueron más bajos en este grupo y no hubo diferencia en el colesterol (24)

Freedman en una investigación transversal analítica, de 3490 hombres veteranos del ejército norteamericano, a los que se les aplicó la escala multifásica de Minesota para diagnóstico de personalidad, no demostró asociación significativa de niveles bajos de CS y depresión. Los valores normales fueron de 212 mg/dL vs 213 mg/dL para los sujetos deprimidos, en cambio sí identificó concentraciones menores de CS, estadísticamente significativos con la personalidad antisocial (207 mg/dL) y en los individuos que cursaban con síndrome de ansiedad, estos valores fueron más altos (222 mg/dL). Aunque en este caso cabe mencionar que un buen

porcentaje de los individuos era alcohólico, lo que pudo haber interferido con los resultados (25).

En Nueva York se evaluaron prospectivamente los posibles cambios anímicos en un grupo de 159 hombres y 156 mujeres, con edad promedio de 37.7 años que fueron sometidos a una dieta baja en grasas y alta en carbohidratos complejos para reducir los niveles de colesterol. Todo el grupo mejoró sus síntomas depresivos y de hostilidad, concluyendo que la reducción de colesterol no es causa de depresión y reduce la morbilidad coronaria (26)

Otra investigación transversal analítica llevada a cabo en Bethesda en 3939 hombres y mujeres mayores de 71 años de edad, no demostró que los niveles menores de 4.14 mmol/L de CS se asociaran con depresión (27). Estos resultados fueron similares a otras dos investigaciones, una de ellas en ancianos australianos (28) y otra en 7309 individuos americano japoneses incluidos en el estudio de Honolulu (29).

En experimentos con monos, sometidos a una dieta baja en colesterol, menos de 160 mg/día, se observó conductas agresivas, comparadas con los que consumieron más 400 mg de colesterol al día. Después, en una segunda fase, los autores demostraron que bajo estas circunstancias, los monos con dieta baja en colesterol presentaron concentraciones menores de 5-HT en SNC (30).

En humanos, se ha referido que concentraciones menores de 5-HT plasmática se asocian con concentraciones persistentemente bajas de

colesterol, menores de 4.5 mmol/L (31-32). Otros investigadores explican esta curiosa asociación debido a que la dieta baja en colesterol, habitualmente se acompaña de menor consumo de L-Trp, lo que puede producir menor concentración de 5-HT.

Con respecto a los lípidos, se ha sugerido que la cantidad y tipo de grasas de la dieta puede modificar el contenido de lípidos en las membranas celulares y por lo tanto la fluidez y viscosidad de las mismas, afectando la respuesta de diversos sistemas enzimáticos y de receptores (2). Por ejemplo, en sinaptosomas de ratas el incremento experimental de colesterol produce un aumento en la expresión de receptores serotoninérgicos, lo contrario ocurre al disminuir la concentración de colesterol (31).

Hiblen y Norman sugieren que es más probable que el bajo consumo de ácidos grasos insaturados que acompaña a la dieta baja en colesterol, sea el factor que realmente se asocia a depresión, pues aunque el colesterol forma parte de la estructura de las membranas celulares, los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga como el ácido araquidónico y el ácido decahexanoico junto con los ácidos grasos insaturados, son las principales estructuras que fisiológicamente pueden modificar la fluidez de las membrana, pues por ejemplo, en el último siglo se ha incrementado el consumo de ácidos grasos saturados y la prevalencia del trastorno depresivo en occidente, es 10 veces mayor que en regiones donde se consumen principalmente ácidos grasos insaturados procedentes de pescado, como en Taiwan o Hong Kong. Los autores consideran que este

TESIS CON
INGEN¹³

aspecto puede explicar parcialmente la mayor frecuencia de depresión en enfermedad coronaria, alcoholismo y en el postparto y argumentan que si la dieta baja en colesterol se asociara a depresión, entonces la depresión debería ser un factor cardioprotector, lo cual no sucede (2).

Finalmente, solo se puede mencionar que no existen datos concluyentes en la asociación de CS y depresión y tampoco en México y Latino América existen investigaciones al respecto.

SEROTONINA, RECEPTORES 5-HT₂ Y DEPRESIÓN

La serotonina es una indolamina, distribuida en plantas, animales y en el hombre. En los mamíferos se localiza en las plaquetas, mastocitos, células enterocromafines (ubicadas en los núcleos del tallo cerebral). Participa en la regulación del sueño-vigilia, termorregulación, función cardiovascular, vómito, conducta sexual, función motora en la médula espinal, en cerebro es neurotransmisor y participa en la conducta emocional, psicótica y estados alucinatorios inducidos por fármacos (46). En el SNC la serotonina representa 1 a 2% del total corporal, no puede atravesar la barrera hematoencefálica y por lo tanto su producción es local, sintetizándose en un proceso doble, primero hidroxilación del aminoácido esencial L-Trp y después descarboxilado a 5-HT (46).

El L-Trp atraviesa la barrera hematoencefálica en un proceso competitivo con aminoácidos neutros y aquellos factores que permiten su incremento aumentarán la síntesis de 5-HT. La 5HT se sintetiza en el soma y en las terminaciones nerviosas serotoninérgicas, se almacena en el citoplasma y en

vesículas y se libera por un proceso dependiente de calcio. Es recapturada en las terminaciones nerviosas serotoninérgicas empleando un sistema transportador Na/K ATPasa dependiente, se almacena nuevamente en vesículas o bien se metaboliza por la monoaminoxidasa (MAO) (46).

El ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), es el producto final del metabolismo de la 5-HT en el cerebro y su concentración en el líquido cefalorraquídeo es considerada un reflejo del metabolismo de la 5-HT cerebral (48).

En cuanto a los receptores 5-HT, se han reconocido 7 familias de receptores pre y postsinápticas. Su densidad es muy alta en la corteza frontal, hipocampo, amígdala e hipotálamo. Además de los 5-HT, las neuronas serotoninérgicas pueden contener uno de los siguientes péptidos: sustancia P, TRH o proctolina-like (46-47).

Muy pocos fármacos son selectivos para un único subtipo de receptor, las excepciones incluyen el 8-OH DPAT agonista de 5-HT_{1A}, la Ketanserina y ritanserina como antagonistas de 5-HT₂ (47).

Los receptores están acoplados a sistemas de proteínas G, que ejercen efecto a segundos mensajeros como el adenosin-monofosfato cíclico (AMPc), que pueden movilizar calcio intracelular o proteína cinasa y conducen a la fosforilación de fosfoproteínas en el interior de la célula, para regular el metabolismo hidrocarbonado, liberación de neurotransmisores y la conductancia iónica (47).

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACIÓN

Las plaquetas y la corteza cerebral son ricas en receptores 5-HT₂. La 5-HT estimula la formación de inositol fosfato, con una buena correlación entre el incremento y su inhibición por antagonistas 5-HT₂. Uno de los cambios más estables observados después del tratamiento antidepresivo farmacológico y por electroshock es el fenómeno de retroregulación de los receptores 5-HT₂ plaquetario como un modelo de la captación neuronal de 5-HT, como de la actividad del receptor en el estudio de la depresión (48)

Por otro lado el tratamiento antidepresivo prolongado con inhibidores de la recaptura de 5-HT, disminuye la funcionalidad de los receptores 5-HT₂, al tiempo que aumenta la respuesta de los 5-HT₁ postsinápticos (48). Además los pacientes deprimidos pueden tener niveles bajos de 5-HT en SNC plaquetas, sangre y plasma. La función serotoninérgica varía a lo largo del día y el ritmo de captación de 5-HT en plaquetas se encuentra alterado en sujetos deprimidos, con enfermedad demencial, síndrome premenstrual y esquizofrenia, así como en el hiperparatiroidismo, coma hepático, hemorragia subaracnoidea, trastornos de comprensión, hipertensión y autismo (48), por lo que es importante considerar estos aspectos al estudiar depresión.

COLESTEROL SÉRICO

Lípido de origen animal, formado a partir de la acetil coenzima A. Tiene dos vías metabólicas, una exógena por absorción intestinal y otra endógena por producción en todos los tejidos, excepto

TESIS CON
cerebro, su formación es
FALLA DE ORIGEN

principalmente hepática en aproximadamente 1 a 1.5 g/día, otros tejidos contribuyen con 0.5 g/día. Cuando el colesterol de la dieta es bajo, la síntesis endógena aumenta y cuando el consumo es elevado, éste se almacena en hígado (39-41)

Los niveles circulantes de colesterol se modifican en diversas enfermedades. Por ejemplo, las que afectan el funcionamiento hepático pueden producir hipocolesterolemia, al igual que en la absorción intestinal deficiente, pero puede existir hipercolesterolemia en pacientes alcohólicos e hipotiroideos. En el síndrome nefrótico, se han descrito valores hasta de 2000 mg/dL y también el uso de anticonceptivos orales eleva los niveles séricos de colesterol (39-41)

El colesterol tiene una vida media de 15 a 25 días en hígado y de 100 días en cerebro. Es precursor de la esteroidogénesis (estrógenos, andrógenos, aldosterona y cortisol), así como de la vitamina D y de los ácidos biliares, vía por la cual se excreta en partes o bien de manera directa por intestino.

