



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ**

**CALIDAD DE VIDA Y NIVELES SÉRICOS DE TNF- α EN
PACIENTES MEXICANOS CON TUBERCULOSIS Y/O
TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR, COMPARADOS CON
CONTROLES SANOS**

TESIS

**Que para obtener el grado de
ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA**

PRESENTA

Dr. Rodolfo Eduardo Pezoa Jares

**Asesor teórico:
Dr. Josué Alberto Vásquez Medina**

**Asesor metodológico:
Dr. Carlos Sabás Cruz Fuentes**

MÉXICO, D.F. JULIO 2012





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Al Dios Eterno

Por darme la oportunidad de llegar hasta este punto

Por Tu cuidado y protección en estos años

Por la vida y la salud

Hasta aquí me has ayudado

A mi primo Josué

Por tu paciencia, perseverancia y consejos

Por la fé que has tenido en mí

No hubiera llegado hasta este momento sin tu ayuda

Te lo agradezco muchísimo

A mis padres, Mirna y Rogers

Por su apoyo incondicional a lo largo de estos años

El hombre que soy hoy, es el resultado de lo que son ustedes

Y me siento privilegiado por haber nacido en su hogar

Gracias por su infinito amor y paciencia

A mi hermano Roger

Por su confianza y las expectativas depositadas en mí

Después de la más terrible tempestad, siempre saldrá un sol brillante, recuérdalo

Al Dr. Carlos Cruz, por su asesoría a lo largo de la realización de esta tesis

Al Dr. Ricardo Lascurain, Dra. Magaly Álvarez y Dra. Ana López-Bago, por brindarme la oportunidad de participar en este proyecto

A la Dra. Gabriela Armas, por su apoyo desde la inepción de este trabajo y asesoría en el análisis estadístico

A todas aquellas personas e Instituciones que hicieron posible la realización de esta investigación

ÍNDICE

CAPÍTULO I - Sistema psiconeuroinmunológico	Pág. 3
Introducción	Pág. 3
Psiconeuroinmunología	Pág. 3
Inmunología en el sistema nervioso	Pág. 5
Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA)	Pág. 8
Interacciones neuro-inmuno-endócrinas	Pág. 12
CAPÍTULO II – Factor de necrosis tumoral α (TNF-α)	Pág. 15
Introducción	Pág. 15
Características moleculares	Pág. 15
Efectos biológicos	Pág. 17
CAPÍTULO III – Tuberculosis	Pág. 19
Introducción	Pág. 19
Epidemiología	Pág. 19
Fisiopatología	Pág. 21
CAPÍTULO IV – Trastorno depresivo mayor	Pág. 25
Introducción	Pág. 25
Epidemiología	Pág. 25
Fisiopatología	Pág. 26
CAPÍTULO V – Comorbilidad entre tuberculosis y trastorno depresivo mayor	Pág. 35
Introducción	Pág. 35
Comorbilidad psiquiátrica en pacientes con tuberculosis	Pág. 35
Padecimientos mentales y riesgo de contraer tuberculosis	Pág. 37
CAPÍTULO VI – Calidad de vida	Pág. 39
Introducción	Pág. 39
Evolución del concepto de calidad de vida	Pág. 39
Conceptualización de la calidad de vida	Pág. 39
Calidad de vida en la tuberculosis	Pág. 41
Calidad de vida en el trastorno depresivo mayor	Pág. 42
CAPÍTULO VII – Justificación	Pág. 44
CAPÍTULO VIII – Objetivos	Pág. 46
Objetivo general	Pág. 46
Objetivos específicos	Pág. 46
CAPÍTULO IX – Hipótesis e hipótesis nula	Pág. 47
CAPÍTULO X – Material y métodos	Pág. 48
Diseño del estudio	Pág. 48
Tamaño de la muestra	Pág. 48
Universo	Pág. 48
Criterios de inclusión	Pág. 49
Criterios de exclusión	Pág. 50
Evaluación de los sujetos	Pág. 52
Instrumentos	Pág. 53
Procedimiento	Pág. 60
Análisis estadístico	Pág. 64

CAPÍTULO XI – Resultados	Pág. 66
Descripción de los datos sociodemográficos y clínicos	Pág. 66
Comparación en los niveles séricos de TNF- α	Pág. 67
Comparación en la calidad de vida (WHOQoL)	Pág. 68
CAPÍTULO XII – Discusión	Pág. 70
CAPÍTULO XIII – Bibliografía	Pág. 73
ANEXO I – Carta de consentimiento informado para paciente	Pág. 81
ANEXO II – Carta de consentimiento informado para sujeto control	Pág. 83
ANEXO III – Cuestionario de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud	Pág. 85
ANEXO IV – Escala de Hamilton de Depresión	Pág. 87
ANEXO V – Inventario de Depresión de Beck	Pág. 89

CAPÍTULO I

SISTEMA PSICONEUROINMUNOLÓGICO

1. Introducción

La relación entre mente, cuerpo y enfermedad se conoce desde la antigüedad. Aristóteles recomendaba a los médicos de su tiempo que “no deberían tratar el cuerpo sin el alma”. El poeta romano Virgilio proclamó que “la mente mueve a la materia”. Ya en tiempos más recientes, Sir William Osler, el padre de la medicina moderna, afirmó que en pacientes con TB era tan importante saber lo que sucedía en la mente de un hombre como en sus pulmones. Se sabe que eventos adversos de la vida o el estrés pueden incrementar la susceptibilidad a infecciones de las vías respiratorias, la hostilidad incrementa la probabilidad de enfermedades cardíacas. Por otro lado, existen factores que se han relacionado con una mejoría en la expectativa de vida en los pacientes con cáncer, como una buena red de apoyo y una actitud optimista. El interés reciente en la interacción mente/cuerpo y enfermedad ha estimulado la necesidad de integrar, dentro de un modelo biológico y conceptual, la relación entre los sistemas nervioso, inmune y endócrino, lo cual es un campo estudiado por la psiconeuroinmunología.¹

2. Psiconeuroinmunología

La psiconeuroinmunología es un campo de estudio relativamente nuevo, el cual investiga el vínculo entre los sistemas nervioso, endócrino e inmune, así como las implicaciones que estos vínculos tienen sobre la salud física y mental. De esta forma, esta disciplina se enfoca en las interacciones medibles entre los procesos fisiológicos y psicológicos.²

El sistema inmune de los vertebrados comprende tres niveles de defensa: 1) las barreras físicas, como la piel y mucosas; 2) la inmunidad innata, cuyos componentes clave son los macrófagos, neutrófilos y proteínas bactericidas solubles como el sistema del complemento y lisozimas; 3) la inmunidad adquirida, la cual es mediada principalmente por linfocitos T y B, que desempeñan un importante rol en la adquisición de la memoria inmunológica.³

Estos tres niveles de defensa son interdependientes y funcionan para provocar una reacción inflamatoria. La inflamación es una respuesta fisiológica que se presenta cuando existe un estímulo estresante. Tales estímulos pueden ser la presencia de infecciones, lesiones, traumatismos e incluso estrés psicológico. La respuesta inflamatoria involucra una serie de mecanismos complejos que neutralizan a los agentes patógenos, reparan los tejidos dañados y promueve la curación.⁴ El proceso inflamatorio es consecuencia de la liberación de citocinas, quimiocinas, fragmentos del complemento y aminas vasoactivas, los cuales son derivados de los macrófagos y mastocitos, los cuales juegan un papel clave en el inicio de la respuesta inflamatoria. Las citocinas son un grupo diverso de proteínas que se pueden considerar como las hormonas del sistema inmune.³

Las citocinas pueden mandar señales al cerebro y sirven como mediadores entre el sistema inmune y el nervioso, lo cual tiene importantes implicaciones. De esta forma, ahora se ve al cerebro como un órgano capaz de tener influencia sobre los procesos inmunes, y de forma contraria, la actividad cerebral puede cambiar en asociación con alguna respuesta inmunológica. En este contexto, se puede ver al sistema inmune como un órgano sensitivo, el cual monitorea no solo el mundo externo, sino también el medio interno.⁵

Aunque sus actividades biológicas específicas pueden variar, se puede distinguir dos grandes categorías de citocinas: proinflamatorias y antiinflamatorias. El primer grupo está involucrado directa o indirectamente en los procesos inflamatorios, entre los que podemos contar a la interleucina-1 (IL-1), IL-6, interferón gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Las citocinas antiinflamatorias inhibe las respuestas inmunes al contrarrestar la activación celular así como la producción de mediadores proinflamatorios; este grupo incluye a la IL-4, IL-10 e IL-13. Existen algunas citocinas, tales como la IL-8, que pueden tener ambas funciones, dependiendo de las concentraciones de la citocina sintetizada.⁶

El sistema psiconeuroinmunológico puede provocar cambios en la producción periférica de citocinas. En este aspecto, son muy importantes los efectos de los corticoesteroides, que son producidos por la corteza de la glándula suprarrenal como componente final del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. El cortisol se encuentra

particularmente involucrado en la regulación de las respuestas inmunes y por lo tanto de la producción de citocinas. Mientras que concentraciones bajas de corticosteroides estimulan la producción de citocinas proinflamatorias, altas concentraciones son inmunosupresoras.⁷

3. Inmunología en el Sistema Nervioso

Existe una compleja interacción entre los sistemas nervioso e inmune, los cuales se comunican de forma bidireccional.⁶ Podemos describir tres tipos de interacciones entre estos sistemas: en el primero, el sistema nervioso actúa de forma recíproca con el sistema inmune; en segundo, el sistema nervioso maneja a los procesos inmunes; por último, el sistema inmune puede regular al sistema nervioso.²

Existen dos grandes vías por la cual el cerebro se vincula con el sistema inmune: el sistema nervioso autónomo y el flujo humoral neuroendócrino producido por la glándula pituitaria.²

Múltiples niveles de conexión anatómica y fisiológica vinculan al sistema nervioso y al sistema inmune, y esta relación se observa tanto en el sistema nervioso periférico, como en el sistema nervioso central.

3.1 Sistema Nervioso Periférico

El cerebro y el sistema inmune se encuentran conectados a través del sistema nervioso autónomo, y se comunican a través de neurotransmisores, citocinas y hormonas. Por medio del nervio vago, el sistema nervioso parasimpático inerva a los tejidos linfoides usando como modulador al neurotransmisor acetilcolina. Por otro lado, el sistema nervioso simpático lo hace por medio de la norepinefrina, la cual es liberada en los ganglios simpáticos y transportada a los sitios efectores a través de fibras que se originan en la médula espinal. El tejido linfoide se encuentra ricamente inervado e incluye al timo, médula ósea, nódulos linfáticos, bazo y tejido linfoide intestinal.⁸

La enzima dopamina β -hidroxilasa cataliza la conversión de dopamina a norepinefrina, la cual se libera en el tejido linfoide a través de terminales nerviosas simpáticas. Los ratones con depleción del gen para esta enzima tienen una mayor susceptibilidad de infección por *Mycobacterium tuberculosis* y una producción alterada

de citocinas Th1 (tales como IFN- γ y TNF) en respuesta a este patógeno intracelular.³ Las terminales nerviosas cutáneas tienen una función en el reclutamiento de leucocitos, lo cual se demuestra al observar que en la piel desnervada existe una reducción en la infiltración leucocitaria en respuesta a algún daño local.⁹ No solo los neurotransmisores, sino también otras sustancias liberadas por las terminales nerviosas, tales como neuropéptidos y factores de crecimiento neuronales, tienen la capacidad de estimular la degranulación de mastocitos.¹⁰ Existe una interacción entre los procesos inflamatorios y el crecimiento neuronal en heridas en reparación, observándose que las citocinas IL-6 e IL-1 favorecen el crecimiento de neuritas y mejoran la producción de factores de crecimiento neuronal.^{3,11}

3.2 Sistema Nervioso Central

Desde una perspectiva psiconeuroinmunológica, el cerebro ya no se considera un órgano separado por completo por la barrera hematoencefálica y puede presentar una respuesta inmune alterada o reducida.⁶

Las citocinas producidas en la periferia pueden inducir la secreción de citocinas por astrocitos y células de microglia macrófagos residentes en el cerebro. Asimismo, existen datos que indican que las citocinas, a través de la activación de astrocitos, pueden promover la recuperación de funciones del sistema nervioso central, convirtiéndolas en factores neuroprotectores y regenerativos.¹² Las citocinas producidas de forma periférica pueden acceder al sistema nervioso central de diversas formas: 1) difusión a través de regiones poco protegidas por la barrera hematoencefálica, como en los órganos circunventriculares o la eminencia media; 2) unión a moléculas acarreadoras específicas para citocinas en el endotelio cerebral; 3) activación de fibras aferentes vagales que transmitan señales inducidas por citocinas a regiones cerebrales específicas (como el núcleo del tracto solitario), y que de éstas sean transmitidas a otros núcleos (como el núcleo paraventricular del hipotálamo) 4) las citocinas periféricas se pueden adherir a receptores en la barrera hematoencefálica, induciendo la activación de segundos mensajeros, cuya acción mediaría un mecanismo indirecto de acceso al cerebro.^{6,13}

Adicionalmente a la difusión o señalización indirecta desde la periferia, las citocinas y sus receptores se producen de forma constitutiva en el sistema nervioso central, principalmente por astrocitos y células de microglia, aunque en ciertas condiciones las mismas neuronas pueden secretar citocinas.⁶ Además, existe evidencia de que ocurre de forma constitutiva un bajo nivel de expresión de citocinas en los vasos sanguíneos del cerebro.⁵

Los primeros estudios sobre el papel de las citocinas en el cerebro sugerían que su expresión y actividad era inducida por infecciones, trauma, isquemia, o diversas enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, la noción de que las citocinas solamente se expresan en el cerebro en respuesta a estímulos patológicos ha sido cuestionada, lo que se debe a recientes datos que indican que diversas citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-8 y TNF- α , se expresan en el cerebro normal y juegan un papel activo en eventos celulares que inducen cambios estructurales a nivel sináptico.¹⁴ Se ha encontrado producción de diversas citocinas en las regiones circumventriculares, hipotálamo, hipocampo, cerebelo, prosencéfalo, ganglios basales y tallo cerebral.⁶

Existe producción de TNF- α en neuronas del hipotálamo, núcleos del rafe y astrocitos; IL-1 puede encontrarse en células de la glía de la corteza e hipotálamo y en neuronas del hipotálamo; IL-6 existe en neuronas del hipocampo y la corteza cerebral; se puede encontrar a la familia del interferón (α, β, γ) en neuronas, astrocitos y células de microglia. La relativa abundancia de citocinas en el hipocampo sugiere que pueden desempeñar un papel en la plasticidad sináptica hipocámpica, lo cual regula la memoria y el aprendizaje. En efecto, hay estudios que demuestran que IL-1 y TNF- α pueden modular la potenciación a largo plazo y la plasticidad dependiente de glutamato.¹²

Aunque la función de las citocinas en el sistema nervioso central todavía no es del todo clara, se piensa que las citocinas proinflamatorias secretadas en el cerebro (tales como IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ) contribuyen en el desarrollo neuronal, plasticidad, sinaptogénesis y reparación tisular.⁶ El ambiente inmunológico único del sistema nervioso regula la mayor parte de las respuestas inflamatorias a nivel local. Sin embargo, en algunas circunstancias puede producirse algún daño al cerebro mediado por el sistema inmune. Por ejemplo, se sabe que IL-1 puede promover daño neuronal

después de lesiones centrales.⁶ Así mismo, el sistema inmune periférico puede mandar señales al cerebro para que provoque una respuesta ante la infección e inflamación, que consiste en la llamada “sickness behavior”, en la cual existen cambios fisiológicos y psicológicos, entre los que se pueden nombrar anorexia, adipsia, somnolencia excesiva y depresión. Se piensa que este tipo de respuesta, que es desencadenada por citocinas proinflamatorias, ha evolucionado con el objetivo de conservar la energía necesaria para luchar contra la infección.¹²

Parte de interacción entre el sistema inmune y nerviosos está mediada por un componente endócrino, en el cual los glucocorticoides cumplen una función clave. La secreción de glucocorticoides es una respuesta al estrés inducido por una amplia gama de estímulos, tales como cambios extremos en la temperatura, el miedo, hambre y daño físico. También son liberados como consecuencia de las respuestas inmunes y pueden limitar dichas respuestas por medio de un sistema de retroalimentación neuroendócrina.³

4. Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA)

La función del eje HPA ha ocupado una posición central dentro de las investigaciones psico-endócrinas. Ya en 1936, Hans Selye desarrolló el concepto de que existe una conexión entre el eje HPA y el sistema adrenomedular e hizo la observación de que el eje se activaba tempranamente de forma inespecífica ante un estímulo dañino o estresor. La exposición continua al mismo estímulo resultaba en cambios adaptativos en los sistemas endócrino e inmune, caracterizado por hipertrofia suprarrenal e hipofisaria, así como cambios en la composición de células del sistema inmune. Estos cambios fueron llamados síndrome de adaptación general.¹⁵

El eje HPA esta centralmente modulado por circuitos límbicos que involucran a la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal orbitomedial, razón por la cual factores psicológicos pueden activar la respuesta de estrés.¹⁶

La síntesis y liberación de corticosteroides está controlada por el eje HPA. Los corticosteroides se producen en la corteza de la glándula suprarrenal, dividiéndose en tres tipos: mineralocorticoides, hormonas sexuales y glucocorticoides. El cortisol moviliza la energía al promover la actividad catabólica y suprimir las funciones

anabólicas (ej. reproducción, crecimiento, digestión, inmunidad). La liberación de cortisol varía a través del día, observándose una secreción máxima en las primeras horas de la mañana.¹⁷

Los niveles de hormona liberadora de corticotrofina (CRH), hormona adrenocorticotrófica (ACTH) y de cortisol se elevan en respuesta a diversos tipos de estrés físico y psicológico. Funcionan como factores clave en el mantenimiento de la homeostasis, así como en el desarrollo de respuestas adaptativas ante estímulos nuevos o desafiantes. La activación del eje HPA por el estrés agudo produce un incremento transitorio de cortisol y una resistencia parcial a la retroalimentación inhibitoria de los glucocorticoides. Esto persiste durante y poco después de que ocurra el estímulo estresor e involucra una rápida desensibilización de los receptores de glucocorticoides en el cerebro.¹⁸ La respuesta hormonal depende de las características del estresor, así como de la capacidad del individuo de evaluar y afrontar este estresor.¹⁹ De esta forma, observamos que el glucocorticoide de mayor interés en salud mental es el cortisol.