El depósito anormal de colesterol contribuye a la formación de xantomas, litiasis biliar y arterioesclerosis. El colesterol forma parte de las membranas celulares junto con los fosfolípidos y contribuye a la fluidez y viscosidad de las mismas (39-41)

TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA

JUSTIFICACIÓN

El control de los niveles sanguíneos de colesterol y el trastorno depresivo, son problemas de salud pública en México y en el mundo y la reciente información alerta sobre el hallazgo de que los niveles bajos de colesterol estén posiblemente asociados con un incremento en muertes violentas, como homicidios, suicidios y accidentes. De aquí que debe investigarse una posible explicación, pues se han establecido valores máximos normales de colesterol para evitar el riesgo cardiovascular, pero no se han establecido valores mínimos normales que no afecten la salud.

El propósito del estudio fue determinar si existen diferencias en CS en individuos con depresión y no deprimidos, así como correlacionar el CS con la concentración de colesterol en membranas y correlacionar el CS con la Bmax de 5-HT₂ plaquetario, pues la cantidad elevada de este receptor se ha propuesto como un factor de riesgo para el suicidio.

TESIS CON
FALLA DE CUBRIM

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- 1) ¿Existen diferencias entre los sujetos con depresión mayor y los sujetos sin depresión?, con relación a las siguientes variables:
 - a) Niveles sanguíneos de colesterol total (CS).
 - b) Concentración de colesterol en membranas de plaquetas (CM).
 - c) Número (B_{max}) de receptores 5-HT₂ en plaquetas.
 - d) Afinidad (K_d) de receptores 5-HT₂ en plaquetas.

1. ¿Cuál es el grado de correlación de los niveles CS en sujetos con depresión mayor y en sujetos no deprimidos con respecto a:
 - a) Con la concentración del CM en plaquetas.
 - b) B_{max} de los receptores 5-HT₂ en plaquetas.
 - c) K_d de los receptores 5-HT₂ en plaquetas.

2. ¿Existe relación entre la CM de plaquetas con depresión mayor y en no deprimidos con:
 - a) B_{max} de receptores 5-HT₂
 - b) K_d de receptores 5-HT₂ plaquetas.

TESIS CON
FALLA DE CANCELACION

HIPÓTESIS GENERAL

Baja concentración sanguínea de colesterol sanguíneo



Menor concentración de colesterol en membranas plaquetarias



Menor número de receptores 5-HT₂



Depresión

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

H 1.1: La diferencia en el promedio de las distribuciones de CS de los sujetos con depresión mayor comparados con los no deprimidos será de al menos 20 mg/dL.

H 1.2: La Bmax de receptores 5-HT₂ y la concentración de colesterol en membranas plaquetarias son diferente en los individuos con depresión mayor comparados con los sujetos no deprimidos.

H 2: La concentración de colesterol en membranas plaquetarias, así como la Bmax de receptores 5-HT₂ tiene una correlación de 0.5 con los niveles de CS.

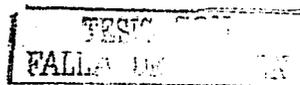
H 3: La Bmax de receptores 5-HT₂ tiene una correlación de 0.5 con la concentración de colesterol en membranas de plaquetas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS

Determinar en pacientes con depresión mayor, así como en individuos no deprimidos, las siguientes variables:

- 1.1 Concentración de CS.
- 1.2 Concentración de colesterol en membranas plaquetarias.
- 1.3 Bmax de receptores 5-HT₂ en plaquetas.
- 2.0 Correlacionar la concentración de CS con la concentración de CM, Bmax y Kd de receptores 5-HT₂ en plaquetas.
3. Medir la correlación entre la concentración de CM con la Kd y Bmax de receptores 5-HT₂ en plaquetas.



MATERIALES Y MÉTODOS:

Diseño del estudio y de la muestra

Pregunta 1:

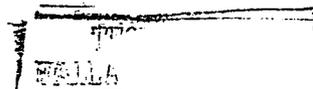
- a) **Diseño:** Transversal comparativo (determinar diferencias de CS, de membranas y la Bmax de receptores 5-HT₂ entre sujetos deprimidos y no deprimidos)
- b) **Universo de trabajo:** Individuos afiliados al Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).
- c) **Criterios de selección de los grupos de estudio:**

De inclusión:

- 1) Hombres y mujeres > de 16 años, con depresión mayor y sin depresión, que otorguen su consentimiento informado.

De no inclusión:

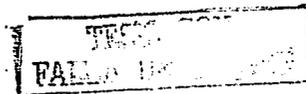
- 1) Psicosis, demencia o retraso mental
- 2) Uso de diuréticos, betabloqueadores, anticonceptivos y psicotrópicos los últimos 15 días previos al estudio.
- 3) Embarazo
- 4) Cualquier insuficiencia orgánica
- 5) Síndrome nefrótico



- 6) Endocrinopatías
- 7) Cáncer
- 8) Alcoholismo
- 9) Desnutrición
- 10) Enfermedades inmunológicas
- 11) Síndrome de mala absorción intestinal
- 12) Individuos que estén bajo cualquier régimen dieto terapéutico.

De exclusión:

- 1) aquellos que tengan datos incompletos.
- d) Tamaño de la muestra: Se estimó un α de 0.05 y β de 0.20.
- Colesterol sérico: 131 casos y 131 controles para una diferencia esperada del 10% es decir que los casos presenten niveles menores a 180 mg/dL y los controles ≥ 200 mg/dL
- e) Variables de interés:
- 1) Estado afectivo: depresión y no depresión
 - 2) Colesterol sanguíneo
 - 3) Concentración de colesterol en membranas
 - 4) E_{max} de 5-HT₂ plaquetarias



Pregunta 2:

- a) **Diseño:** transversal comparativo (determinar correlación entre CS, con el colesterol de membranas y Bmax de 5-HT₂ en plaquetas)
- b) **Universo de trabajo:** Hombres y mujeres \geq de 16 años sin depresión y con depresión mayor, que otorguen su consentimiento escrito, afiliados al IMSS.
- c) **Criterios de selección:** los mismos que para la pregunta 1.
- d) **Tamaño de la muestra:** 14 sujetos con depresión mayor y 14 sin depresión, con los supuestos de un alfa de 0.05, valor beta de 80% y una diferencia esperada de 50%.

Pregunta 3:

- a) **Diseño:** transversal comparativo (medir la concentración de colesterol en la membrana plaquetaria y la Bmax de 5-HT₂ entre sujetos no deprimidos e individuos con depresión mayor)
- b) **Universo de trabajo.**
- c) **Criterios de selección.**
- d) **Tamaño de la muestra,** igual que para la pregunta 2.
- e) **Variables de interés:**
 - 1) CS 2) CM 3) Kd de receptores 5-HT₂ 4) Bmax de receptores 5-HT₂

Estrategias del estudio

El estudio se llevó a cabo de enero a diciembre de 1998. Los pacientes se captaron de la consulta externa de la clínica de depresión y ansiedad y del área de hospitalización del Hospital de Psiquiatría "Guillermo Dávila" con Unidad de Medicina Familiar, número 10 del IMSS, hospital de 1º y 2º niveles de atención médica, que cubre las zonas, norte, centro y oriente del D.F. Los sujetos control se reclutaron de familiares de los pacientes de la consulta externa del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza (HE CMR) del IMSS, que es un hospital de tercer nivel de atención médica que cubre las zonas norte y oriente del D.F., así como los estados de México, Querétaro e Hidalgo.

El estudio cumplió con los estándares de ética del IMSS y de la declaración de Helsinski, pues todos otorgaron su consentimiento informado. Los recursos físicos, humanos y financieros fueron otorgados por el IMSS y el IPN.

Los sujetos incluidos, fueron sometidos a evaluación clínica completa por un especialista en medicina interna, se les indicó 12 horas de ayuno previo a la toma de muestra sanguínea venosa, también se les indicó que un día antes de la toma de la muestra para laboratorio, no fumaran, ni tomaran café y que no consumieran bebidas alcohólicas 3 días antes, para evitar el efecto que estas variables pueden ejercer sobre los niveles séricos de colesterol. Sin

TESIS CON
FALLA DE CROQUIS

embargo se consideró que si esto no ocurriera, se registraría y se analizaría después.

Se les tomó muestra de 20 ml de sangre venosa, para la química sanguínea (QS), pruebas de función hepática (PFH), biometría hemática (BH) y el colesterol total sérico (CS), que se analizaron en forma automatizada en el laboratorio central del Hospital de Especialidades, La Raza del IMSS.

En los casos seleccionados para estudio de plaquetas se tomó una muestra de 60 ml de sangre venosa de antebrazo, para QS, BH, PFH y para obtener el concentrado plaquetario, que se almacenó en un REVCO a -70° C, hasta su utilización. Se determinó la B_{max} y la K_d por técnica de saturación ("binding") de receptores 5-HT₂ con ketanserina tritjada y Serotonina y el CM de plaquetarias se determinó por espectrofotometría, que se llevaron a cabo en el CINVESTAV del IPN de Coapa.

Todos los participantes fueron entrevistados por un médico Psiquiatra, para identificar otras psicopatologías que fueran determinantes para no incluir a los sujetos en el estudio. Se les aplicó la escala de Hamilton y Calderón Narváez para depresión.

El tiempo que transcurrió entre la aplicación de las encuestas y la toma de muestra sanguínea no fue mayor de 7 días. Las variables analizadas se describen operacional y conceptualmente en detalle más adelante.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES :

Edad:

Concepto (C): Tiempo transcurrido desde el nacimiento.

Descripción operacional (DO): Se registró en años completos según la fecha de nacimiento de la cédula de afiliación al IMSS.

Nivel de medición (NM): La unidad de medición fue, años.

Tipo de variable (TV): numérica .

Sexo

C: Características fenotípicas masculina o femenina.

DO: Se registró como F (femenino) y M (masculino).

TV: nominal dicotómica.

Estado civil

C: Se refiere a la situación que guarda un ciudadano con respecto a la pareja con la que vive para formar una familia.

DO: Se registró "con pareja" a los casados y en unión libre y "sin pareja" a los viudos, divorciados y solteros.

TV: nominal, dicotómica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabaquismo (33-34)

C: sujeto que fume cigarros, puro o pipa.

DO: Se registró como positivo, si se consumió uno o más unidades un día antes de la toma de la muestra sanguínea.

NM: Se registró como positivo o negativo.

TV: nominal, dicotómica.

Menopausia (35-36)

C: Se definió como amenorrea de 1 año de evolución, después de haber cursado con períodos menstruales regulares, por hipofunción ovárica fisiológica o bien por ooforectomía bilateral.

DO: Se considerará de acuerdo al concepto descrito o bien, en caso necesario, se considerarán niveles de estradiol bajos y de hormona folículo estimulante elevados para los niveles del laboratorio que las procese, por ejemplo en el caso de antecedente de histerectomía sin ooforectomía.

NM: Se registró como positivo o negativo.

TV: Nominal, dicotómica.

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

Consumo de alcohol (33-34)

C: Consumo de bebidas alcohólicas durante 3 días previos a la toma de muestra sanguínea.

DO: Se registró como positivo, si se consumió cualquier bebida alcohólica independientemente de la cantidad.

TV: nominal, dicotómica.

Índice de masa corporal (IMC) (37)

C: Parámetro clínico más aceptado para determinar el diagnóstico y grado de obesidad.

DO: Se obtuvo de dividir el peso en kilogramos entre la talla en metros al cuadrado.

NM: kg/m^2 y se clasificaron en obesos con un $\text{IMC} \geq 30$

TV: nominal dicotómica.

Nivel socioeconómico (38)

C: Estado de vida social y económica en el que un individuo se ha desarrollado hasta el momento del estudio.

DO: Se determinó de acuerdo a la clasificación de Bronfman y colaboradores, compuesta por 3 índices: vivienda, hacinamiento y escolaridad.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

NM: Se clasificó como bueno, regular y malo, de acuerdo a lo siguiente:

a) **Condiciones de vivienda:**

1. Material del piso:

Bueno-----recubrimiento (loseta, madera, etc.)

Regular-----piso de cemento

Malo-----piso de tierra

2. Agua potable:

Bueno-----intradomiciliario

Regular-----del vecindario

Malo-----hidrante público

3. Drenaje:

Bueno-----intradomiciliario

Regular-----del vecindario

Malo-----letrina, pozo negro etc.

4. Hacinamiento

Bueno----- sin hacinamiento (1-2 personas por habitación)

Regular ----- semihacinamiento (3 personas per habitación)

Malo ----- 4 o más personas por habitación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

NM: Se clasificó como bueno, regular y malo, de acuerdo a lo siguiente:

a) Condiciones de vivienda:

1. Material del piso:

Bueno-----recubrimiento (loseta, madera, etc.)

Regular-----piso de cemento

Malo-----piso de tierra

2. Agua potable:

Bueno----- intradomiciliario

Regular-----del vecindario

Malo-----hidrante público

3. Drenaje:

Bueno-----intradomiciliario

Regular-----del vecindario

Malo-----letrina, pozo negro etc.

4. Hacinamiento

Bueno----- sin hacinamiento (1-2 personas por habitación)

Regular ----- semihacinamiento (3 personas por habitación)

Malo ----- 4 o más personas por habitación.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. Escolaridad

Bueno ----- 7 años o más.

Regular ----- 4 a 6 años

Malo ----- hasta 3 años.

TV: Ordinal.

Depresión (43)

C: Es un síndrome que afecta el estado de ánimo. Es más frecuente en la mujer, en solteros, en medios socioeconómicos bajos, en el anciano hasta en un 50%, así como en aquellos que padecen enfermedades crónicas. Se clasifica en unipolar cuando solamente existen síntomas depresivos acompañados o no de ansiedad y bipolar cuando se acompaña de episodios de manía. El trastorno unipolar puede ser clasificado en distimia (depresión crónica moderada, mayor de 2 años de duración) y depresión mayor.

La distimia, es 2 veces más frecuente en la mujer que en el hombre y 25% de los casos pueden cursar con depresión mayor agregada.

Los criterios diagnósticos deben incluir de acuerdo al DSM IV:

tristeza

disminución o incremento en el apetito

insomnio o hipersomnia

cansancio o fatiga, baja autoestima

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

pobre concentración o dificultad para tomar decisiones y desesperanza.

Además no debe ser causada por factores orgánicos, ni fármacos y no debe asociarse a episodios maníacos, ni psicosis.

Los criterios diagnósticos de depresión mayor (grave o severa) deben

Incluir: Tristeza, melancolía o irritabilidad y dos de los siguientes

Síntomas:

Apatía (anedonia)

Pérdida o ganancia de peso en más del 5% (sin llevar dieta de reducción)

Ideas recurrentes de muerte o ideación suicida

Dificultad para pensar, concentrarse y tomar decisiones

Debe descartarse que exista causa orgánica, alucinaciones y psicosis.

DO: El diagnóstico de depresión y su gravedad, se determinará por encuestas aceptadas internacionalmente, que incluyeron: Cuestionario clínico autoaplicado para depresión de Calderón Narváez y la escala de Hamilton, fueron aplicadas por un psiquiatra. Para el cuestionario de Calderón Narvaez una puntuación de 20 a 35 se considerará normal, de 36 a 45 reacción de ansiedad, de 46 a 65 depresión media y de 66 a 80 depresión mayor. Para el cuestionario de Hamilton una puntuación de 1 a 17 se consideró normal, de 18 a 25 depresión leve, de 26 a 30 depresión moderada y más de 31 depresión mayor.

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

NM: no deprimidos, depresión leve, moderada y grave o mayor.

TV: Compuesta, ordinal e independiente.

Colesterol de membranas plaquetarias

C: El 95% del colesterol celular se encuentra en las membranas y puede ser determinado.

DO: Se determinó mediante un Kit de reactivos y técnica espectrofotométrica, después de obtenidas las membranas plaquetarias como se describe en los anexos.

NM: μg de colesterol/ μg de proteína.

TV: Dependiente, numérica, continua. Cantidad de receptores 5-HT₂ en plaquetas (Bmax)

C: Las plaquetas tienen receptores 5 HT₂, que también están presentes en el SNC, aunque fisiológicamente su función difiere, pues en SNC se relacionan con el control de impulsos y el estado animico y en plaquetas con la agregación plaquetaria.

DO: La Bmax se obtuvo con técnica de saturación ("binding") con ketanserina tritiada y serotonina, como se explica en el anexo 5

NM: fentomolas/ μg de proteína de membranas (fmol/ μg)

TV: dependiente, numérica, continua.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

1. Para determinar diferencias entre los grupos de individuos deprimidos y no deprimidos se obtuvieron distribuciones, varianzas y su significancia se estableció con *t* de Student para grupos independientes con un alfa de 0.05.