El hipotálamo controla la actividad secretora de las glándulas suprarrenales. Éste sintetiza y libera la CRH dentro de la circulación portal hipofisiaria, en turno estimulando la liberación de ACTH desde la hipófisis anterior. El hipotálamo tiene aferencias inhibitorias provenientes del hipocampo, así como aferencias activadoras desde la amígdala, lo cual es importante para entender el papel endócrino que tienen la depresión y ansiedad. El CRH también activa el locus coeruleus, resultando en la activación del sistema simpático, el cual forma parte del sistema de respuesta aguda al estrés. Los efectos fisiológicos del CRH son mediados por los receptores CRH1 y CRH2 (antes llamados CRF1 y CRF2). Los receptores CRH 1 se encuentran situados en el núcleo paraventricular del hipotálamo y su activación es responsable de la respuesta de “huir o pelear”. Los receptores CRH2 se encuentran en el hipotálamo y tallo cerebral, sin embargo son activados por los péptidos urocortina 2 y 3, los cuales se sintetizan en el hipotálamo y la amígdala. Es la activación de estos receptores lo que medía una respuesta adaptativa al estrés. De esta forma, se sabe que la activación de los receptores CRH1 resulta en reacciones de ansiedad mientras que la activación de CRH2 tiene efectos ansiolíticos.¹⁵

La ACTH se libera a la circulación sistémica y estimula la secreción de cortisol desde la corteza suprarrenal. Esto tiene una variedad de efectos fisiológicos en el cuerpo, incluyendo al cerebro, lo cual puede ser evidenciado al observar la incidencia de síntomas psiquiátricos en pacientes con trastornos endócrinos como las enfermedades de Cushing o Addison.¹⁷ La acción de la ACTH es mediada por los receptores de melanocortinas (MC1 al MC5), siendo el receptor MC2 el más relevante en el eje HPA debido a que responde exclusivamente a la estimulación por ACTH, se expresa en la corteza suprarrenal y adipocitos, y se encuentra involucrado en el proceso de esteroidogénesis. La activación de MC2 requiere una proteína accesoria denominada MRAP (melanocortin 2 receptor accessory protein), la cual interactúa de forma directa con MC2 y es esencial para su transporte del retículo endoplásmico a la superficie celular. Aquellos individuos que carecen de MRAP son resistentes a la acción de ACTH y tienen deficiencia de glucocorticoides.²⁰

Bajo el control de la ACTH, los glucocorticoides se secretan en cantidades relativamente altas (ej. cortisol de 10 a 20 mg/día) desde la zona fasciculada de la corteza suprarrenal. Los glucocorticoides tienen distintas funciones en el organismo, entre las que se pueden mencionar: incremento en las concentraciones séricas de glucosa a través de acciones sobre el glucógeno y en el metabolismo de lípidos y proteínas; inducción de catabolismo en los músculos, piel y tejido conectivo; inhibición de la función de los osteoblastos; incremento en la presión arterial a través de mecanismos que involucran al riñón y los vasos sanguíneos. A nivel inmunitario, en general suprime las respuestas inmunes.²¹

Los glucocorticoides son hormonas esteroideas que difunden libremente en el citoplasma de las células blanco y se unen a dos tipos diferentes de receptores: tipo I o receptores de mineralocorticoides (MR) y tipo II o receptores de glucocorticoides (GR). Los receptores funcionan como factores de transcripción que regulan de forma positiva o negativa la expresión de genes. Los MR se expresan principalmente en el tejido renal, corazón e intestino, aunque también se encuentran en regiones límbicas como el hipocampo. Los MR tienen gran afinidad por los glucocorticoides y se encuentran completamente ocupados en condiciones fisiológicas normales, cuando existen niveles basales de glucocorticoides endógenos. Los GR se expresan en todos los tejidos del

cuerpo y tienen una baja afinidad a los glucocorticoides endógenos, por lo tanto necesitan unas mayores concentraciones de glucocorticoide –como sucede durante el estrés- para estar totalmente activados. Existe amplia literatura que asocia el control del eje HPA a estructuras límbicas. En efecto, estudios en los que se provocan lesiones han demostrado que la destrucción de partes del hipocampo o de la corteza prefrontal medial prolongan las respuestas del eje o demoran la inhibición del mismo. Estas estructuras límbicas tienen una rica expresión de GR, lo que sugiere que la mayor parte de los mecanismos de retroalimentación negativa del eje HPA se encuentran mediados por estos receptores, actuando sobre la corteza prefrontal, hipocampo, núcleo paraventricular e hipófisis anterior al inhibir la síntesis y secreción de CRH y ACTH.^{22,23}

Dado que los glucocorticoides actúan mediando la transcripción de genes, resulta sorprendente observar la velocidad en la que ocurre la retroalimentación negativa del eje HPA, pudiéndose inhibir de minutos. Este lapso de tiempo es demasiado rápido para ser mediado por efectos genómicos, por lo tanto, una retroalimentación rápida debe estar mediada por acciones no genómicas, posiblemente a nivel de la membrana celular. Recientes estudios indican que los glucocorticoides se ligan a receptores de membrana de las neuronas productoras de CRH en el núcleo paraventricular, lo cual produce una cascada intracelular que moviliza la síntesis de endocannabinoides. La liberación de éstos últimos produce la inhibición presináptica de la liberación de glutamato, reduciendo la actividad de las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular.²²

Aparte de ser regulado por los glucocorticoides, el eje HPA también se regula por mecanismos inmunológicos, lo cual concuerda con la visión de que los sistemas nervioso e inmune tienen una comunicación bidireccional, así como la existencia de una influencia mutua entre el eje HPA y reacciones inflamatorias mediadas por el sistema inmune. La comunicación entre ambos sistemas se conoce como interacciones neuro-inmuno-endócrinas, en las que están involucrados mecanismos hormonales y neuronales por los cuales el cerebro regula la función del sistema inmune, y en contraposición, las citocinas permiten al sistema inmune regular al cerebro.^{24,25}

5. Interacciones neuro-inmuno-endócrinas

Estas interacciones se dan a dos niveles: 1) Las hormonas y neuropéptidos secretados por el sistema nervioso, en particular aquellos involucrados en el funcionamiento del eje HPA, tienen acciones directas sobre el sistema inmune, tanto a nivel celular como humoral 2) Las citocinas y mediadores de la inflamación tienen efectos reguladores sobre el cerebro, en particular en las estructuras que regulan el eje HPA

5.1 Efectos inmunológicos del sistema neuroendócrino

Existe evidencia que indica la presencia de receptores a hormonas neuroendócrinas en las células del sistema inmune y que estas hormonas pueden modular funciones específicas de las células inmunológicas. Los linfocitos B tienen tres veces más receptores de ACTH en comparación con los linfocitos T. La unión de ACTH al receptor inicia una cascada de señalización que involucra al AMP cíclico y la movilización de calcio. Esta hormona puede modular la función de los macrófagos a través de la activación de canales de potasio dependientes de calcio. La ACTH suprime la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) tipo II, estimula la actividad de las células natural killer (NK), suprime la producción de IFN- γ , modulan la producción de IL-2 y funciona como un factor de crecimiento tardía para los linfocitos B.²⁶

Los dos tipos principales de receptores de CRH, CRH1 y CRH2, se encuentran en los leucocitos. In vitro, CRH mejora la mitogénesis de linfocitos B y T así como la inducción de citocinas, e inhibe la activación de fagocitos, producción de anticuerpos y actividad de las células NK. In vivo, aunque por lo general CRH es proinflamatorio, puede inhibir la actividad de células NK y la producción de anticuerpos. Se piensa que estas funciones inhibitorias están mediadas por los glucocorticoides, mientras que los efectos directos son proinflamatorios.²⁶

Se sabe que el estrés perjudica al sistema inmune, lo cual se evidencia en parte al observar los efectos inmunosupresores de los glucocorticoides. Los glucocorticoides inhiben las síntesis de citocinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-1, IL-8, IL-11, IL-12

e IFN- γ y de igual forma activan la síntesis de citocinas antiinflamatorias como la IL-4 e IL-10; así también los glucocorticoides inhiben las células mediadoras de la respuesta inmunológica y la expresión de moléculas de adhesión.⁴

Sin embargo, los glucocorticoides endógenos en dosis fisiológicas no son totalmente inmunosupresores e incluso podrían mejorar la función inmune.²⁷ Existen factores que son importantes en la mediación de los efectos antiinflamatorios de los glucocorticoides y que explican el efecto que éstos tienen sobre genes que no contienen elementos de respuesta a glucocorticoides en sus regiones promotoras. La proteína activadora 1 (AP-1) se compone de subunidades Fos/Jun y es un factor de transcripción proinflamatorio, el cual es inducido por una serie de citocinas. El complejo GR-glucocorticoide se puede ligar a c-jun y prevenir su interacción con AP-1. De forma similar, existe un antagonismo entre el GR y el factor nuclear B (NF-B). Este último es un factor de transcripción expresado de forma ubicuita el cual activa una serie de genes involucrados en el desarrollo de linfocitos, la respuesta inflamatoria, defensas del huésped y la apoptosis.²¹

Las catecolaminas inhiben la producción de citocinas proinflamatorias como IL-12, TNF- α e IFN- γ , estimulan la producción de citocinas antiinflamatorias como IL-10 y el factor transformador de crecimiento (TGF- β). De esta forma, causan una supresión selectiva de la respuesta de linfocitos Th1 y mejora la respuesta de Th2. Por otro lado, en macrófagos estimulados con lipopolisacáido (LPS), la acetilcolina atenúa la liberación de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18) pero no IL-10 que es antiinflamatoria.²⁵

5.2 Efectos neuroendócrinos del sistema inmune

Actualmente se sabe que las células del sistema inmune también son capaces de producir hormonas neuroendócrinas, tales como ACTH, hormona del crecimiento (GH), hormona estimulante de tiroides (TSH), prolactina (PRL), hormona luteinizante (LH), hormona estimuladora de folículos (FSH), así como hormonas hipotalámicas como la somatostatina, CRH, hormona liberadora de GH (GHRH) y hormona liberadora de LH (LHRH). Se piensa que estas hormonas se usan tanto en la regulación intra-inmune

(con un patrón de secreción autocrina o paracrina) así como en la comunicación bidireccional entre el sistema inmune y neuroendócrino.²⁶

Se ha demostrado que la expresión de citocinas y sus receptores se lleva a cabo tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Las citocinas regulan el desarrollo hipofisiario, su proliferación celular, la secreción hormonal y los mecanismos que controlan la retroalimentación del eje.²⁴ La IL-1 β , TNF- α e IL-6 periféricas pueden cruzar la barrera hematoencefálica y alcanzar el líquido cefaloraquídeo de igual manera que el fluido de los espacios intersticiales del cerebro y la médula espinal por medio de un mecanismo dependiente de un transportador saturable que funciona en concentraciones plasmáticas muy elevadas. De igual forma las citocinas periféricas pueden unirse a los receptores de la superficie del endotelio vascular en el cerebro, incrementando la síntesis y la secreción de mediadores solubles como las prostaglandinas y el óxido nítrico que se difunden en el parénquima cerebral para modular la actividad de grupos específicos de neuronas.⁴ Las citocinas proinflamatorias son capaces de afectar la liberación de hormonas hipofisiarias o hipotalámicas. IL-1 estimula la expresión del gene que codifica a CRH en el hipotálamo, estimula la liberación de arginina-vasopresina (AVP) por el hipotálamo, y la liberación de ACTH de la hipófisis anterior. IL-2 estimula la secreción de AVP. IL-6 y TNF- α también estimulan la secreción de ACTH. En la inflamación crónica, existe un cambio en la orquestación del eje HPA, cambiando de una mediación por la CRH a la mediación por AVP.^{21,24}

A nivel periférico, la administración de endotoxinas e IL-1 en el nervio vago induce la expresión de Fos (componente de AP-1) en el ganglio sensitivo de este nervio y la vagotomía subdiagramática inhibe la activación del núcleo paraventricular con la subsecuente secreción de ACTH, en respuesta a lipopolisacáridos (LPS) e IL-1.²⁵

En contraste con los efectos de las citocinas periféricas sobre las respuestas neuroendócrinas en el sistema nervioso central, las citocinas producidas en el cerebro por la glía o células inmunes actúan más como factores de crecimiento, los cuales pueden ser factores protectores contra la muerte neuronal (ej. después de un traumatismo) o factores que median la muerte celular de enfermedades neurodegenerativas, como en la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, accidentes cerebrovasculares, o SIDA.²⁵

CAPÍTULO II

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α (TNF- α)

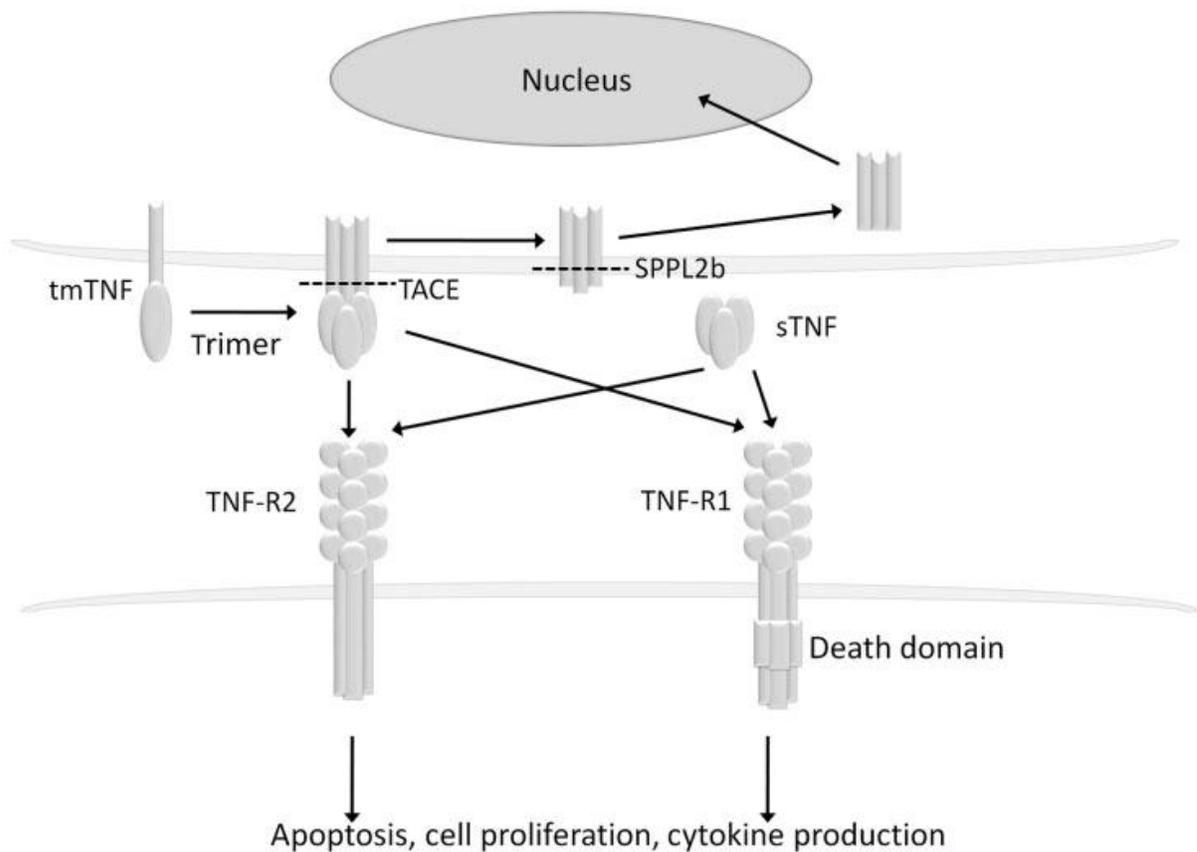
1. Introducción

El potencial antitumoral del sistema inmune in vivo fue reconocido hace aproximadamente 100 años por el doctor William B. Coley. Posteriormente, se descubrió un factor citotóxico producido por los linfocitos al cual se le denominó linfoxina, así como un factor citotóxico soluble producido por los macrófagos al cual se le llamó factor de necrosis tumoral (TNF). Se encontró que ambos podían causar lisis celular, especialmente de líneas de células tumorales. En 1984 se pudo clonar el cDNA que codificaba a la linfoxina y al TNF, encontrándose una homología funcional y estructural entre ambas citocinas, lo cual implicaba que eran miembros de una superfamilia de genes. En consecuencia, las citocinas fueron renombradas, denominándose TNF- α al TNF, y TNF- β a la linfoxina. TNF- α y TNF- β son los miembros más pluripotentes de la superfamilia TNF, de la cual existen al menos 18 miembros distintos.²⁸

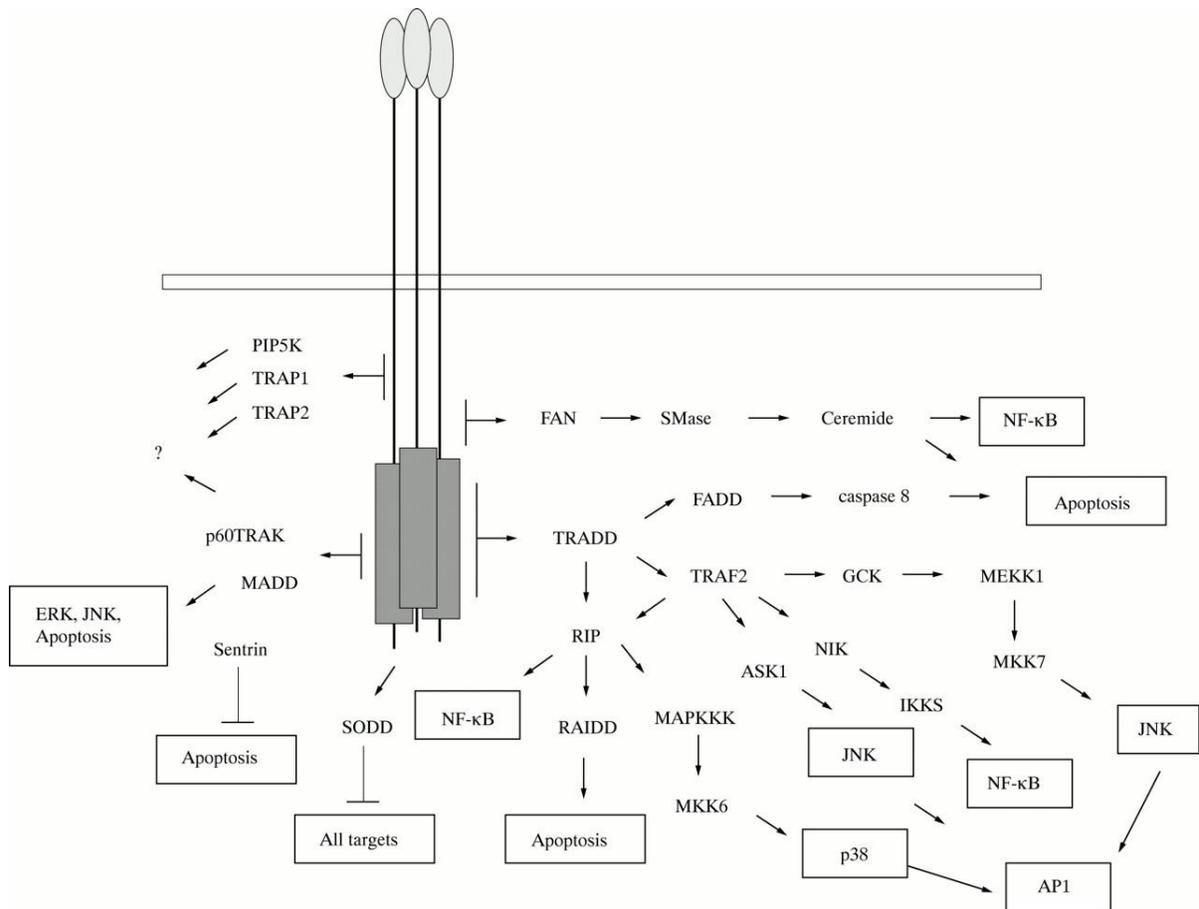
2. Características moleculares

El TNF- α es una citocina producida de forma predominante por los monocitos y macrófagos, aunque puede ser producida por otros tipos de células como mastocitos, células endoteliales, tejido neural, linfocitos T y B o células NK. El TNF- α existe en dos presentaciones: una forma soluble y como una proteína transmembranal. Sin embargo, esta citocina se produce de forma primaria como una proteína transmembranal de 212 aminoácidos, arreglada en homotrímeros estables. La forma soluble homotrimérica de TNF- α se secreta desde su precursor por medio de un clivaje por la enzima convertidora de TNF- α (TACE), la cual es una metaloproteinasa. Después de ser procesada por la enzima TACE, se libera una forma soluble de 157 aminoácidos. Ambas formas de TNF- α se ligan a dos receptores en la superficie celular, denominados TNFR p55 (o TNF-R1; CD120a; p55/60) y TNFR p75 (o TNF-R2; CD120b; p75/80). El receptor TNFR p55 se expresa en la mayoría de tejidos y se une

predominantemente a la forma soluble de TNF- α , aunque puede ser activado por cualquiera de las formas. Sin embargo, la forma transmembranal de TNF- α se une al receptor TNFR p75, el cual únicamente se encuentra en células del sistema inmune.²⁸ La evidencia sugiere que tanto la forma soluble como la transmembranal se encuentran involucradas en la respuesta inmune. El TNF- α transmembranal ejerce su función biológica por medio del contacto célula-célula, lo cual es distinto de la forma soluble que actúa en sitios remotos al lugar de secreción.²⁹



La cascada de señales puede iniciarse con la interacción de varios miembros de la familia de receptores del TNF, como son el CD14, CD40, Fc o los RTNF (24), junto a factores de transcripción, como son el NF- κ B, las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), la cinasa reguladora de señales extracelulares (ERK); la cinasa jun del extremo N-terminal (JNK) y la p38.³⁰



3. Efectos biológicos

El TNF- α es una molécula con múltiples funciones en la inflamación y apoptosis, tiene un papel en la defensa en contra de infecciones virales, bacterianas y parasíticas, así como en enfermedades autoinmunes, y tiene una función en la homeostasis de energía. El TNF es liberado por monocitos / macrófagos y otros leucocitos, endotelio, tejido adiposo y otros tipos de tejido. Se le considera uno de los factores más

importantes de la inflamación y la caquexia, y se encuentra involucrado en diversos procesos regulatorios a lo largo de todo el cuerpo.³¹

Además de la actividad tumoricida, también juega un rol en la apoptosis celular, activación, reclutamiento y diferenciación. Esta citocina está implicada en la inmunopatogénesis de una amplia variedad de enfermedades como el cáncer, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, así como en el shock séptico.²⁸

De forma general, los efectos biológicos de las dosis agudas y elevadas de TNF difieren de los efectos mediados por una exposición repetitiva a dosis bajas de esta citocina. A continuación se revisa una lista de los efectos sistémicos patológicos de TNF³²:

Dosis elevada, aguda

- Shock y daño tisular
- Liberación de hormonas catabólicas
- Síndrome de fuga vascular
- Necrosis intestinal
- Necrosis tubular aguda
- Hemorragia suprarrenal
- Disminución en el potencial muscular de membrana
- Coagulación intravascular diseminada
- Fiebre

Dosis baja, crónica

- Pérdida de peso
- Anorexia
- Catabolismo protéico
- Depleción de lípidos
- Hepatoesplenomegalia
- Inflamación subendocárdica
- Resistencia a la insulina
- Favorece metástasis tumoral
- Liberación de reactantes de fase aguda
- Activación endotelial

CAPÍTULO III

TUBERCULOSIS

1. Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Esta enfermedad se caracteriza por tener una transmisión de humano a humano, un periodo de latencia prolongado desde la infección inicial hasta la manifestación de síntomas y se asocia a una respuesta granulomatosa con inflamación y daño tisular intensos. Es predominantemente una enfermedad pulmonar, sin embargo, otros órganos pueden estar involucrados.³³

La TB ha afectado a la raza humana por miles de años. La muestra más antigua de TB vertebral se ha encontrado en forma de fósiles que datan del año 8000 AC.³⁴ Se han realizado diagnósticos moleculares de tuberculosis en especímenes tisulares históricos en momias peruanas que datan del 1000-1300 AC³⁵. Se ha encontrado DNA de *M. tuberculosis* en extractos tisulares en momias egipcias que datan del periodo del Nuevo Reino (1550-1080 AC).³⁶

A pesar de haber coexistido con la humanidad misma, es hasta 1882 en que Robert Koch, un talentoso microscopista, pudo producir evidencia irrefutable de que un organismo específico era la causa fundamental de la tuberculosis. Usando técnicas de tinción especiales, pudo visualizar bastones muy finos a los cuales llamó “bacilo tuberculoso”.³⁴

A pesar que los primeros medicamentos antituberculosos se descubrieron hace más de 60 años, la tuberculosis hoy en día continúa siendo un problema de salud pública. A nivel mundial ha existido una mejoría en las últimas décadas en cuanto al diagnóstico, tratamiento y control de la TB, sin embargo este progreso se ha visto mermado por la epidemia de VIH, la creciente amenaza de la resistencia a medicamentos y otros factores epidemiológicos importantes que exacerbaban la presencia de la TB.³⁷

2. Epidemiología

A nivel mundial, la TB es la segunda causa de muerte debido a una enfermedad infecciosa, por detrás del VIH/SIDA.³⁸ El número estimado total de casos incidentes en

todo el mundo se elevó a 9.4 millones en el año 2009, más que nunca en la historia. Se estima que las tasas de incidencia a nivel mundial tuvieron un pico en el año 2004 y desde entonces han decaído con una tasa menor al 1% por año. La mayoría de los casos se encuentran en Asia y África, con proporciones menores en la región oriental del Mediterráneo, Europa y América. En términos del número total de casos, los países que se encuentran en primer lugar son India, China, Sudáfrica, Nigeria e Indonesia. Aproximadamente 12% de los casos de TB en el mundo se asocian con la presencia de VIH. Se estima que 2 mil millones de personas tienen una infección latente por M. tuberculosis.³⁷

En Latinoamérica, cerca de 350,000 casos de TB activa y más de 50,000 muertes en humanos fueron estimados durante el año 2004. Brasil, Perú y México son los países con mayor carga de casos activos (un 55% del total de casos estimados), aunque no corresponden a aquéllos con mayor incidencia de la enfermedad.³⁹

En México, la tasa de casos fatales es alta, reportándose más del 17%. En nuestro país la TB continúa siendo endémica y aproximadamente 3,000 personas mueren por esta enfermedad cada año. La tasa de incidencia de TB estaba en decline a finales de los años 80s y desde entonces la tasa ha permanecido estable, con algunas variaciones. Para el año 2006, la tasa de TB por cada 100,000 habitantes se encontraba en 12.8 casos por año.^{39,40}

La TB continúa siendo una enfermedad de la pobreza, inextricablemente asociada al hacinamiento y la desnutrición, sin embargo, existen otros factores de riesgo asociados con su aparición. La infección por VIH es el más potente de estos factores de riesgo, observándose un riesgo 20 veces más grande de desarrollar TB en pacientes con VIH. Otros factores de riesgo son el consumo de alcohol y el tabaquismo, observándose con este último un aumento de riesgo de casi el doble para desarrollar TB. La diabetes se asocia con un incremento de tres veces el riesgo de padecer TB. El uso de medicamentos inmunosupresores como los corticosteroides es otro factor de riesgo, y en países industrializados se ha observado la aparición de TB en pacientes que usan antagonistas de TNF para el tratamiento de enfermedades reumatológicas. Existe evidencia que indica la existencia de una susceptibilidad

genética para la TB, observándose en individuos con variantes genéticas de la proteína de macrófagos asociada a resistencia natural (NRAMP), receptor de vitamina D (VDR), sintetasa de óxido nítrico (NOS2A) y vías asociadas con el IFN- γ .³⁷

3. Fisiopatología

M. tuberculosis es un patógeno intracelular aerobio estricto, con forma de bacilo, que muestra predilección por el tejido pulmonar rico en suministro de oxígeno.⁴¹ Comparado con otras bacterias, su pared celular rica en lípidos es relativamente impermeable a las tinciones básicas a menos que se combinen con fenol. De esta forma, *M. tuberculosis* no es gran positivo ni gran negativo, sino que se le describe como ácido-alcohol resistente. *M. tuberculosis* se divide cada 15 a 20 horas, lo cual es extremadamente lento si se compara con otras bacterias (ej. *Escherichia coli* se divide cada 20 minutos). Esta replicación lenta y la habilidad para persistir en un estado latente traen como resultado que se necesiten tratamientos de larga duración. Los avances en genómica han puesto en evidencia que la cantidad de variaciones en la secuencia del genoma de *M. tuberculosis* y la consecuente diversidad genética tienen importantes consecuencias fenotípicas.³⁷

La historia natural de la enfermedad y los síntomas clínicos de la TB se encuentran íntimamente ligados a las defensas del huésped. El bacilo no elabora toxinas, no obstante la inflamación y daño tisular característicos de la enfermedad son mediados por la respuesta inmune del huésped a la infección.³³

En la mayoría de casos de infección por *M. tuberculosis*, un individuo puede mantenerse asintomático, y esta latencia puede extenderse por el resto de la vida. Sin embargo, la reactivación de la infección latente puede suceder si ocurre una perturbación en la respuesta inmune, lo que conlleva a una TB activa.⁴² Una TB latente se define solamente al poner en evidencia que existe una sensibilización inmunológica a las proteínas de la micobacteria en ausencia de signos y síntomas de enfermedad activa. Una forma de evidenciar esto es observando una reacción a la prueba de tuberculina, usando el derivado proteico purificado (PPD).⁴³ En individuos con TB latente el sistema inmune retiene suficiente control sobre la replicación de la bacteria, de tal forma que se mantiene al tejido libre de daño.³⁷ Al ser infectados por *M.*

tuberculosis, la mayoría de individuos establecerá una infección latente, sin embargo, 10% desarrollará en algún punto una enfermedad activa.⁴⁴

En el control de la infección por *M. tuberculosis* están involucrados dos niveles de defensa del huésped: la inmunidad innata y la inmunidad adquirida. Ambos actúan de forma sinérgica.