2. Para establecer el grado de correlación entre la concentración de CS, con la del colesterol de membranas plaquetarias y la Bmax de 5HT₂ en plaquetas, así como la relación entre el colesterol de membranas con la Bmax de 5-HT₂ en plaquetas, se utilizó la correlación de Pearson.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Durante 1998 se incluyeron 137 individuos, de los cuales 81 fueron controles, 29 padecían depresión mayor, 9 depresión moderada y 17 depresión leve, fueron clasificados con la escala para depresión de Hamilton y Calderón Narváez. A todos se les determinó colesterol sanguíneo (CS), para correlacionarlo con el grado de depresión.

Además a 7 sujetos con depresión mayor y 9 controles, se les determinó colesterol, Kd y Bmax de receptores 5-HT₂ en membranas de plaquetas para hacer las siguientes correlaciones: del CS con CM, Kd y Bmax de receptores 5-HT₂ en plaquetas, también se correlacionó la CM plaquetarias con la Bmax y Kd de receptores 5-HT₂.

Los resultados se muestran en los siguientes cuadros.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

	Controles	leve	Depresión moderada	mayor
Edad (años)	35 ± 11	45 ± 10	51 ± 11	41 ± 10
Género # y (%)				
Mujeres	56 (65)	11 (65)	9 (100)	27 (92)
Hombres	31 (35)	6 (35)	0	2 (8)
Nivel Socio/económico (%)				
Bueno	27	23	0	10
Regular	67	65	78	65
Malo	6	12	22	25
Sin pareja (%)	39	40	25	41
Sin empleo (%)	25	53	90	69

El cuadro 1 muestra que el promedio de edad fue similar en todos los grupo (43 años), así como el nivel socioeconómico predominando el regular, posiblemente porque la población estudiada es de familiares de pacientes trabajadores afiliados al instituto Mexicano del seguro social, por lo que la interpretación de este parametro debe tomarse con estas reservas. Tampoco hubo diferencia en el porcentaje de individuos que no tenían pareja, excepto para el grupo de depresión moderada, para el cual fue menor.

Tal como lo describe la literatura la depresión predominó en el sexo femenino.

El desempleo fue otro factor asociado significativamente al síndrome depresivo pues 53% de los casos presentaron depresión leve, 90% depresión moderada y 69% depresión mayor y también es similar a lo informado en la literatura.

Cuadro 2. CARACTERÍSTICAS GENERALES

	<i>Controles</i>	<i>leve</i>	<i>Depresión moderada</i>	<i>mayor</i>
% de mujeres con menopausia	7	40	70	22
Antecedente familiar de suicidio (%)	5	12	11	27
% de individuos con cambios en el apetito				
sin cambios	87	36	22	17
disminuyó	13	41	44	70
incrementó	0	23	34	13
IMC	27 ± 6	35 ± 6	35 ± 8	28 ± 7
Duración (años) de la depresión	--	4 ± 5	3.5 ± 2	7 ± 5

IMC = índice de masa corporal, kg/m²

En el cuadro 2, se muestra que la menopausia predominó en los grupos de depresión, especialmente en la depresión moderada con 75% y 40% en el

grupo con depresión leve y 22% en el grupo de depresión mayor comparada con solo 7% de mujeres menopausicas del grupo control.

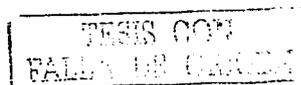
El antecedente de suicidio en familiares de primer grado, fue proporcionalmente más alto de acuerdo al grado de depresión y este factor también correlaciona con los informes mundiales.

Un síntoma de la depresión, que cuestionan las escalas utilizadas para depresión, es si se modificó el apetito o el peso corporal. Los registros obtenidos determinaron que predomina la reducción del apetito en forma directamente proporcional con el mayor grado de depresión, sin embargo llama la atención que en todos los grupos el IMC fue superior al normal sin diferencia significativa entre grupos, lo que nos está indicando que la obesidad es un problema común en México.

Cuadro 3. COLESTEROL SÉRICO

<i>Grupo</i>	<i>* mg/dL</i>	<i>valor de p</i>
<u>Control</u>	190 ± 5	ns
<u>Depresión</u>		
Leve	189 ± 35	
Moderada	180 ± 28	
Mayor	193 ± 38	

promedio ± desviación estándar.



El cuadro 3, enlista los resultados de la concentración de CS, que no muestra diferencias significativas entre grupos. Para determinar la significancia estadística se utilizó t de student.

Cuadro 4. CS, TG Y GLUCEMIA EN OBESOS Y NO OBESOS CON DIVERSOS GRADOS DE DEPRESIÓN

**concentración sanguínea en mg/dL*

<i>Grupo</i>	<i>**IMC</i>	<i>Colesterol</i>	<i>Triglicéridos</i>	<i>Glucosa</i>
<i>Controles</i>				
No obesos	24 ± 2.5	204 ± 53	132 ± 75	85 ± 1
Obesos	37 ± 5.0	202 ± 53	152 ± 64	89 ± 8
<i>Depresión</i>				
<i>Leve</i>				
No obesos	25 ± 2.0	203 ± 33	191 ± 121	94 ± 10
Obesos	38 ± 7.0	185 ± 44	134 ± 53	89 ± 11
<i>Moderada</i>				
No obesos	24 ± 2.0	202 ± 30	161 ± 56	85 ± 10
Obesos	40 ± 8.0	169 ± 25	142 ± 46	91 ± 13
<i>Mayor</i>				
No obesos	24 ± 3.0	198 ± 45	140 ± 86	90 ± 10
Obesos	47 ± 11.0	157 ± 46	114 ± 29	90 ± 14

*Promedio y desviación estándar

**Obesidad = índice de masa corporal (IMC) $\geq 30 \text{kg/m}^2$

El cuadro 4 considera el IMC y el CS, pues de acuerdo a la literatura la frecuencia de hiperlipidemia sería mayor en los sujetos obesos, por ser hiperinsulinémicos, pero esto no se corroboró en este grupo, pues no hubo diferencia significativa de los niveles de colesterol entre los grupos de

ENCUESTA CON

obesos y no obesos con diversos grados de depresión. Estos resultados son similares también para la glucosa y los triglicéridos.

Cuadro 5. CS, CM, Kd y Bmax DE RECEPTORES 5-HT₂ EN PLAQUETAS DE SUJETOS CON DEPRESIÓN MAYOR COMPARADOS CON INDIVIDUOS NO DEPRIMIDOS

	<i>Controles</i>	<i>Depresión mayor</i>	<i>valor p</i>
<u>Sexo</u>			
Hombres	1	2	
Mujeres	6	4	
*Edad (años)	33 ± 6	49 ± 13	ns
*IMC (kg/m ²)	23 ± 2.5	23 ± 02.7	ns
*CS (mg/dL)	184 ± 29	227 ± 52	
CM			
**($\mu\text{g}/\mu\text{g}$ proteína)	0.344 ± .05	0.304 ± 0.01	
**Kd (nM)	0.890 ± .058	0.143 ± 0.10	
**B _{max}			
(fm/ μg de proteína)	436 ± 234	156.5 ± 51	0.0025

* valores expresados en promedio y \pm desviación estándar, ** promedio \pm desviación estándar

B_{max} = unión o saturación específica de los receptores 5-HT₂ (con ketanserina tritiada)

K_d = constante de disociación de los receptores 5-HT₂ expresa la afinidad.

El cuadro 5 muestra la concentración de CS, CM de plaquetas y la Kd y Bmax de receptores 5-HT₂ de plaquetas en sujetos con depresión mayor comparados con los resultados del grupo sin depresión.

Los grupos comparados fueron similares en edad, género e IMC. Se utilizó t de student para evaluar la significancia estadística de los promedios entre grupos.

Para evaluar la relación entre CS y concentración de colesterol de membrana, Kd y Bmax, así como la de colesterol de membranas con la Kd y Bmax de los receptores 5-HT₂ en plaquetas en cada grupo, se usó la correlación de Pearson y la t de Student.

Al analizar este pequeño grupo, se obtuvo diferencia estadísticamente significativa en la concentración de CS, pues fue menor para el grupo con depresión mayor y el número (Bmax) y la afinidad de los receptores (Kd) así como la concentración de colesterol en membranas fue también mayor en este grupo.