3.1 Inmunidad innata en la TB

Los mecanismos inmunes que operan durante el inicio de la infección por *M. tuberculosis* y durante la enfermedad activa son diferentes. La respuesta inflamatoria es un prerrequisito para un control eficiente del microorganismo en las etapas iniciales de la infección, aunque esta respuesta pueden convertirse en dañina en etapas crónicas de la enfermedad.⁴⁴

La primera interacción entre *M. tuberculosis* y el huésped se da a nivel de la inmunidad innata, siendo mediada por receptores de reconocimiento de patrones. Los macrófagos y células dendríticas reconocen productos químicos de *M. tuberculosis*, tales como lipoarabinomano, dimicolato y N-glucililmuramil. Aunque no son parte del sistema innato, los linfocitos T tienen un papel importante en este proceso, actuando en conjunto con los macrófagos para promover la formación de granulomas, los cuales son altamente efectivos para contener la infección, aunque no para eliminarla. Los granulomas son estructuras organizadas que se componen de linfocitos, macrófagos, neutrófilos y en ocasiones fibroblastos, las cuales tienen un centro necrótico, el cual nace en respuesta a una estimulación antigénica constante en la presencia de macrófagos.³⁷

El entendimiento sobre la dinámica del huésped y el patógeno ha cambiado fundamentalmente en años recientes. La teoría tradicional que distingue a la infección latente de la enfermedad activa como estados binarios es muy simplista. Los granulomas no son estructuras fijas e inertes, sino que son dinámicos. Respecto a los granulomas, se piensa que existen en un espectro continuo de estados tanto en el mismo individuo como entre diferentes individuos, con grados variables de control inmune y de carga bacilar.³⁷

3.1 Inmunidad adquirida en la TB

La participación de los linfocitos T CD4+ es importante debido a la producción de citocinas que se encuentran involucradas en la inmunidad celular contra la TB. Los linfocitos Th1 producen mediadores inmunes, tales como IFN- γ y TNF- α , que activan a los macrófagos. Así mismo producen factores solubles que promueven otros tipos de células inmunes al sitio de infección.^{44,45}

El papel del TNF- α en el control del patógeno es complejo, sin embargo, esta citocina tiene un rol como mediadora de la activación de macrófagos, regula la expresión de moléculas de adhesión celular, otras citocinas y sus receptores, así como la formación y mantenimiento del granuloma. En conjunto con IFN- γ , induce la producción de especies reactivas de nitrógeno en los macrófagos a través de la acción de la enzima nitrógeno sintetasa, lo cual se considera un mecanismo de defensa básico en el huésped en contra de la infección por *M. tuberculosis*. En experimentos con modelos murinos, se inoculó *M. tuberculosis* en ratones con knock-out para TNF- α y su receptor, así como a ratones controles no modificados genéticamente. Aquellos ratones deficientes de TNF- α o del receptor de TNF muestran mayores cuentas bacterianas y una muerte más rápida en comparación con ratones control.⁴² El papel de TNF- α en la etiología de la infección por *M. tuberculosis* en humanos queda evidenciado en el tratamiento de enfermedades reumáticas con anticuerpos monoclonales (infliximab), los cuales bloquean a TNF- α , provocando manifestaciones extrapulmonares y diseminadas de TB.⁴⁶

IL-1 se produce en pacientes con TB y se ha encontrado dentro de los granulomas. Se ha encontrado un incremento en la producción de IL-6 durante los estadios tempranos de la infección por *M. tuberculosis* y en los sitios de infección. La IL-6 puede ser perjudicial en las infecciones por micobacterias debido a que inhibe la producción de TNF- α e IL-1, y ha sido demostrado que los niveles de IL-6 incrementan a medida que la enfermedad se agrava. La IL-10 regula a la baja la respuesta inducida por linfocitos Th1 hacia *M. tuberculosis* e inhibe la citotoxicidad asociada con el complejo mayor de histocompatibilidad en contra de macrófagos infectados. IL-10 aumenta a

medida que la enfermedad progresa. El TGF- β e IL-10 exhiben una actividad conjunta debido a que el TGF- β induce selectivamente la producción de IL-10 y ambas citocinas muestran un sinergismo para suprimir la producción de IFN- γ . También se ha observado que las concentraciones de citocinas secretadas varían de acuerdo al estadio de la enfermedad. Por ejemplo, en pacientes con afectación pulmonar leve a moderada, se observan niveles más altos de INF- γ e IL-2 en comparación con pacientes con enfermedad avanzada, mientras que en pacientes con enfermedad moderada o avanzada demuestran mayores niveles de IL-14 e IL-6 en comparación con casos leves. En casos severos también se observan las concentraciones más altas de IL-10.⁴⁷

CAPÍTULO IV

TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

1. Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad mental que se manifiesta por un cambio en el ánimo, que puede ser tristeza o irritabilidad, anhedonia, y varios cambios psicofisiológicos, tales como alteraciones en el sueño, el apetito o en el deseo sexual, llanto, disminución en la función psicomotora y que en su grado máximo puede presentarse ideas de muerte o conductas suicidas, así como síntomas psicóticos.¹⁹ El TDM es un trastorno psiquiátrico donde se observa un deterioro en el funcionamiento global y bienestar de las personas con esta enfermedad. Los resultados del estudio sobre la carga mundial de las enfermedades efectuado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) demostraron que la depresión unipolar es la principal causa de años de vida perdidos por discapacidad y que en 1990 a esta afección le correspondió el 10,5% de los años perdidos por discapacidad en el mundo.⁴⁸ En la actualidad el trastorno depresivo mayor ocupa el cuarto lugar entre las enfermedades más discapacitantes y se estima que para el año 2020 se encontrará en segundo lugar.⁴⁹

2. Epidemiología

En todo el mundo, la depresión es un serio problema de salud pública de una muy alta prevalencia, la cual se calcula en 6.6% a 12 meses del 6.6% y una prevalencia a lo largo de la vida de 16.2%.⁵⁰

En los Estados Unidos, se ha reportado que uno de cada seis individuos de la población general sufre este padecimiento, siendo la prevalencia casi del doble en mujeres y es la principal causa de discapacidad en menores de 45 años.^{51,52}

En América Latina se han llevado a cabo varias investigaciones sobre este tema, que han aportado una valiosa información para la realización de investigaciones epidemiológicas a gran escala en la región. Las prevalencias encontradas en personas mayores de 18 años, medidas en un período de 12 meses variaban entre 4,5% y 7,1%.⁴⁸

En dos estudios realizados en México se ha encontrado que la prevalencia a lo largo de la vida en la población general es de 3.3% al 4.5%, siendo de 2% - 2.5% en hombres y 4.5% - 5.8% en mujeres. Estas diferencias respecto al género se mantienen de manera consistente independientemente del grupo de edad; el porcentaje de individuos afectados, por otro lado, se incrementa con la edad en ambos sexos. Por ejemplo, en mujeres menores de 40 años el porcentaje alcanza el 4% y en mayores de 60 años hasta el 9.5%. Entre los hombres, la prevalencia de depresión es de 1.6% en menores de 40 años y de 5% en los adultos mayores, observándose tasas más altas en zonas rurales que en urbanas. La prevalencia de depresión es inversamente proporcional al nivel de escolaridad.^{53 54}

3. Fisiopatología

Para comprender de forma adecuada la fisiopatología de los trastornos del humor y no conformarnos con las interpretaciones reduccionistas previas, debemos tener una visión global que abarque los distintos niveles fisiopatológicos de la enfermedad. Los niveles implicados van desde las alteraciones moleculares, pasando por la desregulación de la neurotransmisión neuroendocrinológica y neuroinmune, hasta las manifestaciones afectivas, cognitivas y conductuales de la enfermedad. Estos diferentes niveles neurofisiológicos interactúan y conforman un complejo sistema que permitiría explicar de una forma integral la fisiopatología de los trastornos afectivos.⁵⁵

3.1 Monoaminas

La visión actual de la etiología de la depresión se resume como un prototipo de interacción gen – ambiente, un prototipo de modelo de interacción de enfermedades complejas tales como cáncer, hipertensión y diabetes. Existe actualmente un gran enfoque en los tres principales sistemas monoaminérgicos: serotonina (5-HT), noradrenalina (NA) y dopamina (DA).⁵⁶

De los tres neurotransmisores mencionados anteriormente, es la serotonina en la cual se tienen más estudios, además de ser la que mayor correlación a tenido con la clínica desde la introducción de los antidepresivos. La hipótesis serotoninérgica de la depresión postula que una actividad deficiente del sistema de neurotransmisión

mediado por serotonina a nivel del SNC podría generar una mayor vulnerabilidad para el desarrollo de depresión. De esta manera, el rol de la serotonina en la fisiopatología de la depresión ha sido ampliamente estudiado, apoyando así esta hipótesis.⁵⁷ Se han descrito que predisponen a padecer una Depresión Mayor alteraciones de la actividad presináptica serotoninérgica y alteraciones en los receptores postsinápticos 5-HT₂ y 5-HT_{1A}, y también se ha objetivado una relación recíproca entre las alteraciones del sistema serotoninérgico y el eje HPA. Existen multitud de hallazgos que apoyan la influencia del sistema serotoninérgico en la fisiopatología de la depresión, como por ejemplo, la posibilidad de inducir sintomatología depresiva con técnicas que reducen el L-triptófano -el precursor de serotonina- las bajas concentraciones de L-triptófano y un metabolito de la serotonina, 5-HIAA halladas en estudios histológicos post-mortem de pacientes suicidas y el aumento de la concentración de L-triptófano con tratamiento antidepressivo.⁵⁵ También se ha observado una reducción de los niveles de serotonina, a través de su precursor triptófano, probablemente relacionado con la inducción de la enzima indolamina 2,3-dioxygenasa (IDO), la cual puede representar un mediador importante en el desarrollo del humor depresivo en los pacientes tratados con citocinas.⁵⁸ A nivel molecular, la neurotransmisión serotoninérgica es regulada mediante la rápida remoción del neurotransmisor del espacio sináptico, recaptado principalmente por el transportador de serotonina (SERT), ubicado en la membrana celular de las terminales pre-sinápticas.⁵⁹ Este proceso ejerce control sobre las concentraciones efectivas del neurotransmisor en el espacio sináptico, controlando de esta manera su disponibilidad para la interacción con sus receptores específicos. Se ha demostrado que un aumento en los niveles de serotonina, traducido en la normalización de la neurotransmisión serotoninérgica a nivel del SNC, podría explicar el efecto terapéutico de numerosos antidepressivos, incluyendo los tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), apuntando de esta manera al transportador de serotonina como su principal objetivo.^{60,61}

Se cree que la desregulación del sistema noradrenérgico media algunos de los síntomas fundamentales de la depresión, como déficit atencional, dificultades de concentración y de memoria, aislamiento social y estados de excitación. Su función es coordinar la respuesta central y periférica precoz al estrés. Se han relacionado con la

disfunción del sistema noradrenérgico tanto un aumento de la frecuencia de descarga como una disminución de la descarga noradrenérgica. Esto produce una alteración en la sensibilidad de los receptores y en las interacciones con otros sistemas moduladores, resultando una modulación noradrenérgica postsináptica inefectiva.^{55,62} En la modulación del sistema noradrenérgico están involucradas otras áreas cerebrales además del locus coeruleus (córtex, tálamo, núcleo del rafe, hipocampo) y otros sistemas como el GABAérgico, glutamatérgico, de las encefalinas, neuropeptídicos, entre otros. Está descrita una relación recíproca entre el sistema serotoninérgico y noradrenérgico y su relación con el eje HHA, como mediadores de la respuesta sistémica al estrés.^{55,63}

La dopamina también ha sido involucrada en la regulación del eje HPA, tanto en el estrés como en la depresión. Existen evidencias que demuestran que el sistema dopaminérgico ejerce un control positivo sobre el eje HPA y recíprocamente, los glucocorticoides y las catecolaminas podrían mediar alteraciones inducidas por estrés. El sistema dopaminérgico se divide en varios sub-sistemas, tales como el meso-límbico (M-L) y el meso-cortical (M-C), involucrados en procesos adaptativos. Ambos sub-sistemas se activan por el locus ceruleus y el sistema nervioso autónomo en situaciones de estrés. El tracto M-L proyecta desde el núcleo tegmental ventral al núcleo accumbens y el septum, y estaría involucrado en el procesamiento y refuerzo de estímulos positivos, o recompensas, y en la motivación de respuestas conductuales positivas. Este sistema estaría involucrado en la activación de conductas dirigidas a un objetivo, de manera que su inhibición podría conducir a la indiferencia emocional y falta de iniciativa. Este sistema es altamente sensible al estrés. Por otra parte, el tracto M-C proyecta principalmente a la corteza frontal, la cual está involucrada en funciones cognitivas tales como el juicio y la planificación de respuestas conductuales y más precisamente a la corteza prefrontal, una región involucrada en la anticipación y atención focalizada.⁵⁷ En la última década, y parcialmente debido a las tasas tan frustrantemente bajas de remisión en los estudios clínicos a gran escala con los ISRS y los inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN), se ha postulado un rol potencial para uno u otro de los sub-sistemas de la dopamina en la depresión. Este advenimiento de una hipótesis de dopamina en depresión, no es sorprendente en

vista de que la inhabilidad para experimentar placer y hedonismo, es considerado por muchos, como el más importante de los síntomas patognómicos de la depresión y el placer, ya sea asociado con comer, socialización, o comportamiento sexual ha sido bien documentado como primordialmente mediado por las neuronas dopaminérgicas.⁵⁶

Mientras que los modelos teóricos iniciales del TDM postulaban una hipoactividad en los sistemas de neurotransmisores, actualmente se sabe que en la depresión existe una dinámica mucho más compleja, que incluyen alteraciones en la síntesis y metabolismo de éstos neurotransmisores, alteraciones en la estructura y función de los receptores pre y post-sinápticos de las monoaminas, y la activación de cascadas intracelulares desencadenadas por los neurotransmisores. Otros neurotransmisores y neuromoduladores están implicados en la depresión, como: dopamina, acetilcolina, glutamato, proteína p11, sustancia P, endocannabinoides, entre otros. Si bien es cierto que la teoría monoaminérgica ha sido el foco de la investigación, y los fármacos diseñados para el tratamiento del TDM esencialmente trabajan bajo este modelo, actualmente tenemos evidencia que no es el único sistema que se encuentra alterado en el TDM, y se han propuesto algunos otros modelos de enfermedad.⁶⁴

3.2 Eje HPA

Los informes que indican que un gran número de pacientes con depresión presentan una hipersecreción de cortisol aparecieron por primera vez hace cincuenta años. Las observaciones de que los pacientes con la enfermedad del síndrome de Cushing frecuentemente experimentan depresión, ansiedad, así como el aumento en la producción y secreción de glucocorticoides en individuos saludables expuestos al estrés, han contribuido a la hipótesis moderna de la diátesis de estrés en depresión. Por lo tanto, el exceso en la secreción de cortisol y otras hormonas del eje HPA se ha señalado como un elemento que juega un rol importante en la etiología de la depresión.⁵⁶

Los componentes principales en la respuesta adaptativa al estrés son el sistema adrenérgico-noradrenérgico (SAN) y el eje HPA. El SAN involucra la síntesis y liberación de adrenalina por parte de la médula suprarrenal, regulada por la rama simpática del sistema nervioso autónomo, y noradrenalina por parte del locus ceruleus.

El eje HPA involucra estructuras límbicas, como la amígdala y el hipocampo, que se encuentran en asociación con el eje y sus respectivas interconexiones. El SAN y el eje HPA también actúan de manera sinérgica en su mutua estimulación, de manera que la activación de uno de ellos conduce también a la activación del otro de manera recíproca.⁵⁷ Es bien sabido que el estrés es un factor etiológico o potenciador de síntomas depresivos, por lo que se considera que en el TDM existe un funcionamiento anormal de forma crónica en estos sistemas que regulan la respuesta adaptativa al estrés.

Los estudios acerca del funcionamiento endocrino en pacientes depresivos han revelado anormalidades del funcionamiento del eje HPA. El hallazgo más consistente es un trastorno en la secreción de cortisol. La prueba de supresión de cortisol con dexametasona, que en algún momento fue considerada una prueba diagnóstica para depresión, se encuentra alterada en un subgrupo de enfermos depresivos y puede identificar pacientes con una anormalidad del eje HPA.⁶⁵

Las investigaciones sugieren que la perturbación hipotalámica primaria en la depresión puede consistir en un número aumentado de neuronas que contienen CRH en el núcleo paraventricular, el que se traduciría en una hipersecreción de CRH por el hipotálamo.⁶⁶ Se sabe que el CRH tiene efectos a nivel central involucrados en la regulación cardiovascular, respiración, control del apetito, regulación del flujo sanguíneo cerebral, así como efectos sobre el ánimo y la conducta mediados por el estrés.⁶⁷ Estas funciones vegetativas se encuentran presentes en pacientes con síntomas depresivos o ansiosos. El aumento en la síntesis y liberación de CRH desencadenaría una secuencia de hechos, partiendo por un crecimiento de la hipófisis y un aumento de la secreción de ACTH, lo que conllevaría a un crecimiento de la glándula suprarrenal y a un aumento de los niveles basales de cortisol. Esta hipercortisolemia provocaría una alteración en los receptores de glucocorticoides, los que sufrirían una regulación a la baja, permaneciendo disfuncionales o con una resistencia a los glucocorticoides en algunos pacientes depresivos. También podría suceder a la inversa, es decir, que la resistencia a los glucocorticoides podría ser el defecto primario que lleva a una hipercortisolemia secundaria a la ausencia de la retroalimentación inhibitoria de los glucocorticoides en la hipófisis y el hipotálamo.^{65,68}

Esta alteración explicaría los resultados anormales de la prueba de supresión de cortisol por dexametasona y la respuesta aplanada de ACTH a la administración intravenosa de CRH exógeno en algunos enfermos depresivos, en comparación con controles normales.⁶⁹

Se ha encontrado que los receptores de glucocorticoides en algunas regiones cerebrales, particularmente en el hipocampo, podría contribuir a la sintomatología depresiva. Normalmente el hipocampo tiene un efecto inhibitorio sobre el eje HPA. Sin embargo, cuando los receptores de glucocorticoides se encuentran afectados secundariamente a la hipercortisolemia, se altera este efecto inhibitorio, lo que lleva a una persistente secreción de cortisol.⁶⁹ Por otro lado la hipercortisolemia en el hipocampo está asociada con reducción en la neurogénesis, retracción de dendritas apicales, muerte neuronal, apoptosis, incremento en la vulnerabilidad a diferentes toxinas, neurotoxicidad y con una reducción de la neurogénesis en el hipocampo, siendo todos estos factores que reducen el volumen del hipocampo.⁶⁷ Se sabe que alteraciones anatómicas en el hipocampo están asociadas a la aparición del TDM, las cuales se revierten después de un tiempo de tomar tratamiento antidepresivo.^{70,71}

3.3 Inmunidad

A medida que se ha ido desarrollando en los últimos treinta años, el campo de la psiconeuroinmunología de la depresión ha sido dominado por dos tipos de observaciones: por un lado, está la visión de que el estrés y la depresión causan una supresión inmunológica, que consiste en una disminución en las respuestas proliferativas de las células inmunes y una alteración de los sistemas adquiridos e innatos. Al mismo tiempo, también existen observaciones que indican una activación inmunológica en la depresión, definida como la proliferación de células inmunes y un incremento en la producción de citocinas proinflamatorias.⁷²

Aunque en experimentos *in vitro* la depresión se ha asociado con una regulación a la baja en la proliferación de linfocitos cuando se estimulan con un mitógeno, así como una reducción en la actividad de células Natural Killers (NK),^{73,74} lo cual fue confirmado en un meta-análisis realizado en el año 2001 por Zorrilla y colaboradores,⁷⁴ en experimentos *in vivo* se ha reportado un incremento en la actividad en la inmunidad

celular, observándose la activación de procesos inmunes celulares, activación de linfocitos T y respuestas Th1⁷⁵. Esto se encuentra evidenciado por hallazgos en depresión clínica que presentan incremento en sIL-2R; sCD8; marcadores de activación de linfocitos T como CD25+ y HLA-DR+; incremento en IFN- γ , neopterina, así como receptores solubles de TNF- α (sTNFR-1 y sTNFR-2).⁷⁶ Se encuentra un incremento en el número de linfocitos circulantes y células fagocíticas, una regulación al alta de indicadores de activación celular (p. ej; neopterina, prostaglandina E y receptores IL-2), concentraciones séricas elevadas de proteínas de fase aguda e incrementos de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-2, IL-6 e IFN- γ .⁷⁵

Las citocinas proinflamatorias inducen alteraciones en las funciones cerebrales análogas a las anomalías biológicas y conductuales que se dan en pacientes deprimidos: evitación social, deterioros cognitivos, anhedonia, alteración en los niveles de neurotransmisores y sensibilización cruzada con estresores. A pesar de que se existe evidencia que aumenta el riesgo de tener TDM en pacientes que están recibiendo citocinas como tratamiento para el cáncer o infecciones virales, continúa habiendo un debate en la comunidad científica en este sentido. La administración de citocinas terapéuticas proporciona un modelo cuasi experimental para estudiar los mecanismos bajo los que subyacen los efectos de las citocinas en el humor, los pensamientos, y las funciones vegetativas.⁵⁸

En línea con la teoría serotoninérgica de la depresión, ahora se sabe que la serotonina intracelular es necesaria para la producción de diversas citocinas, entre ellas TNF- α , IL-6, IFN- γ e IL-10.^{7,77} Estas citocinas son potentes moduladores de la CRH, la cual produce la activación del eje HPA y un consecuente incremento en la ACTH y cortisol, los cuales están elevados en el TDM.⁵⁸ Como se mencionó anteriormente, el estrés puede ser un factor etiológico o perpetuador de síntomas depresivos. En el TDM se observa un perfil inmunológico similar al que se produce en situaciones de estrés, como liberación de IL-1 β , IL-6.⁵⁸

En un estudio clínico Sutcgil y colaboradores demostraron que las citocinas proinflamatorias Th1 (IL-2, IL-12 y TNF- α) así como la proteína quimiotáctica tipo 1 se encuentran significativamente incrementadas en el TDM, mientras que las citocinas antiinflamatorias IL-4 y TGF- β 1 se encuentran disminuidas. El tratamiento con sertralina

parece ser inmunomodulador, dado que causó una disminución en la citocina proinflamatoria IL-12, mientras que causó un incremento en IL-4 y TGF- β 1.⁷⁸

Existe evidencia de que la inmunidad humoral se encuentra desregulada en pacientes con TDM. En un estudio realizado en Corea del Sur por Kim y colaboradores, se evaluaron los niveles de citocinas Th1, Th2 y monocíticas en 48 pacientes hospitalizados con diagnóstico de TDM, usando a 63 controles sanos como comparación. Se encontró un incremento en los niveles de IL-6, TNF- α , TGF- β 1 y en la razón IFN- γ /IL-4, mientras que IFN- γ , IL-2 e IL-4 se encontraban disminuidas. Por otro lado, se encontraron diferencias de género al determinar que en pacientes femeninas IL-6, TNF- α , IFN- γ , la razón IFN- γ /IL-4 y la razón IL-2/IL-4 se encontraban basalmente disminuidas en comparación con pacientes masculinos.⁷⁹

Se puede observar que existen ciertos hallazgos contradictorios si se comparan los estudios de Sutcgil y Kim. Esta es tan solo una muestra de la dificultad que existe para generar conclusiones únicas respecto al papel de los distintos tipos de citocinas en el TDM.

Existen dos estudios recientes de alto impacto en los que se examinaron marcadores proinflamatorios en pacientes con TDM. Howren y colaboradores⁸⁰ realizaron una revisión sistemática de la literatura comprendida entre 1967 y 2008, en la cual se incluyeron estudios que reportaran alguna relación entre proteína C-reactiva (CRP), IL-6, IL-1 y diagnóstico de depresión. Se incluyeron en total 59 estudios, llegando a la conclusión que los niveles circulantes de (CRP), IL-6, IL-1 y del receptor antagonista de IL-1 (IL-1ra) se encuentran incrementados de forma significativa con el diagnóstico de TDM. Por otro lado, Dowlati y colaboradores⁸¹ realizaron un meta-análisis de estudios que midieran las concentraciones de citocinas en pacientes con TDM. Los estudios revisaron comprendieron el período de tiempo desde 1960 a 2009; según los criterios de los autores, 24 estudios fueron incluidos en el meta-análisis, los cuales evaluaron TNF- α , IL-1, IL-6, IL-4, IL-2, IL-8, IL-10 e IFN- γ . Después del análisis de datos, los autores concluyeron que en pacientes deprimidos solo TNF- α e IL-6 tienen concentraciones elevadas que cumplieran con significancia estadística.

Dada la heterogeneidad del TDM y el amplio número de comorbilidades que pueden estar asociadas, se esperaría que existan subgrupos de pacientes diferenciados por

hallazgos el mecanismo o mecanismos fisiopatológicos que predominen, pero que presentan síntomas que actualmente se clasifican bajo la etiqueta de depresión. Una forma de explicar el porqué de los distintos y a veces contradictorios hallazgos en la psiconeuroinmunología de la depresión es que existan subtipos de pacientes deprimidos que pudieran ser clasificados de acuerdo a categorías inmunológicas: 1) supresión inmune con inflamación 2) supresión inmune sin inflamación 3) inflamación sin supresión inmune 4) sin evidencia de desregulación inmune.⁷²

CAPÍTULO V

COMORBILIDAD ENTRE TUBERCULOSIS Y TRASTORNO DEPRESIVO

MAYOR

1. Introducción

En todo el mundo, la tuberculosis continúa siendo una causa importante de mortalidad asociada con enfermedades infecciosas. Mientras que la prevalencia en general ha disminuido, ciertos grupos continúan estando en alto riesgo de adquirir TB tales como indigentes, individuos seropositivos para VIH, consumidores de alcohol o drogas e inmigrantes provenientes de un país en que la TB es endémica. Muchas de las personas que reciben atención psiquiátrica poseen uno o más de estos factores de riesgo. De igual forma, se puede desarrollar una enfermedad psiquiátrica posterior a la infección por TB. Los trastornos del ánimo son particularmente comunes en pacientes con TB comparando con aquellos con otras enfermedades médicas. Por esto, es importante que los médicos entiendan la alta prevalencia de enfermedades mentales en pacientes con TB de tal forma que se hagan provisiones adecuadas para que se pueda implementar un tratamiento adecuado.⁸²

2. Comorbilidad psiquiátrica en pacientes con tuberculosis

En pacientes con TB, la prevalencia de depresión y ansiedad es mayor que en la población general. Así mismo se ha observado que la incidencia de depresión, ansiedad y psicosis durante el tratamiento antituberculoso es mayor que en la población general.⁸³

Existe evidencia de que la depresión y ansiedad basal en pacientes con tuberculosis mejora durante el curso del tratamiento antituberculoso. Esto puede ser explicado de dos maneras: 1) el alivio de los síntomas respiratorios reducen el estrés del paciente y cambian la percepción de la enfermedad 2) los medicamentos antituberculosos (particularmente isoniazida) tienen propiedades antidepresivas debido a que son inhibidores de la mono amino oxidasa.^{83,84}

En ancianos no se ha observado una relación entre prevalencia de TB y tasas de suicidio, sin embargo si existe una correlación negativa estadísticamente significativa

entre la proporción de casos curados de tuberculosis y tasas de suicidio en ambos sexos.⁸⁴

En pacientes con comorbilidad de TB y Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), se ha reportado que el 64% puede cursar con enfermedades mentales, teniendo una prevalencia más alta que en la población general. Sin embargo, no se observó una asociación entre niveles de linfocitos T CD4 y la presencia de alguna patología mental. En pacientes con TB, el estigma percibido de la enfermedad es un factor predictor independiente para desarrollar algún trastorno mental.⁸⁵

Los pacientes con TB y que tienen comorbilidad con algún trastorno psiquiátrico (ansiedad, depresión o psicosis), presentan un impacto negativo importante en la calidad de vida y se considera que el control de los síntomas psiquiátricos es crucial para tener buenos resultados en el tratamiento de la TB.⁸³ En una cohorte de pacientes con TB resistente a múltiples fármacos, se observó una mayor prevalencia de TDM, comparada con la población general. Esto podría estar asociado al estigma social, la inadecuada red de apoyo y al impacto fisiológico de tener una enfermedad crónica. En este estudio, un hallazgo interesante fue que dos tercios de los pacientes que tenían depresión experimentaron una mejoría en sus síntomas emocionales durante el tratamiento para la TB. En esta misma cohorte se observó que durante el periodo de tratamiento, 13.3% de los pacientes desarrollaron síntomas depresivos, lo que podría estar influenciado por factores psicosociales, así como factores relacionados con los fármacos utilizados.⁸³

En un estudio realizado en Nigeria con una cohorte de pacientes con TB, se encontró que el 30.2 % presentaba algún diagnóstico psiquiátrico, siendo los episodios depresivos leves, trastorno de ansiedad generalizada y trastornos adaptativos los diagnósticos que complicaban el cuadro clínico de la TB. En este estudio, el 11.3% de pacientes presentaron diagnóstico de TDM.⁸⁶

Otro estudio más reciente también realizado en Nigeria se observó que la prevalencia de depresión fue de 27.7% entre pacientes con TB.⁸⁷ En diferentes estudios realizados en la India, se han reportado prevalencias de depresión 49% y 54.1% de pacientes con diagnóstico de TB.^{87,88}

En un estudio realizado en México se observó que existe una asociación estadísticamente significativa entre pacientes con tuberculosis pulmonar y el desarrollo de síntomas depresivos, los cuales fueron medidos por medio de la escala autoaplicable de Zung.⁸⁹ Este estudio data del año 1974, y en la búsqueda realizada en la literatura lamentablemente no se han encontrado publicaciones más recientes que describan el fenómeno de la comorbilidad entre TDM y TB en nuestro país.

3. Padecimientos mentales y riesgo de contraer tuberculosis

Los individuos que tienen trastornos mentales pueden tener un riesgo incrementado de contraer tuberculosis.⁹⁰ Esto se puede explicar en parte a factores socioeconómicos, debido a que es más probable que los pacientes psiquiátricos se encuentren expuestos a factores de riesgo para la enfermedad. Por otro lado, las personas indigentes son una población de riesgo, dado que tienen altas tasas de enfermedades mentales, pueden pasar mucho tiempo en asilos o refugios sobrepoblados en los que la infección por TB es común, además de las tasas elevadas de abuso de sustancias.^{82,91}

Es ampliamente conocido que el TDM puede complicar el curso o tratamiento de una enfermedad médica. Por ejemplo, los individuos deprimidos presentan un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad, ya que estos pacientes presentan enfermedades médicas comunes tales como diabetes, enfermedades cardíacas, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y de manera interesante, se ha observado que los pacientes que tienen estas enfermedades tienen un incremento en la prevalencia de trastornos afectivos.⁹² En pacientes con EPOC y TDM, se ha demostrado que el uso de antidepresivos mejora la funcionalidad, tanto en medidas respiratorias como no-respiratorias.⁹³

Un estudio ha demostrado que hasta el 50% de indigentes con TB pueden presentar síntomas depresivos, en particular aquellos individuos que presentan discapacidad física, promiscuidad, uso de sustancias, o dependencia al etanol.⁹¹ En otro estudio, se realizó un tamizaje para tuberculosis por medio de la inyección cutánea de derivado proteico purificado (PPD) en una cohorte de 71 pacientes psiquiátricos de un servicio de hospital de día en Nueva York. Ninguno de los pacientes tenía TB activa o antecedente de la misma, ni antecedente de positividad al PPD. Se encontró

positividad para la prueba de PPD en 12 pacientes (17%), entre los cuales se encontraban pacientes con diagnóstico de TDM y distimia.⁹⁴

CAPÍTULO VI

CALIDAD DE VIDA

1. Introducción

El interés por la calidad de vida ha existido desde tiempos inmemorables. Sin embargo, la aparición del concepto como tal y la preocupación por la evaluación sistemática y científica del mismo es relativamente reciente. La idea comienza a popularizarse en la década de los 60 hasta convertirse hoy en un concepto utilizado en ámbitos muy diversos, como son la salud, la salud mental, la educación, la economía, la política y el mundo de los servicios en general.⁹⁵

2. Evolución del concepto de calidad de vida

En un primer momento, la expresión Calidad de Vida aparece en los debates públicos en torno al medio ambiente y al deterioro de las condiciones de vida urbana.