Cuadro 6. CS, CM, Kd y Bmax DE RECEPTORES 5-HT₂ EN PLAQUETAS DE INDIVIDUOS CON DEPRESIÓN MAYOR COMPARADOS CON NO DEPRIMIDOS

	CS - CM	Valor de (r) y (p) CS - Bmax	CS - Kd	CM - Bmax	CM-kd
Depresión mayor	-0.25 (ns)	0.59 (ns)	0.94 (0.05)	0.45 (ns)	0.01 (ns)
Controles	-0.50 (ns)	-0.23 (ns)	-0.10 (ns)	0.56 (ns)	-0.31 (ns)

CS colesterol sérico

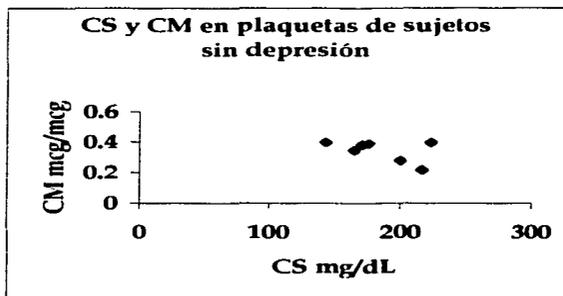
CM colesterol de membrana plaquetaria

Bmax = unión máxima o saturación específica de los receptores 5-HT₂ (con ketanserina tritiada)

Kd afinidad de receptores 5-HT₂

TESIS CON
FALLA DE ORDEN

A continuación se presentan las gráficas de dispersión de cada una de las correlaciones que se llevaron a cabo en las plaquetas de los grupos con depresión mayor y sin depresión.



La figura 1. Demuestra que no hay correlación entre CS y CM con un valor de r de 0.5.

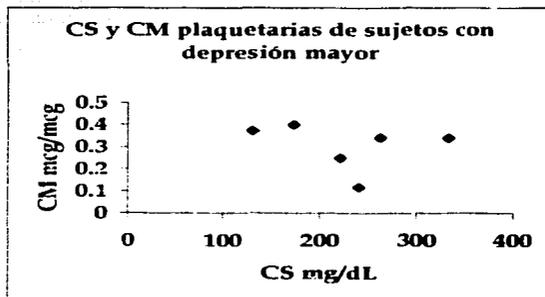


Figura 2. Muestra la correlación entre CS y el CM en el grupo con depresión mayor, con valor de r de -0.25.

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

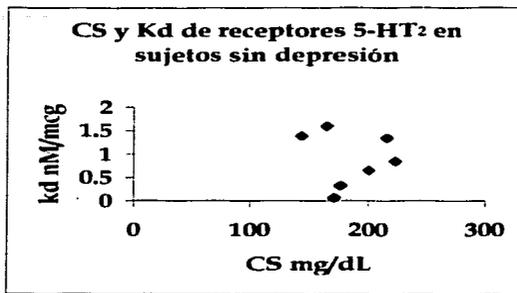


Figura 5. Esta muestra que el CS tampoco influye en la afinidad de los receptores 5HT₂ plaquetarios en sujetos no deprimidos con un valor de r de -0.10.

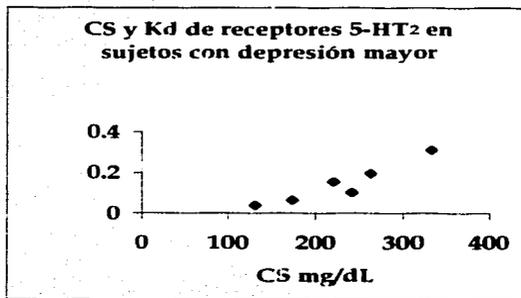


Figura 6. El CS influye significativamente en la concentración de CM en forma proporcional en el grupo con depresión mayor, con un valor de r de 0.94

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACIÓN

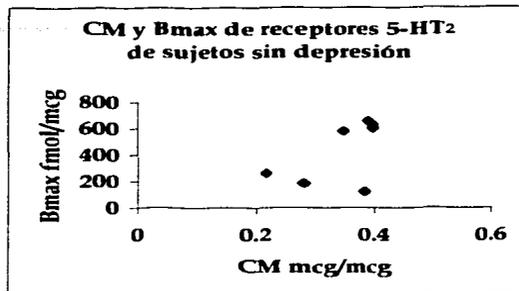


Figura 7. La concentración de CM no influye en el número de receptores 5HT₂ del grupo sin depresión con valor de r de 0.56.

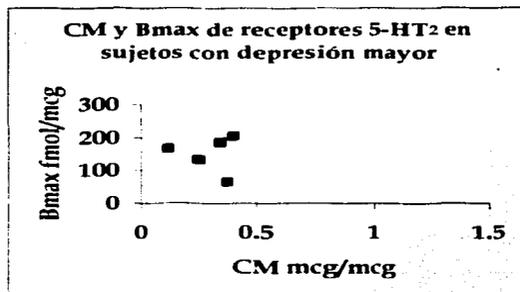


Figura 8. El valor de r es de 0.45 que no es significativa para la correlación de CM y K_d de receptores 5HT₂ plaquetarias en sujetos con depresión mayor

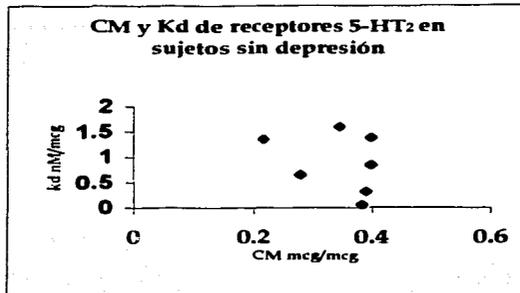


Figura 9. La correlación de CM y Kd de receptores 5HT₂ de plaquetas del grupo control, no es significativa. El valor de r es de -0.31.

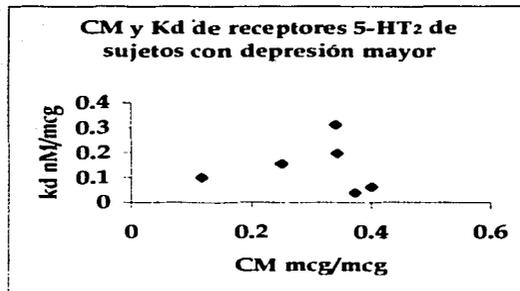


Figura 10. Demuestra que no existe correlación entre la concentración de CM y la afinidad de receptores 5-HT₂ de plaquetas de sujetos con depresión mayor. El valor de r es de 0.01.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos confirman que también existe participación del sistema serotoninérgico en mexicanos con depresión mayor.

La concentración de colesterol sanguíneo fue compatible con los informados en estudios epidemiológicos de la secretaría de salud para la República Mexicana, sin embargo no encontramos diferencia significativa en la concentración de CS en sujetos con diferentes grados de depresión ni en individuos sin depresión, lo que nos hace inferir que no puede ser un parámetro práctico y útil para determinar el grado de depresión ni puede ser utilizado como un factor de riesgo de suicidio.

A nivel biomolecular los estudios de membranas plaquetarias se llevaron a cabo en sujetos con depresión mayor con ideas de muerte, pero no con ideación suicida, ni intento de suicidio.

En este rubro, los hallazgos biomoleculares fueron interesantes solo en el grupo con depresión mayor :

1. El CS correlacionó proporcionalmente con la afinidad de receptores 5-HT_2 en plaquetas.
2. B_{max} (número) y K_d (afinidad) de los receptores 5-HT_2 plaquetarios también fueron significativamente menores con respecto a los controles.
3. En estos 9 sujetos con depresión mayor también se encontró el CS más elevado, posiblemente asociado a mayor ansiedad, síndrome que suele acompañar a la depresión y que se

explica por estado hiperadrenérgico, pero como comentamos anteriormente en el grupo de los 29 individuos que se utilizaron para compararlos con los otros grupos de depresión y con los controles no hubo diferencia.

En la mayoría de los estudios publicados, se refiere que como mecanismo compensador ante bajas concentraciones de serotonina la cantidad de receptores 5-HT₂ es mayor. Sin embargo es importante comentar que está bien sustentado en la literatura médica que los hallazgos biológicos de las técnicas de saturación de receptores no son reproducibles en las enfermedades afectivas, pues intervienen eventos dinámicos de internalización y externalización de receptores ("down and up regulation") (45), además la mayoría de los estudios son transversales y también existen diferencias relacionadas a otros factores como edad y sexo, pero nosotros podríamos hipotetizar que también podrían existir diferencias étnicas, que no han sido estudiadas pues no hay suficiente información en población latina, ni estudios comparativos al respecto. Por tales motivos no todas las investigaciones demuestran diferencias en receptores serotoninérgicos, aun en estudios histológicos postmortem llevados a cabo en cerebros humanos (7-12).

En conclusión clínicamente con estos hallazgos no podemos sustentar que el CS pueda ser utilizado como un parámetro que nos sugiera riesgo de suicidios en sujetos con depresión mayor, tampoco podemos descartar que exista de alguna manera una asociación biomolecular anormal entre el

colesterol y la cantidad y afinidad de los receptores 5-Ht₂ que clínicamente no podemos explicar con este estudio transversal, a pesar de haber sido bien controlado y prospectivo. Consideramos interesantes los resultados de esta investigación, ya que en México y Latinoamérica no existen estudios publicados al respecto y por lo tanto deja abierta la posibilidad de ampliar la investigación clínico básica en dos problemas de salud pública mundial, como son la depresión ya es considerada la segunda causa de morbilidad mundial y el tratamiento de la hipercolesterolemia como factor de riesgo cardiovascular, primera causa de morbimortalidad mundial, así mismo considerar la hipótesis de probables diferencias étnicas en la Bmax y Kd de los receptores 5-Ht₂.