Durante la década de los 50 y a comienzos de los 60, el creciente interés por conocer el bienestar humano y la preocupación por las consecuencias de la industrialización de la sociedad hacen surgir la necesidad de medir esta realidad a través de datos objetivos, y desde las ciencias sociales se inicia el desarrollo de los indicadores sociales, estadísticos que permiten medir datos y hechos vinculados al bienestar social de una población.

Estos indicadores tuvieron su propia evolución siendo en un primer momento referencia de las condiciones objetivas, de tipo económico y social, para en un segundo momento contemplar elementos subjetivos.⁹⁵

A mediados de los años 70 y comienzos de los 80, comenzó a definirse la calidad de vida como un concepto integrador que comprende todas las áreas de la vida (carácter multidimensional) y hace referencia tanto a condiciones objetivas como a componentes subjetivos.

3. Conceptualización de la calidad de vida

En la actualidad, aún existe una falta de consenso sobre la definición del constructo y su evaluación. Así, aunque históricamente han existido dos aproximaciones básicas:

aquella que lo concibe como una entidad unitaria, y la que lo considera un constructo compuesto por una serie de dominios, todavía en 1995, Felce y Perry⁹⁶ encontraron diversos modelos conceptuales de calidad de vida, según éstos modelos, la calidad de vida ha sido definida como la calidad de las condiciones de vida de una persona, como la satisfacción experimentada por la persona con dichas condiciones vitales, la combinación de componentes objetivos y subjetivos, es decir, calidad de vida definida como la calidad de las condiciones de vida de una persona junto a la satisfacción que ésta experimenta y, por último, la combinación de las condiciones de vida y la satisfacción personal ponderadas por la escala de valores, aspiraciones y expectativas personales.

El concepto puede ser utilizado para una serie de propósitos, incluyendo la evaluación de las necesidades de las personas y sus niveles de satisfacción, la evaluación de los resultados de los programas y servicios humanos, la dirección y guía en la provisión de estos servicios y la formulación de políticas nacionales e internacionales dirigidas a la población general y a otras más específicas, como la población con discapacidad. La calidad de vida es un constructo cuya utilidad se reconoce en la práctica clínica. La controversia no es acerca de la importancia de medir la calidad de vida; sino acerca de cómo medirla.⁹⁷

Desde una perspectiva semántica, nos indica que el término calidad se refiere a ciertos atributos o características de un objeto particular mientras que el término vida es más amplio y envuelve a los seres humanos, apareciendo aquí el primer y fundamental problema de su conceptualización, ya que la vida puede analizarse desde diferentes perspectivas.⁹⁸

En la misma línea, el término vida se refiere única y exclusivamente a la vida humana en su versión no tan local como comunitaria y social, y requiere hacer referencia a una forma de existencia superior a la física, incluyendo el ámbito de las relaciones sociales del individuo, sus posibilidades de acceso a bienes culturales, su entorno ecológico-ambiental, y los riesgos a que se encuentra sometida su salud física y psíquica.⁹⁹

La evaluación del concepto ha tenido modificaciones¹⁰⁰, los enfoques de investigación de este concepto podrían englobarse en dos tipos: enfoques cuantitativos, cuyo propósito es operacionalizar la calidad de vida.

Para ello, han estudiado diferentes indicadores: sociales (se refieren a condiciones externas relacionadas con el entorno como la salud, el bienestar social, la amistad, el estándar de vida, la educación, la seguridad pública, el ocio, el vecindario, la vivienda, etc.); psicológicos (miden las reacciones subjetivas del individuo a la presencia o ausencia de determinadas experiencias vitales); y ecológicos (miden el ajuste entre los recursos del sujeto y las demandas del ambiente) y enfoques cualitativos que adoptan una postura de escucha a la persona mientras relata sus experiencias, desafíos y problemas y cómo los servicios sociales pueden apoyarles eficazmente.

En el campo social la calidad de vida ha sido definida como equivalente al bienestar, en el biomédico al estado de salud y en psicología a la satisfacción y al bienestar psicosocial. Quizá por esta misma razón sea útil mencionar lo que no es calidad de vida: calidad de vida no es el equivalente al ambiente, no es igual a la cantidad de bienes materiales ni al estado de salud física o a la calidad del cuidado de la salud de las personas. De igual forma, se distingue de los constructos subjetivos tales como la satisfacción con la vida, la moral o la felicidad.

4. Calidad de vida en la tuberculosis

La tuberculosis continúa siendo una enfermedad característica de la pobreza y desnutrición y se encuentra asociada a factores demográficos o sociales que tienen un impacto en la vida de aquellos que la padecen. Así mismo, la severidad misma de la enfermedad merma el funcionamiento global de la persona que la padece. Existen estudios que han evaluado el nivel de calidad de vida en pacientes con diagnóstico de TB.

En pacientes con TB se ven afectados los dominios de calidad de vida que se ven de forma típica en otras enfermedades, tales como funcionamiento físico y bienestar emocional o social. Sin embargo, específicamente para TB se encuentra afectado el funcionamiento social debido al aislamiento, apoyo social variable por familia o amigos y por la reducción en la capacidad de continuar con actividades sociales y de ocio.

Incluso el proceso de recibir tratamiento para TB afectan la vida de los pacientes, desde la hospitalización hasta la medicación diaria.¹⁰¹

Sukhov y Sukhova, con una muestra de 275 varones con diagnóstico de TB pulmonar en Rusia, concluyeron que la calidad de vida fue desfavorable en comparación con controles sanos en casi todas las dimensiones de calidad de vida con especial énfasis en los factores sociales y psicológicos.¹⁰²

Guryleva y Gerasimova aplicaron también en Rusia el cuestionario de calidad de vida WHO- QOL-100 a una muestra de 29 pacientes con tuberculosis respiratoria y 19 personas sanas de control. Se encontraron diferencias significativas en la escala global de calidad de vida y en la escala de salud mental. La actividad, movilidad, estado físico de los pacientes fue deteriorada. Se concluye también que la intervención psicosocial individual permite una mejor calidad de vida en los pacientes con TB pulmonar.¹⁰³

5. Calidad de vida en el trastorno depresivo mayor

La depresión se encuentra asociada con efectos en la vida personal, social y familiar del paciente. Puede afectar de forma adversa la longevidad y la calidad de vida tanto durante un episodio depresivo como por el resto de la vida.¹⁰⁴ En un estudio realizado en San Diego, se compararon los niveles de calidad de vida entre 100 pacientes con diagnóstico de TDM y 61 sujetos control, usando como mediciones de intensidad del TDM la Escala de Depresión de Hamilton y el Inventario de Depresión de Beck. Después de controlar la edad, género, antecedentes psiquiátricos familiares y diagnósticos de eje III, se observó que los niveles de calidad de vida se encontraban inversamente proporcionales a la severidad de los síntomas depresivos.¹⁰⁵

Incluso en pacientes deprimidos y con comorbilidades médicas, se ha demostrado que la depresión es un factor que impacta altamente la calidad de vida, de forma similar o superior al efecto de la enfermedad médica. En un estudio realizado en Nueva York con 122 pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria a tratamiento, se evaluó el nivel de calidad de vida y se indagó si existía alguna asociación entre ésta y alguna variable sociodemográfica o de salud. Se encontró que la única variable que era predictora de calidad de vida de los pacientes era la depresión. Incluso aquellos factores relacionados con la epilepsia no tuvieron valor predictivo sobre la calidad de

vida.¹⁰⁶ Un estudio evaluó en pacientes con VIH el grado de disfunción en la calidad de vida causado por la depresión y la apatía. La apatía es una manifestación neuropsiquiátrica común en enfermos con VIH caracterizada por una menor actividad conductual, cognitiva o psicológica. Se observó que la apatía no tenía relación con el nivel de calidad de vida, en contraposición con la depresión que demostró una fuerte correlación.¹⁰⁷

CAPÍTULO VII

JUSTIFICACIÓN

Tanto la TB como el TDM son patologías con una alta importancia en salud pública en el mundo, debido a que por separado presentan una alta morbilidad y mortalidad. En estudios previos en pacientes deprimidos se ha evidenciado que la presencia de síntomas afectivos se relaciona con niveles séricos alterados de citocinas proinflamatorias. Esta condición podría hacer más vulnerables a las personas deprimidas expuestas al *M. tuberculosis* a desarrollar el daño tisular dependiente de la inmunidad celular característico de la TB activa. En países como México, donde la TB es una enfermedad endémica que cobra la vida de 3,000 personas al año y la forma latente de la enfermedad pudiera estar subestimada, se considera de vital importancia entender los factores relacionados con la activación del bacilo. Una hipótesis se basa en que el TNF- α no sólo tiene un papel proinflamatorio (como es la activación de macrófagos, moléculas de adhesión y otras citocinas), sino que modula la plasticidad cerebral y la potenciación neuronal a largo plazo y por lo tanto una alteración en su funcionamiento podría provocar síntomas parecidos a los descritos en el TDM, como disminución en la capacidad de aprendizaje, alteración en la homeostasis de la energía y dificultad en la neuroregeneración, principalmente en el hipocampo.

La relación entre la infección por *M. tuberculosis* y síntomas afectivos es compleja debido a que el sistema serotoninérgico, eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y sistema inmune se encuentran relacionados íntimamente. De este modo, las citocinas proinflamatorias, entre ellas el TNF- α , que se encuentran elevadas con el fin de erradicar la infección por el bacilo y proteger a las neuronas y células de la glia de procesos apoptóticos, como efecto adverso, puede provocar síntomas depresivos, lo que en otros estudios se ha nombrado “sickness behavior”.

Con el conocimiento que se tiene hasta la fecha, es difícil aseverar si el TDM es causa o consecuencia de la TB o la inversa; si presentar TB (latente o activa) es un factor etiológico para desarrollar un tipo de TDM, porque además de la teoría inmune antes descrita, ambas patologías comparten factores psicosociales de riesgo, como

una pobre red de apoyo, bajo nivel socioeconómico, estigma hacia la enfermedad y disminución en la funcionalidad; es por esto que para tratar de dilucidar factores de vulnerabilidad para desarrollar estos padecimientos, se propone estudiar la calidad de vida por medio de una escala autoaplicable desarrollada por la OMS, que ha demostrado tener una adecuada validez y confiabilidad en poblaciones clínicas, este instrumento abarca 6 dimensiones: Salud Física, Funciones Psicológicas, Independencia, Relaciones sociales, Entorno y Espiritualidad/religión/creencias personales. Esta escala, analizada de forma global o por dimensiones, permitirá encontrar diferencias en las características psicosociales entre pacientes deprimidos, con TB activa y controles sanos.

A pesar de la evidencia empírica de la relación entre TB y TDM, existe escasa información en nuestro país que pudieran intentar explicar la asociación, particularmente a nivel inmunológico, entre la TB y el TDM. Es por lo tanto, necesaria la realización de un estudio multidisciplinario, con colaboración entre Institutos Nacionales de Salud con pacientes psiquiátricos y con pacientes con enfermedades respiratorias, con el fin de realizar un estudio descriptivo en tres poblaciones clínicas bien definidas (pacientes con TDM, pacientes con TB y pacientes con comorbilidad entre TDM/TB) y compararlos con controles sanos. Los resultados de este estudio contribuirán al conocimiento de la etiopatología del TDM, desde una perspectiva de enfermedad sistémica-inflamatoria, identificará factores de riesgo psicosociales comunes en ambos padecimientos, así como de manera indirecta, este estudio será un punto de partida para desarrollar nuevas hipótesis de estas enfermedades desde dos puntos de vista: el que estudia las enfermedades mentales y la aproximación desde la medicina interna.

CAPÍTULO VIII

OBJETIVOS

1. Objetivo General

Identificar si existen diferencias en los niveles séricos de TNF- α , así como la calidad de vida en pacientes con TDM y/o TB, contra controles sanos.

2. Objetivos Específicos

Evaluar los niveles séricos de TNF- α en cuatro grupos: a) Pacientes con TDM y TB, b) Pacientes con TDM, c) Pacientes con TB, d) controles sanos

Evaluar la calidad de vida en cuatro grupos: a) Pacientes con TDM y TB, b) Pacientes con TDM, c) Pacientes con TB, d) controles sanos

CAPÍTULO IX

HIPÓTESIS

1. Los niveles séricos de TNF- α se encontrarán incrementados en pacientes con comorbilidad TDM y TB, en comparación con pacientes con TDM, TB o controles sanos.
2. La calidad de vida será menor en pacientes con comorbilidad TDM y TB, en comparación con pacientes con TDM, TB o controles sanos.

HIPÓTESIS NULA

1. Los niveles séricos de TNF- α no se encontrarán incrementados en pacientes con comorbilidad TDM y TB, en comparación con pacientes con TDM, TB o controles sanos.
2. La calidad de vida no será menor en pacientes con comorbilidad TDM y TB, en comparación con pacientes con TDM, TB o controles sanos.

CAPÍTULO X

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio:

Según Feinstein ¹⁰⁸, el estudio sería de tipo observacional, comparativo, transversal, prolectivo y homodémico.

2. Tamaño de la muestra

El cálculo de la muestra se realizó por medio de comparación de medias de los valores de TNF- α en el estudio de Mikova ¹⁰⁹, usando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

Donde:

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras

Z_{α} = Valor Z correspondiente al riesgo deseado

Z_{β} = Valor Z correspondiente a la exactitud deseada

S^2 = Varianza de la variable cuantitativa que tiene el grupo control o de referencia

d = Valor mínimo de la diferencia que se desea detectar según estudios previos publicados (datos cuantitativos)

$$n = \frac{2(1.645 + 0.95)^2 * (18.7)^2}{(7.77)^2} = 6$$

Es por esto que en cada grupo se incluirá un mínimo de 6 sujetos, sin embargo en esta investigación se intentará incluir a 10 sujetos por grupo con el objetivo de que tenga un mayor poder estadístico.

3. Universo:

- a) Pacientes con TDM y TB: Hombres y mujeres mayores de 18, con diagnóstico de TB (sin tratamiento o que éste no sea mayor a un mes) y TDM (sin

tratamiento), que acudan al servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).

- b) Pacientes con TB: Hombres y mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico de TB (sin tratamiento o que éste no sea mayor a un mes) que acudan al servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.
- c) Pacientes con TDM: Hombres y mujeres mayores de 18 años, con diagnóstico de TDM (sin tratamiento) que acudan al servicio de preconsulta o consulta externa (Clínica de Genética Psiquiátrica) del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” (INPRFM)
- d) Controles sanos: Hombres y mujeres mayores de 18 años, sin diagnóstico de TDM o TB

4. Criterios de inclusión

4.1 Criterios de inclusión para pacientes deprimidos sin tuberculosis

- a) Hombres y mujeres mayores de 18 años
- b) Cumplir con los criterios del DSM-IV TR para TDM, evaluados por medio del SCID I
- c) Tener un puntaje ≥ 18 puntos en la Escala de Hamilton para Depresión de 21 reactivos y tener un puntaje ≥ 17 en el Inventario de Depresión de Beck
- d) Pacientes con comorbilidades médicas (excepto tuberculosis) con adecuado control
- e) Los pacientes deben aceptar voluntariamente su participación en el estudio y firmar el documento de consentimiento informado

4.2 Criterios de inclusión para los pacientes con tuberculosis pulmonar sin depresión

- a) Hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de tuberculosis.
- b) Baciloscopía positiva en expectoración espontánea
- c) Radiografía de tórax compatible con TB
- d) Diagnóstico y tratamiento para tuberculosis no mayor a un mes

- e) Tratamiento de forma ambulatoria
- f) Los pacientes deben aceptar voluntariamente su participación en el estudio y firmar el documento de consentimiento informado

4.3 Criterios de inclusión para los pacientes con tuberculosis pulmonar y depresión

- a) Hombres y mujeres mayores de 18 años
- b) Cumplir con los criterios del DSM-IV TR para TDM, evaluados por medio del SCID I.
- c) Tener un puntaje ≥ 18 puntos en la Escala de Hamilton para Depresión de reactivos y tener un puntaje ≥ 17 en el Inventario de Depresión de Beck
- d) Baciloscopía positiva en expectoración espontánea
- e) Radiografía de tórax compatible con TB
- f) Diagnóstico y tratamiento para tuberculosis no mayor a un mes
- g) Tratamiento de forma ambulatoria
- h) Los pacientes deben aceptar voluntariamente su participación en el estudio y firmar el documento de consentimiento informado

4.4 Criterios de inclusión para sujetos controles

- a) Hombres y mujeres mayores de 18 años
- b) Los sujetos deben aceptar voluntariamente su participación en el estudio y firmar el documento de consentimiento informado

5. Criterios de exclusión

5.1 Criterios de exclusión para pacientes deprimidos sin tuberculosis

- a) Cumplir con los criterios del DSM-IV TR para otro diagnóstico de eje I, evaluado por medio del SCID I, a excepción de trastornos de ansiedad
- b) Tener antecedente de tuberculosis, alguna enfermedad pulmonar crónica o comorbilidad médica
- c) Mujeres en estado de gestación o sospecha del mismo

- d) Pacientes con riesgo suicida
- e) Consumo actual o pasado de sustancias psicotrópicas y/o alcohol con patrón de abuso o dependencia en los últimos doce meses.
- f) Presencia actual o pasada de síntomas psicóticos

5.2 Criterios de exclusión para los pacientes con tuberculosis pulmonar sin depresión

- a) Pacientes admitidos en la Unidad de cuidados intensivos y/o intermedios en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
- b) Diagnóstico y tratamiento para tuberculosis mayor a un mes
- c) Cumplir con los criterios del DSM-IV TR para TDM, evaluados por medio del SCID I.
- d) Otra comorbilidad médica en condición inestable (diferente de tuberculosis)
- e) Tener un puntaje < 18 puntos en la Escala de Hamilton para Depresión de 21 reactivos y tener un puntaje < 17 en el Inventario de Depresión de Beck

5.3 Criterios de exclusión para los pacientes con tuberculosis pulmonar y depresión

- a) Cumplir con los criterios del DSM-IV TR para otro diagnóstico de eje I, evaluado por medio del SCID I, a excepción de trastornos de ansiedad
- b) Mujeres en estado de gestación o sospecha del mismo
- c) Pacientes con riesgo suicida
- d) Consumo actual o pasado de sustancias psicotrópicas y/o alcohol con patrón de abuso o dependencia en los últimos doce meses.
- e) Otra comorbilidad médica en condición inestable (diferente a tuberculosis)
- f) Presencia actual o pasada de síntomas psicóticos
- g) Pacientes admitidos en la Unidad de cuidados intensivos y/o intermedios en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
- h) Diagnóstico y tratamiento para tuberculosis mayor a un mes
- i) Tener un puntaje < 18 puntos en la Escala de Hamilton para Depresión de 21 reactivos y tener un puntaje < 17 en el Inventario de Depresión de Beck

5.4 Criterios de exclusión para sujetos controles

- a) Cumplir con los criterios del DSM-IV TR para TDM u otro diagnóstico de eje I, evaluado por medio del SCID I
- b) Mujeres en estado de gestación o sospecha del mismo
- c) Enfermedad médica o tratamiento farmacológico para cualquier patología
- d) Consumo actual o pasado de sustancias psicotrópicas y/o alcohol con patrón de abuso o dependencia en los últimos doce meses.
- e) Antecedente de tuberculosis pulmonar o enfermedad pulmonar crónica

6. Evaluación de los sujetos

En el caso de pacientes reclutados en el INPRFM, serán evaluados para indagar si cumplen con los criterios de inclusión, descartar que cumplan algún criterio de exclusión, y se obtendrán datos demográficos. En caso de considerarse elegible para ser parte del estudio, se le explicará las características y objetivos del mismo, y se solicitará un consentimiento voluntario para ingresar al protocolo. Se realizará una entrevista clínica con el objetivo de indagar la presencia de un episodio depresivo mayor y se aplicará el cuestionario semiestructurado SCID I, la escala de Escala de Hamilton para Depresión de 21 reactivos, y el inventario de depresión de Beck. El reclutamiento se realizará en la preconsulta o durante la primera cita en la consulta externa.

Los pacientes reclutados en el INER serán evaluados en el área de consulta externa por personal de esta institución para indagar si cumplen con los criterios de inclusión, descartar que cumplan algún criterio de exclusión, y se obtendrán datos demográficos. En caso de considerarse elegible para ser parte del estudio, se le explicará las características y objetivos del mismo, y se solicitará un consentimiento voluntario para ingresar al protocolo. Para la evaluación psiquiátrica, el investigador de este estudio se contactará con el paciente elegible, y se realizará una entrevista clínica con el objetivo de indagar la presencia de un episodio depresivo mayor y se aplicará el cuestionario semiestructurado SCID I, la escala de Escala de Hamilton para Depresión de 21 reactivos, y el inventario de depresión de Beck. La entrevista psiquiátrica de

pacientes reclutados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias se realizará en las instalaciones de ésta última institución.

A todos los pacientes y sujetos control reclutados se les aplicará el Cuestionario de Calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud WHOQoL (World Health Organization Quality of Life).

7. Instrumentos

7.1 Variables y escalas de medición

a) Variables independientes:

- Presencia/ausencia de tuberculosis
- Presencia/ausencia de TDM

b) Variables dependientes:

- Valores séricos del TNF- α
- Calidad de vida
- Puntaciones de la escala de Hamilton de depresión
- Puntuaciones del Inventario de depresión de Beck

Tabla 1. Variables Del estudio (Definición conceptual y operacional)		
VARIABLES DEMOGRÁFICAS	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN
Edad	Continua	Años
Género	Nominal	Femenino/masculino
VARIABLES CLÍNICAS		
Intensidad de los síntomas depresivos	Ordinal	Puntaje de escalas de Hamilton de depresión
Intensidad de los síntomas depresivos	Ordinal	Puntaje del Inventario de Beck
Calidad de vida	Ordinal	Puntaje de la escala WHOQOL-BREF

Niveles séricos de TNF- α	Continua	Porcentaje de células mononucleadas positivas para TNF- α
Diagnóstico de TB pulmonar	Nominal	Presente o ausente

7.2 Validez y confiabilidad de los instrumentos

a) **Escala de Hamilton de depresión (Ham-D)** La Ham-D fue desarrollada como una medida sistemática de la severidad de la depresión más que como una herramienta diagnóstica, por lo que la principal prueba de validez debe incluir su relación con otras medidas o variables que miden la severidad de la enfermedad en pacientes deprimidos ya diagnosticados. Los tres principales tipos de estudio de validez de la Ham-D que se han empleado son: 1) Aquellos que relacionan las puntuaciones de la Ham-D con otros instrumentos calificados por el clínico 2) Aquellos que relacionan estas puntuaciones con autorreportes del paciente 3) Aquellos que demuestran que las puntuaciones de la escala se modifican con el tratamiento (sensibilidad al cambio).

En estudios de pacientes deprimidos se han demostrado correlaciones altas (0,84 0.89 y 0.90) ¹¹⁰ entre las puntuaciones de la Ham-D y evaluaciones clínicas globales de severidad al momento de la admisión. Otro estudio que reportó esta misma relación, incluyó pacientes psiquiátricos deprimidos y no deprimidos y su correlación fue de 0.67. La Ham-D ha sido descrita como algo mejor en la diferenciación en niveles de severidad entre pacientes deprimidos que la escala de depresión autoaplicable de Zung y casi igual a la escala de depresión de Beck. Las correlaciones con severidad total y depresión alcanzaron 0.56 y 0.66 respectivamente para valoraciones pretratamiento y 0.77 y 0.87 para valoraciones postratamiento. Las evaluaciones de la conducta objetiva como el habla, el sonreír y la actividad motora del paciente durante el curso de la hospitalización por depresión también correlacionó altamente con la Ham-D (0.71).

Muchos estudios han reportado la relación de las puntuaciones de la Ham-D con mediciones autoaplicables, particularmente con el inventario de depresión de Beck y con la escala de depresión autoaplicable de Zung.

Los valores de la correlación Ham-D-Beck de estudios con pacientes deprimidos evaluados previos al tratamiento va de 0.21 a 0.82 con una mediana de 0.58; las correlaciones de la Ham-D-Zung van de 0.38 a 0.62 con una mediana 0.45. En general, estas relaciones se incrementan algo con cambios promovidos con el tratamiento. En otro estudio se observaron correlaciones de 0.68 y 0.71 para una mezcla de pacientes psiquiátricos y no deprimidos entre las puntuaciones de la Ham-D y las de Beck y Zung respectivamente. También se ha reportado una correlación de 0.77 entre la Ham-D y el Beck para pacientes admitidos en hospital general y de 0.25 entre la Ham-D y la Zung para pacientes alcohólicos desintoxicados recientemente.

Con la escala análoga de depresión (autoaplicable) se han reportado relaciones moderadamente altas, de 0.63 y 0.79 para pacientes deprimidos. El estudio más detallado y sistemático de las relaciones entre la evaluación clínica y los autoreportes de pacientes deprimidos utilizó una versión modificada de la Ham-D, “la entrevista clínica para depresión” y un inventario autoaplicable de 110 reactivos. Los resultados indicaron un acuerdo moderado entre la entrevista y las evaluaciones autoaplicables durante los episodios depresivos (reactivos comparables correlacionaron uno con el otro con valores de 0.63 y 0.11 y mediana de 0.41) las mediciones totales de severidad de la enfermedad depresiva correlacionaron a un nivel de 0.36 y estas correlaciones se incrementaron considerablemente en evaluaciones similares después de la recuperación. Los autores concluyeron que durante los episodios agudos de depresión los médicos usan criterios más específicos en sus juicios de evaluación que los autorreportes del paciente, y que “el paciente tiene menos experiencia que el psiquiatra para juzgar como la enfermedad se ajusta al amplio espectro de la depresión”. Como se señaló anteriormente la Ham-D y las modificaciones relacionadas se han usado extensamente en la investigación de tratamientos, particularmente para monitorizar

y evaluar la eficacia de varios medicamentos antidepresivos. Se ha reportado en forma constante que la Ham-D refleja los cambios del tratamiento observados clínicamente en los estudios farmacológicos con pacientes deprimidos así como los estudios con terapia electroconvulsiva. Otra aproximación al estudio de la validez de un instrumento es el análisis factorial. Se han reportado muchos estudios de análisis factorial de la Ham-D con pacientes deprimidos. Se han obtenido de 3 a 6 factores en cada estudio, dos factores relativamente estables. El factor A fue el inicialmente referido por Hamilton como el que reflejaba depresión endógena o retardada y más tarde como “factor general de la enfermedad depresiva que mide la severidad de los síntomas”. Un segundo factor relativamente estable y permanente “B” es una variable bipolar que aparentemente representa depresión agitada y ansiosa (reactiva) que se sitúa en el polo opuesto de la depresión endógena retardada. O’Brien y Glaudin ¹¹¹ identificaron 4 factores (síntomas somáticos, anorexia, alteraciones del sueño y agitación/retardo) y no encontraron el “factor general” que han encontrado otros autores. Guy etiquetó este factor como “ansiedad/somatización”. Otros factores de la Ham-D no se han reproducido y no son interpretables.

- b) **Inventario de Depresión de Beck (Beck-Dep).** Su coeficiente de confiabilidad interna en un estudio diseñado con este propósito fue de 0.86. La confiabilidad prueba contraprueba del Beck-Dep parece ser bastante alta (0.70). Torres- Castillo y colaboradores encontraron un coeficiente de correlación intraclase de 0.77. Puntuaciones menores a 4 indican depresión leve, entre 14 y 20 indican depresión moderada y puntuaciones severas de depresión son 21 y más. La magnitud de las correlaciones entre evaluaciones clínicas de depresión y el Beck- Dep reportadas va de 0.60 a 0.90. Las relaciones del Beck-Dep con escalas de evaluación psiquiátricas y pruebas psicológicas han sido ampliamente estudiadas y han conducido a correlaciones que varían entre 0.050 y 0.80 El Beck-Dep ha discriminado entre pacientes psiquiátricos que muestran diferentes tipos de depresión y ha demostrado que puede diferenciar entre diferentes diagnósticos psiquiátricos como esquizofrenia y depresión psicótica. Sin embargo Beck-Dep correlaciona con mediciones de ansiedad. En un estudio de análisis factorial,

Tanaka y Huba encontraron que el Beck-Dep presenta tres factores primarios correlacionados actitudes negativas, suicidio y dificultad en el desempeño– estos tres factores por su parte describen un segundo factor de orden general que representa depresión en general. En los diferentes estudios de análisis factorial reportados la dimensión principal es la evaluación cognitiva.

Steerer y colaboradores realizaron una revisión sobre los estudios de validez y confiabilidad del Beck-Dep. En esta revisión quedó demostrada la validez de esta escala. Reportaron una confiabilidad prueba-reprueba de 0.70 y una consistencia interna con un coeficiente alpha de Cronbach de 0.86.

- c) **Cuestionarios de Calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud. WHOQoL (World Health Organization Quality of Life).** En 1991 la Organización Mundial de la Salud inició el proyecto para desarrollar un instrumento para valorar calidad de vida. El grupo WHOQoL (World Health Organization Quality of Life) en colaboración con 15 centros alrededor del mundo desarrollaron en 1993 dos instrumentos para medir la calidad de vida: WHOQOL-100 y WHOQOL-BREF, para lograr una evaluación internacional de la calidad de vida, para investigación y comparación de la calidad de vida en diferentes culturas, que fuera aplicable en diferentes enfermedades, en diversos estratos socioeconómicos, y en todos los grupos de edad.

Esta escala tiene en las siguientes asunciones: 1) Se observa una amplia entidad englobada bajo el término «calidad de vida» 2) Puede construirse una medida cuantitativa de calidad de vida que sea fiable, válida y sensible 3) Esta medida de calidad de vida puede ser aplicada a distintas poblaciones. 4) Cualquier factor que afecte a la calidad de vida debería influir sobre varios de los componentes del instrumento, y el instrumento debería, por tanto, servir como medida del efecto de las enfermedades y de las intervenciones de salud específicas sobre la calidad de vida.

Se han desarrollado dos instrumentos: el WHOQOL-100 y el WHOQOL-BREF. El WHOQOL-100 consta de 100 ítems que evalúan la calidad de vida percibida por el

sujeto. Estructuralmente, se compone de 6 áreas, las cuales a su vez están subdivididas en un total de 24 facetas (además de otra que integra la calidad global de vida y la salud general), que son: Salud Física, Funciones Psicológicas, Independencia, Relaciones sociales, Entorno y Espiritualidad/religión/creencias personales. El WHOQOL-BREF es una versión reducida del WHOQOL-100 que consta de 26 ítems. Tanto el WHOQOL-100 como el WHOQOL-BREF tienen una buena validez discriminante y de contenido y una adecuada fiabilidad test-retest. Las puntuaciones en las áreas del WHOQOL-BREF se correlacionan con un coeficiente de 0,9 con las del WHOQOL-100. Ambos instrumentos están disponibles en más de 20 idiomas diferentes. La versión idiomática apropiada en cada país puede obtenerse en cada centro nacional de la OMS.

En los estudios de validez y consistencia en los Estados Unidos se obtuvo una consistencia interna de 0.82-0.95 y una reproducibilidad de 0.83 a 0.96. La validez de constructo fue demostrada por su correlación con el SF 36 y el SQLP (Francia) siendo de moderada a alta. La validación que se realizó en Gran Bretaña demostró una consistencia interna elevada. Se exploró si las características sociodemográficas afectaban la forma de respuesta al instrumento.

En la dimensión psicológica se observó que los hombres reportaban mejor calidad de vida, los ancianos reportaron mejor estado psicológico, social, en el medio ambiente y en la salud relacionada con la calidad de vida que en los individuos jóvenes. Los jóvenes son más independientes que los ancianos. Se concluyó que la edad se relaciona con diversos aspectos de la calidad de vida.

Puede medir los cambios en la calidad de vida sobre el curso de un tratamiento. Utiliza cinco puntos en escalas tipo Likert para todos los reactivos del instrumento, es autoaplicable con una duración aproximada de quince minutos.