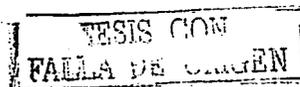
TESIS CON
FALLA DE CARGEN

BIBLIOGRAFÍA

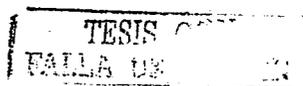
1. Kaplan. Trastornos del estado de ánimo. Sinopsis de Psiquiatría, ciencias de la conducta psiquiátrica clínica, 7ª. Edición, editorial Panamericana, 1996; 15: 530-570.
2. Joseph R Hibbeln and Norman Salem Jr. Dietary polyunsaturated fatty acids and depression: When cholesterol does not satisfy. Am J Clin Nur 1995; 62: 1-9.
3. Arlene S, Eison and U Lena Mullins. Regulation of central 5-HT₂ receptors: a review of in vivo studies. Behav Brain Res 1996; 73: 177-181.
4. Ghanshayan N Pandey Ph D, Subhash C Pandey Ph D, Yogesh D. Platelet serotonin 2 A receptors: A potential biological marker for suicidal behavior. Am J Psychiatry 1995; 152 (6): 850-55.
5. Sheline YI, Bardgett ME, Jackson JL, Newcomer JW, Csermansky JG. Platelet serotonin markers and depressive symptomatology. Biol Psychiatry 1995; 37 (7): 442-447.
6. David Bakish, Patricia Cavazzoni, Jerzy Chudzik. Effects of selective serotonin reuptake inhibitor on platelet serotonin parameters in major depressive disorder. Biol Psychiatry 1997; 41: 184 -190.
7. Hrdina PD, Bakish D, Chudzik J, Lapierre YD. Serotonergic markers in platelets of patients with major depression: upregulation of 5-HT₂ receptors. J Psychatry Neurosci 1995; 20 (1): 11-19.
8. Hrdina PD, Bakish D, Ravindran A, Chudzik J, Cavazzoni P, Lapierre YD. Platelet serotonergic indices in major depression: upregulation of 5-HT₂ receptors unchanged by antidepressant treatment. Psychiatry Res 1997; 66 (2-3): 73-85.
9. McBride PA, Brown RP, De Meo M, Keilp J, Mieczkowski T, Mann JJ. The relationship of platelet 5-HT₂ receptor indices to major depressive disorder, personality trait, and suicidal behavior. Biol Psychiatry 1994; 35 (5): 295-308.
10. Lowther S, De Paermentier F, Crompton MR, Katona CL, Horton RW. Brain 5-HT₂ receptors in suicide victims: violence of death, depression and effects of antidepressant treatment. Brain Res 1994; 642 (1-2): 281-9.

TESTS CON
FALLA DE ORIGEN

11. Lowther S, De Paermentier F, Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW.. 5-HT-1A receptor binding sites in post-mortem brain samples from depressed suicides and controls. *J Affect Disord* 1997; 42 (2-3): 199-207.
12. Kaneko M, Mishiko J, Yagiuchi T, Osuka N, Kumashiro H 5-HT₂ receptor mediated function in depressed patients: investigation by measuring 5-HT induced shape change of blood platelets. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992; 46 (1): 169-74.
13. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Sheline YI, Lish JD, Csemansky JG. Impulsive aggression in personality disorder correlates with tritiated paroxetine binding in the platelet. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(6): 531-6.
14. Wallin MS, Rissanen AM. Food and mood: relationship between food, serotonin and affective disorders. *Acta Psych Scand* 1994; Suppl 377: 36-40.
15. Van Doornen L J, Orlebeke K F. Stress, personality and serum-cholesterol level. (Review). *J Human Stress* 1982; 8 (4): 24 -9.
16. Bajwa WK, Asnis GM, Sanderson WC, Irfan KA, Van Praag HM. High cholesterol levels in patients with panic disorder. *Am J psychiatry* 1992; 149 (3): 376-8.
17. Hawthon K, Cowen P, Owens D, Bond A, Elliot M. Low serum cholesterol and suicide. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 818-25
18. Modai I, Valevski A, Dror S, Wizman A. Serum cholesterol levels and suicidal tendencies in psychiatric inpatients. *J Clin Psychiatry* 1994 ; 55 (6): 252-4.
19. Juha Pekkanen MD PhD, Aulikki Nissinen MD PhD, Sven Punsar MD PhD, Martti J Karvonen MD Ph. Serum cholesterol and Risk of accidental or violent death in a 25 year follow-up. The finish cohorts of the seven countries study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1589 -1591.
20. Matthew F Muldoon, Stephen B Manuck, Karen A Matthews. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *Br Med J* 1990; 301: 309 -14.
21. Mahmoud Zureik, Dominique Courbon, Pierre Ducimetière. Serum cholesterol concentration and death from suicide in men: Paris prospective study I. *BMJ* 1996; 313 (14): 649 -664.

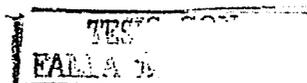


22. Morgan R E, Palinkas L A, Barrett Connor E L, Wingard D L. Plasma cholesterol and depressive symptoms in older men. *Lancet* 1993; 341 (8837): 75 -79.
23. Glueck C J, Tieger M, Kunkel R, Hamer jT, Tracy T, Speirs J. Hypocholesterolemia and affective disorders. *Am J Med Sci* 1994; 308 (4): 218 -25.
24. Lindberg G, Learsson G, Setterlind S, Rastam L. Serum lipids and mood in working men and women in Sweden. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48(4):360-3.
25. David S Freedman, Tim Byers, Drue H Barrett, Nancy Stroup, Elaine Eaker, Heather Monrow B. Plasma Lipids levels and psychologic Characteritics in men. *Am J of Epidemiology* 1995; 141: 507-17.
26. Weidner G, Connor S L, Hollis J F, Connor W E. Improvements in hostility and depression in relation to dietary change and cholesterol lowering. The Family Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 117 (10): 820-3.
27. Brown S L, Salive M E, Harris T B, Simonsick EM, Guralnik JM, Kohout FJ. Low cholesterol concentrations and severe depressive symptoms in elderly people. *Epidemiology, Demography and Biometry program, Bethesda. BMJ* 1994; 308 (6940): 1328-32.
28. McCallum J; Simons L, Simons J, Friedlander Y. Low Serum choleterol is not associated with depression in the elderly: data from an Australian community study. *Aust N Z J Med* 1994; 24 (5): 561-4.
29. Iribarren C; Reed D M, Wergowske G, Burchfiel CM, Dwyer JH. Serum cholesterol level and mortality due to suicide and trauma in the Honolulu Heart Program. *Arch Intern Med* 1995; 155 (7): 695-700.
30. J R Kaplan Ph D, S B Manuck Ph D. The effects of fat and cholesterol on aggressive behavior in monkeys. *Psychosomatic Med* 1990; 52: 222-246.
31. Hyman Engelberg. Low serum cholesterol and suicide. Hypothesis. *Lancet* 1992; 339: 727-29.
32. Paul H A, Steegmans, Durk Fekkers, Arno W Hoes. Low serum cholesterol concentration and serotonin metabolism in men. *BMJ* 1996; 312 (27): 221.
33. G Hartmann, H Stahelin. Influencias fisiológicas. Libro hiperlipidemias, ed Manual Moderno, 1987; 7: 47-55.



34. Eduardo Zorrilla Hernández. Hiperlipoproteinemias secundarias. Libro, "Lípidos séricos" ed Interamericana 2ª ed 1989; 7: 77-99.
35. Harol I Kaplan. El desarrollo humano a lo largo del ciclo vital. Sinopsis de .Psiquiatría ed Panamericana, 7ª ed 1996: 63.
36. Karen A, Matthews. Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle age healthy women. Arch Intern Med 1994; 154 (24): 2349-55.
37. George A Bray M D. Clasificación y valoración de las obesidades. Clin Med North Am 1989; 1: 191-218.
38. Bronfman M. La medicina de la desigualdad. Estrategia metodológica, análisis de las características socioeconómicas de la muestra. Arch Invest Med (Mex) 1988; 19: 351-60.
39. Laguna Piña. Metabolismo de los lípidos. Libro de Bioquímica, 3ª ed Prensa Medica Mexicana 1979; 11: 359-411.
40. Eduardo Zorrilla Hernández. Método práctico de diagnóstico de las hiperlipidemias. Libro, "Lípidos Séricos", Interamericana 2ª ed 1989; 8:100-110.
41. Carlos Posadas Romero, M C Jaime Sepúlveda, Roberto Tapia. Valores de colesterol sérico en la población Mexicana. Salud Pública Mex 1992; 34: 157-167.
42. Paul T Williams MS. Coffee intake and elevated cholesterol and apolipoprotein B levels in men. JAMA 1985; 253 (10): 1407-11.
43. Diagnostic and statical manual of mental disorder (DSM IV), Mood disorder4ª ed. Am Psychiatry Association 1994; 317-49: 1407-11.
44. DSM IV .Anxiety disorders, 4ª Ed, Am Psychiatry Association 1994; 393-444.
45. Jean Claude Alvarez Ph D. Decreased platelet serotonin transporter sites and increased platelet inositol triphosphate levels in patients with unipolar depression: Effects of clomipramine and fluoxetine. Clin Pharm & Ther 1999; 1: 617-24.
46. C.A. Marsdem. Neurofarmacología de la serotonina en el sistema nervioso central. Libro Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, editorial Wiley & sons 1991; 1(1): 11-37.

47. Jonson. Propiedades farmacológicas comparativas de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en animales. Libro Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, editorial Wiley & sons 1991; 1(2): 39-74.
48. W.F. Boyer J.P. Feighner. La hipótesis serotoninérgica: necesaria pero insuficiente. Libro Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, editorial Wiley & sons 1991; 1(3): 75-84.



ANEXOS

- 1. Carta de información y consentimiento para el paciente.**
- 2. Historia clínica**
- 3. Cuestionario para depresión de Calderón Narváez y de Hamilton.**
- 4. Técnicas de laboratorio**

TESIS CON
VALOR DE CANCELACIÓN

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN
EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN EL ADULTO.**

México D.F. a _____ de 1998.

Acepto participar en el proyecto de investigación titulado "Relación entre el colesterol y receptores 5-HT₂ de plaquetas, en sujetos con diversos grados de depresión", registrado ante el comité local con el número 98-735-0002.

El objetivo de este estudio es conocer si existe relación entre el colesterol sanguíneo con otras sustancias que intervienen en la regulación del estado de ánimo y servirá también para determinar si hay diferencias en personas con depresión (que padecen tristeza y ansiedad) comparadas con personas normales. Los resultados que se obtengan de todos los participantes, podrán contribuir a ampliar el conocimiento y los criterios de tratamiento para esta enfermedad.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en contestar 2 cuestionarios, uno con entrevista de un psiquiatra y otro en forma personal, que obtienen datos sobre mi estado de ánimo, pero no datos de mi vida personal. Además será revisado(a) por un médico internista y se me tomarán 20 ml de sangre venosa del antebrazo y en caso de que el investigador me lo pida donaré 40 ml más de sangre para los estudios de receptores.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos e inconvenientes, que pueden ser, la presencia de un moretón y dolor en el sitio de punción por 2 a 3 días, lo cual es raro y que deberé acudir a consulta. De mis resultados, independientemente de la investigación, se derivará mi tratamiento de acuerdo a lo habitual.

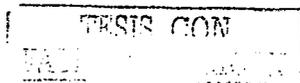
El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo que pudiera ser ventajoso para mí, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento. El investigador principal me ha dado seguridades de que no me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionar la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Testigo

Investigador Médico Internista
Hilda Rivera Mendoza

Testigo



HISTORIA CLÍNICA

Nombre _____ Edad _____ Sexo (M) (F)

Afiliación _____ Procedencia _____ Teléfono _____

_____ Estado civil (S) (C) (V) (D) (UL)

Estado socioeconómico (B) (R) (M):

Escolaridad: (\leq a 3 años) (4 - 7 años) ($>$ de 7 años); Hacinamiento: (1 - 2 pers/cuarto) (3 p/c) ($>$ 4) Vivienda: Piso (recubrimiento) (cemento) (tierra); Agua potable (en casa) (vecindario) (público); Drenaje (en casa) (del vecindario) (otro).

Antecedentes Depresión mayor en padres o hermanos () Epilepsia ()
DM () HTA () Sd. Diarreico crónico () infecciones de SNC ()
Tiempo de evolución de la depresión (_____ años) Menopausia ()
Fármacos (nombre, dosis y tiempo de administración)

Consumo antes de la toma de la muestra sanguínea: Café () alcohol ()
tabaco ()

Exploración física: Peso _____ kg Talla _____ m IMC _____ kg/m^2

TA _____ mmHg

Cabeza _____

Cuello _____

Tórax _____

Abdomen _____

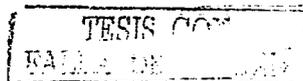
Genitales _____

Extremidades _____

Laboratorio

BH: Hb _____ g/dL plaquetas _____ Leucocitos _____

QS: glucosa _____ mg/dL coiesterol _____ mg/dL Triglicéridos _____ mg/dL



PFR: Creatinina _____ mg/dL depuración de creatinina en orina de 24 h
_____ ml/min

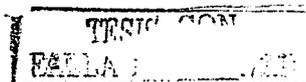
PFH: TP _____ % TTP _____ % TGO _____ mg/dL TGP _____ mg/dL
DHL _____ mg/dL BT _____ mg/dL Albumina _____ mg/dL
Globulinas _____ mg/dL

Diagnósticos:

Diagnóstico Psiquiátrico:
Depresión (No) (L) (M) (G)

Otros:
Colesterol en membranas _____ $\mu\text{g}/\mu\text{g}$ de proteína

Bmax de 5-HT 2 _____ fmol/ μg de proteína



**CUESTIONARIO CLÍNICO PARA EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME
DEPRESIVO DEL DR. "DR. GUILLERMO CALDERÓN NARVAEZ"**

Nombre _____ Edad _____ Sexo _____ estado civil _____

No

Sí

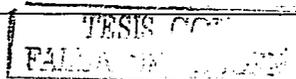
Poco

Regular

Mucho

1. Se siente triste o afligido _____
2. Lloro o tiene ganas de llorar _____
3. Duerme mal en la noche _____
3. En la mañana se siente peor _____
4. Le cuesta trabajo concentrarse _____
5. Ha disminuido el apetito _____
6. Se siente obsesivo o repetitivo _____
7. Ha disminuido su interés sexual _____
8. Su rendimiento en el trabajo es menor _____
9. palpitaciones o presión en el pecho _____
10. Se siente nervioso o angustiado _____
11. Se siente cansado o decaído _____
12. Se siente pesimista _____
13. Le duele con frecuencia la cabeza _____
14. Está más irritable o enojón _____
15. Se siente inseguro _____
16. Siente que es menos útil a la familia _____
17. Siente miedo de algunas cosas _____
18. Ha sentido deseos de morirse _____
19. Sque antes le interesaba _____

(1ª. Columna ___ x 1 = ___) + (2ª ___ x 2 = ___) + (3ª ___ x 3 = ___) + (4ª. ___ x 4 = ___)
 20-35: Normal, 36-45: reacción de ansiedad, 46-65: depresión media, 66-80: depresión
 severa. Calificación _____ Dx _____

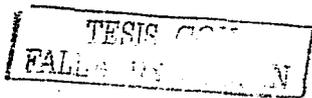


CUESTIONARIO PARA DIAGNÓSTICO DE ANSIEDAD DE HAMILTON

Nombre _____ Fecha _____ Edad _____ Sexo _____

Valores: Ausente = 0 Leve = 1 Moderado = 2 Grave = 3 Incapacitado = 4

PATOLOGÍA	VALOR
Estado ansioso preocupaciones, temor anticipado de que suceda lo peor,	_____
Tensión fatiga, sobresalto, llanto fácil, temblor, inquietud, no hay relajación	_____
Temores a la oscuridad, al abandono, a animales, tráfico o multitudes	_____
Insomnio pesadillas, terrores nocturnos, fatiga al despertar	_____
Depresión desinterés, alteraciones del sueño, falta de placer	_____
Somatización mialgias, calambres, rigidez, tics, rechinar de dientes	_____
Sentidos tinitus, escalofríos, debilidad, prurito, visión borrosa	_____
Cardiovascular taquicardia, palpitaciones, arritmias, dolor precordial	_____
Respiratorio sensación de ahogo, disnea, suspiros, presión torácica	_____
Gastrointestinal flatulencia, náusea, vómitos, estreñimiento, dificultad para deglutir	_____
Genitourinario poliaquiuria, urgencia, amenorrea, frigidez, menorragia, impotencia Eyaculación precoz, pérdida de la libido	_____
Nervioso sequedad bucal, rubor, palidez, sudoración, vértigo, cefalea	_____
Comportamiento rostro preocupado, palidez facial, eructos, tics, midriasis	_____
En la entrevista inquietud, impaciencia, temblor de manos, ceño fruncido,	_____
Puntuación total _____	_____



 TESIS COMPLETA
 FALLO DE HAMILTON

ESCALA PSIQUIÁTRICA DE HAMILTON PARA EVALUAR DEPRESIÓN

1. Humor deprimido:

0. Ausente

1. Estado de ánimo indicado solo al interrogar al paciente.

2. Estado de ánimo reportado espontáneamente

3. Comunica su estado de ánimo de manera no verbal (expresión del rostro)

4. El paciente comunica espontáneamente su estado de ánimo verbalmente

2. Sentimientos de culpa:

0. Ausente

1. Auto reproches, siente que decepciona a la gente

2. Ideas de culpa, reproches de errores pasados o de actos dolosos

3. Piensa que la enfermedad presente es un castigo.

4. Escucha voces acusatorias y alucinaciones visuales

3. Suicidio:

0. Ausente

1. Siente que la vida no vale la pena

2. Desearía estar muerto

3. Ideas suicidas, ademanes y gestos.

4. Intentos suicidas (cualquier intento serio califica como 4)

4. Insomnio temprano:

- 0. Sin dificultad para dormir
- 1. Quejas ocasionales, tarda más de 30 minutos para dormir.
- 2. Dificultad para dormir todas las noches

5. Insomnio medio:

- 0. Sin dificultad
- 1. Inquietud durante la noche
- 2. Despierta o se levanta de la cama

6. Insomnio tardío:

- 0. Sin dificultad
- 1. Despierta temprano, por la mañana pero vuelve a dormir
- 2. No le es posible conciliar el sueño si se levanta de la cama

7. Trabajo y otras actividades:

- 0. Sin dificultad
- 1. Pensamientos y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad relacionada con sus actividades, trabajo o afición.
- 2. Pérdida de interés en sus actividades, aficiones o trabajo, reportados por el paciente o indirectamente al escucharlo, indecisión, vacilación.
- 3. Disminución del tiempo que dedica a sus actividades o en la productividad.
- 4. Dejó de trabajar debido a la enfermedad actual.

TESIS CON
FALLA DE JEN

8. Lentitud de pensamiento y palabra; habilidad para concentrarse disminuida, actividad motora disminuida:

- 0. Pensamiento y palabras normales.
- 1. Mínimo retardo durante la entrevista.
- 2. Obvio retardo durante la entrevista.
- 3. Entrevista difícil
- 4. Completamente estuportoso

9. Agitación:

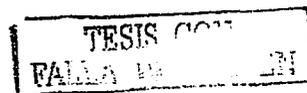
- 0. Ninguna
- 1. Jugando con sus manos, cabello etc.
- 2. Retorciéndose las manos, jugueteando con las uñas, jalándose el cabello, mordiéndose los labios.

10. Ansiedad Psíquica:

- 0. No
- 1. Tensión subjetiva e irritabilidad
- 2. Actitud aprensiva aparente en la cara o al hablar
- 3. Temores expresados espontáneamente

11. Ansiedad somática:

- | | | |
|------------|------------------|-------------|
| 0. Ausente | 1. Mínimo | 2. Moderado |
| 3. Severo | 4. Incapacitante | |



12. Síntomas gastrointestinales:

0. Ninguno
1. Pérdida del apetito, pero come sin que se le requiera; pesantez abdominal
2. Dificultad para comer sin que se le requiera. Usa laxantes o medicamentos para síntomas gastrointestinales.

13. Síntomas somáticos generales:

0. Ninguno
1. Pesadez de extremidades, espalda o cabeza. Dolores de espalda y musculares, pérdida de energía y fatiga.
2. Cualquier síntoma evidente califica 2.

14. Síntomas generales:

0. Ausentes
1. Moderados
2. Severos, tales como pérdida de la libido, alteraciones menstruales.

15. Hipocondriasis:

0. Ausente
1. Auto infligidos (corporales)
2. Preocupación por su salud
3. Quejas frecuentes, soñitud de ayuda
4. Engaño hipocondríaco

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

16. Pérdida de peso:

a) Cuando efectúe la historia clínica

0. Sin pérdida de peso

1. Probable pérdida de peso asociada a la enfermedad

2. Definitiva pérdida de peso

b) Evaluaciones subsecuentes

0. Menos de medio kilo en una semana

1. Más de medio kilo en una semana

2. Más de un kilo en una semana.

17. Introspección:

0. Reconoce estar deprimido y enfermo

1. Reconoce estar enfermo, pero lo atribuye a malos hábitos alimentarios, el clima, exceso de trabajo, virus etc.

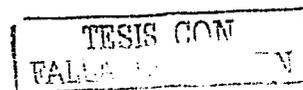
18. Variaciones diurnas:

0. Ausente

1. Moderadas

2. Severas

AM () PM ()



19. Desrealización y despersonalización (ideas nihilistas, irreales)

- 0. Ausente
- 1. Mínimo
- 2. Moderado
- 3. Severo
- 4. Incapacitante

20. Síntomas paranoides:

- 0. Ninguno
- 1. Sospecha
- 3. Ideas de referencia
- 4. Ideas de referencia y persecución

21. Síntomas obsesivo-compulsivos:

- 0. Ausente
- 1. Moderado
- 2. Severo

Puntuación final _____

Depresión: (no) (leve) (moderada) (grave)

TESIS CON
FALLA DE CALIFICACIÓN

TENICAS DE LABORATORIO

Primero se obtuvieron las plaquetas, de la siguiente manera:

Después de 12 h de ayuno, se tomó 60 ml de sangre venosa en antebrazo, con jeringas de 60 ml que contenían 2ml de citrato de sodio, con la finalidad de evitar coagulación. Después se vaciaron en tubos de silástico cónicos para centrifugarlos en frío por 10 minutos a 10,000 RPM que corresponden a 12.16 gravedades (g), con esto se obtuvo el plasma con plaquetas, que se sometió a una segunda centrifugación a 5000 RPM (6 G) durante 10 minutos para separar el concentrado plaquetario, el cual se suspendió en solución salina isotónica en 3 ocasiones con la finalidad de retirar el plasma residual extraído con pipeta, y finalmente en 1 ml de solución salina isotónica se congeló a -70°C , hasta su utilización.

Para obtener las membranas, se procedió a la técnica de congelación y descongelación en 5 ocasiones con la finalidad de lisar las plaquetas.

Una vez obtenidas las membranas, se midió la cantidad de proteínas por el método de Lowery, que se llevó a cabo por duplicado en alícuotas de 10 μL de la suspensión de membranas plaquetarias, y se leyó a 660 nm de longitud de onda en el espectrofotómetro y se informó en $\mu\text{g}/\mu\text{L}$.

Después de determinar las proteínas en membranas plaquetarias, se utilizaron 2 muestras de 10 μL para determinar la concentración de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

colesterol, obteniéndose mediante espectofotometría el colesterol en mg/dL, que después se informó en μg de colesterol/ μg de proteína de membrana.

La saturación se llevó a cabo con Ketanserina tritiada, antagonista específico de los receptores 5-HT₂, su actividad específica fue de 60 Ci/mmol y la unión inespecífica se hizo con serotonina (no radiactiva).

El ensayo se llevó a cabo por triplicado y el volumen total de cada tubo fue de 0.250 ml, preparados de la siguiente manera:

- 150 μg de proteína de membranas.
- 0.050 ml de la ketanserina tritiada en 8 diferentes concentraciones (0.05, 0.10, 0.3, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0 y 20.0 nM).
- 0.050 ml de buffer Tris HCl a un pH de 7.5

Para la unión inespecífica, el volumen de cada tubo se constituyó como sigue:

- 0.150 mL de la suspensión de membranas (con 150 μg de proteína)
- 0.050 mL de ketanserina tritiada en las 8 diferentes concentraciones descritas.
- 0.025 mL de serotonina a una concentración de 100 μM .
- 0.025 ml de buffer tris HCl a pH de 7.5

Al finalizar la preparación de los tubos, se incubaron 30 minutos a 37°C en baño María y después se lavaron con buffer frío, en 3 ocasiones por filtración al vacío en un multifiltro Brandel (Gaithersburgh, MD. EUA). Cada papel filtro (Whatman GF/C) con las diferentes concentraciones de ketanserina, así como de serotonina + ketanserina, se dejaron secar en viales y se les aplicó 5 ml de solución universal de centelleo, para ser leídos por un contador de centelleo Beckman (LS6000SC). Los valores obtenidos fueron procesados con un programa de computadora (EBDA-LIGAND, Biosoft, Elsevier), para obtener la K_d (afinidad del receptor) y la B_{max} (número de receptores), que se obtuvo de la diferencia de la (saturación con ketanserina + serotonina) - (la saturación con serotonina), y se informó en Fmol de receptor/ μ g de proteína de membrana, tanto en los individuos no deprimidos como en los que cursaban con depresión mayor.

TESIS CON
FAL... EN