El WHOQOL-100 es muy largo para el uso práctico, por lo que se desarrolló una versión breve, con un total de 26 variables. Se incluyó una pregunta de cada una de las 24 áreas del WHOQOL-100 más dos que evalúan globalmente la calidad de vida y la percepción de la salud. El WHOQOL-BREF ha sido traducido a 19 idiomas,

puede ser autoadministrado o administrado por un entrevistador. Presenta 4 dimensiones, se excluyen el nivel de independencia y las creencias. Puede utilizarse cuando una evaluación breve de la calidad de vida es apropiada, como en la clínica, estudios epidemiológicos y ensayos clínicos. Puede evaluar cambios en la calidad de vida en el curso de tratamientos. En la versión breve, las puntuaciones multiplicadas por cuatro para que resulten comparables a las del WHOQOL-100. Las puntuaciones elevadas indican una elevada calidad de vida.

- d) **Entrevista Clínica Estructurada del DSM-IV (SCID-1).** La Entrevista Clínica estructurada para el DSM-IV, Eje I, es una entrevista semiestructurada de aplicación por el clínico para uso con pacientes psiquiátricos y con sujetos de población general que están siendo evaluados en busca de psicopatología. Fue desarrollada para cubrir ampliamente los diagnósticos psiquiátricos en base al DSM-IV de forma más eficiente y simple que otros instrumentos.

Fue desarrollada por Spitzer e incluye información demográfica, historia laboral, motivo de la consulta, historia del presente y de periodos pasados de enfermedad psiquiátrica, historia de tratamiento, evaluación de funcionamiento actual y preguntas abiertas. Incluye 9 módulos diagnósticos: episodios afectivos, síntomas psicóticos, diferencial para síntomas afectivos, uso de sustancias, ansiedad, trastornos somatomorfos, trastornos de la alimentación, trastornos de adaptación.

El investigador puede escoger eliminar módulos para enfocarse solamente en áreas de mayor interés diagnóstico.

Existen dos versiones: una para la investigación, otra para el clínico. La que se utiliza por el clínico incluye solamente los diagnósticos que se ven más frecuentemente en la práctica clínica y excluye la mayoría de los subtipos. Incluye un módulo simplificado de trastornos del estado de ánimo y uso de sustancias.

En la versión del clínico los criterios de calificación son presente, ausente, subumbral o con información existente. Los diagnósticos se hacen en la vida y actuales.

Debe ser empleada por alguien con experiencia clínica suficiente y conocimientos de psicopatología y de diagnóstico psiquiátrico. Toma 1 hora o menos administrar este instrumento en sujetos con poca o sin patología, pero de 2 a 3 horas en aquellos que tienen varios trastornos psiquiátricos. Tiene buena confiabilidad para la mayoría de los trastornos del DSM-IV excepto para agorafobia sin pánico, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno somatomorfo. La confiabilidad en muestras de pacientes fue de 0.61, fue excelente para diagnóstico de trastorno bipolar ($\kappa=0.84$) la carencia de estándares de oro en psiquiatría han conducido a pocos estudios de validez de este instrumento.

Sin embargo la confiabilidad inter observador y prueba re-prueba ha sido adecuada. Es una de las mejores entrevistas para ser aplicada por el clínico y hace diagnósticos de acuerdo a la nomenclatura del DSM-IV. Aunque lleva mucho tiempo el hecho de que tenga módulos le permite al clínico utilizarla selectivamente.

7.3 Características de los Instrumentos

Tabla 2. Características de los instrumentos			
Instrumento	Confiabilidad Interobservador	Consistencia Interna	Punto de corte
HAM-D	0.94	0.48-0.85	18 puntos inclusión < 7 puntos remisión
I-BECK		0.90-0.94	17 puntos inclusión
SCID-1	0.61	0.84	No tiene
WHOQOL-BREF	0.83 a 0.96	0.82-0.95	No tiene

8. Procedimiento

En esta investigación, el procedimiento que se seguirá para estudiar a cada sujeto se realizará en tres fases: 1) reclutamiento 2) evaluación clínica 3) cuantificación de niveles séricos de TNF- α . A continuación se describen los detalles de cada fase, así como la propuesta sobre el procedimiento a seguir en cada una de las instituciones involucradas en este proyecto.

8.1 Reclutamiento

En el INPRFM se captarán a potenciales participantes en el servicio de preconsulta o en el servicio de consulta externa. Se mantendrá comunicación con el personal rotante del servicio de preconsulta y se les explicará de forma concisa en qué consiste el protocolo, los criterios de inclusión y exclusión, y se solicitará la derivación de potenciales participantes con el investigador principal (Dr. Rodolfo Pezoa). Al entrevistarse por primera vez con los potenciales participantes, se expondrá de forma verbal el objetivo de esta investigación y se determinará si el paciente cumple con criterios de inclusión o exclusión. En caso de aceptar ser participantes, se procederá a la firma del consentimiento informado. En caso de no poder realizarse una entrevista con los potenciales participantes el mismo día en que éstos acudan al servicio de preconsulta, se intentará contactarlos por vía telefónica para solicitar su participación en el estudio, y en caso de mostrarse interesados, se solicitará una entrevista el día que se les haya designado para la elaboración de historia clínica, ya sea antes o después de la misma, de acuerdo a la disponibilidad del potencial participante. En el momento en que se realice la entrevista se expondrá de forma verbal a los potenciales participantes el objetivo de esta investigación y se determinará si el paciente cumple con criterios de inclusión o exclusión. En caso de aceptar ser participantes, se procederá a la firma del consentimiento informado. El procedimiento en el cual se informa a los pacientes sobre los objetivos de la investigación y la firma del consentimiento informado tomará aproximadamente 30 minutos.

En el INER, la determinación sobre la elegibilidad de potenciales participantes se realizará en el servicio de consulta externa de esta institución. Dado que los criterios de inclusión y exclusión son similares entre esta investigación y el protocolo original del INER, de esta forma se asegura que los potenciales participantes sean elegibles para esta investigación. El personal de consulta externa del INER explica al paciente los objetivos de las investigaciones, se determinan criterios de inclusión o exclusión y en caso de que el potencial participante acepte, se procede a la firma de consentimiento informado. Se mantendrá comunicación con el personal del INER para informarse sobre la presencia de participantes.

8.2 Evaluación clínica

Después de firmado el consentimiento informado, se concertará una cita para aplicar los instrumentos. Los instrumentos que serán aplicados son el SCID-I, HAM-D, inventario de depresión de Beck y WHOQOL-BREF. Tanto el inventario de depresión de Beck como el WHOQOL-BREF son autoaplicables, por lo que el tiempo en que el participante tarde en contestar ambos será de 5 a 10 minutos. El cuestionario SCID-I será la piedra angular para determinar el diagnóstico de TDM o algún otro trastorno de eje I y será determinante para decidir si el paciente continúa en el estudio. Este cuestionario se aplicará en un tiempo aproximado de 1 hora. En caso de corroborarse el diagnóstico de depresión, se procederá a completar el HAM-D, basado en los datos clínicos del paciente; este instrumento se completará en menos de 5 minutos.

Como parte del protocolo de investigación original del INER, al participante se le solicita una cita con el laboratorio de ésta institución para la extracción de una muestra de sangre. Será en el día en que el participante acuda a la cita de laboratorio en donde se realizará la evaluación clínica y se aplicarán los instrumentos ya mencionados anteriormente.

8.3 Cuantificación de niveles séricos de TNF- α

En el INPRF se solicitará una cita con el servicio de laboratorio para la extracción de una muestra de sangre. Se procurará que esta cita al laboratorio coincida con la cita para la realización de exámenes rutinarios que se suelen pedir al realizar la historia clínica. Como parte del protocolo original del INER, los pacientes captados y consentidos en el servicio de consulta externa de ésta institución será citados de forma subsecuente al laboratorio del INER. Se realizará la venopunción en alguna de las extremidades superiores tras un ayuno de 8 hr y se obtendrán 20 ml de sangre. La muestra de sangre extraída en el INPRF será transportada por el investigador al laboratorio de Bioquímica del INER, en un envase sellado de unicel que contenga gel congelante, para preservar adecuadamente la muestra. La determinación de TNF- α se realizará en el laboratorio de Bioquímica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por parte del personal de ésta institución.

Para la cuantificación de los niveles de TNF- α en sangre, se realizará el siguiente procedimiento:

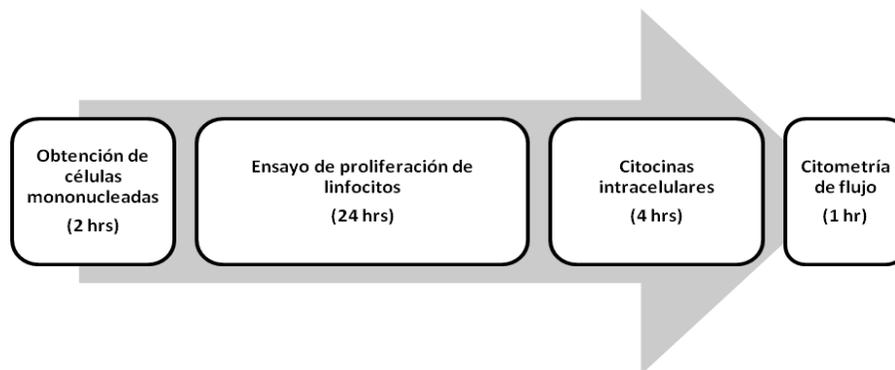
- a) **Obtención de células mononucleadas.** A partir de 20 ml de sangre venosa, las células mononucleadas son separadas por centrifugación a 1,700 rpm en un gradiente de Ficoll-hypaque (1.077 de densidad) durante 30 minutos a 8°C. Posteriormente se colectan las células de la interfase, se lavan en solución amortiguadora salino fosfato (PBS) antes de ser cuantificadas en un hemocitómetro. La viabilidad celular es valorada por el método de exclusión del colorante azul de tripano.
- b) **Ensayo de proliferación de linfocitos.** Las células mononucleadas (2×10^6) se colocarán en una placa de 96 pozos con medio RPMI-1640 suplementado [suero fetal al 10%, 1% de L-glutamina, penicilina (100U/mL)], estreptomicina (100 μ g/mL), a 37°C en atmósfera de CO₂ al 5% durante 24h en presencia de anticuerpos anti-CD3 soluble (0.01 a 1 μ g/mL), o anti-CD3 inmovilizado en placa (0.01 a 10 μ g/mL) o concanavalina A (1 a 5 μ g/mL). En los experimentos se cultivarán células no tratadas con CFSE (Carboxyfluorescein succinimidyl ester) como control negativo de la tinción y células tratadas con CFSE sin estimulación como control negativo de los ensayos.
- c) **Citocinas intracelulares.** Para la determinación de la citocina TNF- α , se utilizarán anticuerpos contra TNF- α y sus respectivos controles de isotipo. Los monocitos, se suspenden en medio de cultivo RPMI 1640 complementado con suero fetal bovino y se realiza la determinación de citocinas intracelulares.¹¹² Para la determinación de citocinas intracelulares, las células se activan previamente incubando 4 horas con acetato miristato de forbol más ionomicina en presencia de brefeldina-A. Al final de la incubación, las células se recuperan y se lavan 2 veces con PBS-A. Luego, las células se fijan en *p*-formaldehído y enseguida se permeabilizan con una solución de saponina (0.1% saponina, 0.01% IgG de cerdo, 10 mM HEPES, 10% BSA en PBS) dejándose en agitación continua durante 10 min. Posteriormente, las células se incuban con anticuerpos monoclonales contra las moléculas mencionadas o con anticuerpos anti-isotipo

conjugados a los mismos fluorocromos. Después de la incubación, las células se lavan con saponina al 0.1% en PBS y se analizan mediante citometría de flujo.

- d) **Citometría de flujo.** Se hace un lavado inicial con PBS-A resuspendiendo las células en la solución salina para el citómetro (FACS). Las células se analizan en un citómetro Becton & Dickinson con software Cell Quest. Luego de obtener 10,000 células se diseña una gráfica de tamaño contra granularidad, en la cual se limita la región de linfocitos o monocitos, según sea el caso. Para las determinaciones en linfocitos se realiza doble o triple inmunofluorescencia; de las células positivas a CD3 se hace una segunda región y de ésta se examina la expresión de moléculas de membrana o intracelulares.

La determinación de niveles séricos de TNF- α toma aproximadamente 31 horas en ser completado y las muestras de sangre son analizadas una por una. En el siguiente diagrama se explican los pasos ya descritos anteriormente:

Figura 1. Procedimiento para la cuantificación sérica de TNF- α



9. Análisis estadístico

La descripción de las características demográficas y clínicas se realizará con frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y con medias y desviaciones estándar para las variables continuas.

El análisis estadístico se realizará con el programa GraphPad PrismTM versión 5.04, analizando la distribución de las variables con pruebas de normalidad (Kolmogorov-

Smirnov) y un análisis de varianza para dos grupos (ANOVA). Cuando la probabilidad sea menor a 0.05 ($p < 0.05$) se tomará como diferencia estadísticamente significativa.

Debido a que la media en la puntuación en la Escala de Calidad de Vida WHOQOL es el único valor que se va a comparar entre poblaciones clínicas y sujetos controles, una muestra de 10 sujetos por grupo es suficiente para realizar un análisis paramétrico cuando tienen una distribución normal. Las escalas para evaluar intensidad del TDM (Escala de Depresión de Hamilton e inventario de Beck) no se incluirán en los análisis estadísticos, solamente servirán como criterios de inclusión/exclusión.

CAPÍTULO XI

RESULTADOS

1. Descripción de los datos sociodemográficos y clínicos

En este estudio se incluyeron 37 sujetos, la media de edad de la muestra fue de 36.27 años (DE=15.15), la mayoría de los sujetos fueron mujeres (62.16%) y el valor promedio en la escala WHOQoL fue de 78.71 puntos (DE=19.69).

En la tabla 1 se describen las edades medias entre los cuatro grupos evaluados (controles, TDM, TB y TB+TDM), nótese que el grupo con menor edad es el de controles (X=28.7, DE=3.6), mientras que el grupo con la comorbilidad TB+TDM es de mayor edad media (X=53.9, DE=17.11).

En cuanto, a las escalas clínicas se puede observar que los sujetos con depresión (X=63.9, DE=16.4) y con la comorbilidad TB/TDM (X=64.7, DE=13.6) tienen las puntuaciones más bajas en calidad de vida evaluada con la escala WHOQoL. Tanto los pacientes con tuberculosis como los controles no tuvieron puntuaciones en las escalas de depresión sugestivas de algún episodio depresivo actual, mientras que los pacientes con TDM y TB+TDM tuvieron puntuaciones elevadas en ambas escalas. (Tabla 1)

Tabla 1. Datos sociodemográficos y clínicos de la muestra				
	Control (n=10)	TDM (n=10)	TB (n=9)	TB/TDM (n=8)
Edad (años)	X=28.7, DE=3.6	X=34.4, DE=8.98	X=35.1, DE=15.41	X=53.9, DE=17.11
Sexo (%):				
Mujeres	50%	100%	55.5%	37.5%
Hombres	50%	0%	54.5%	72.5%
WHOQoL	X=98.7, DE=5.4	X=63.9, DE=16.4	X=91.9, DE=12.8	X=64.7, DE=13.6
Beck-Dep	X=1.9, DE=3.1	X=36.7, DE=11.5	X=4.1, DE=2.2	X=20.3, DE=3.2
Ham-D	X=1.0, DE=1.7	X=24.0, DE=4.8	X=2.9, DE=2.0	X=24.6, DE=2.8

WHOQoL = Cuestionario de Calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud, Beck-Dep = Inventario de depresión de Beck, Ham-D = Escala de Hamilton de depresión, X = media, DE = desviación estándar

2. Comparaciones en los niveles séricos de TNF- α

En la tabla 2 se presentan los datos estadísticos de los valores séricos del TNF- α en los cuatro grupos (controles, TDM, TB y TB+TDM), como se puede observar, los niveles más altos se encontraron en el grupo con comorbilidad TB/TDM ($X=10.46$, $DE=14.59$) y los valores séricos más bajos para el grupo de controles ($X=3.26$, $DE=4.93$).

	Control	TDM	TB	TB+TDM
Media	3.26	3.39	4.66	10.46
Mediana	1.96	1.06	4.39	5.62
Mínimo	0.15	0.03	0.2	1
Máximo	16.85	11.45	13.02	44.9
DE	4.93	3.7	3.65	14.59

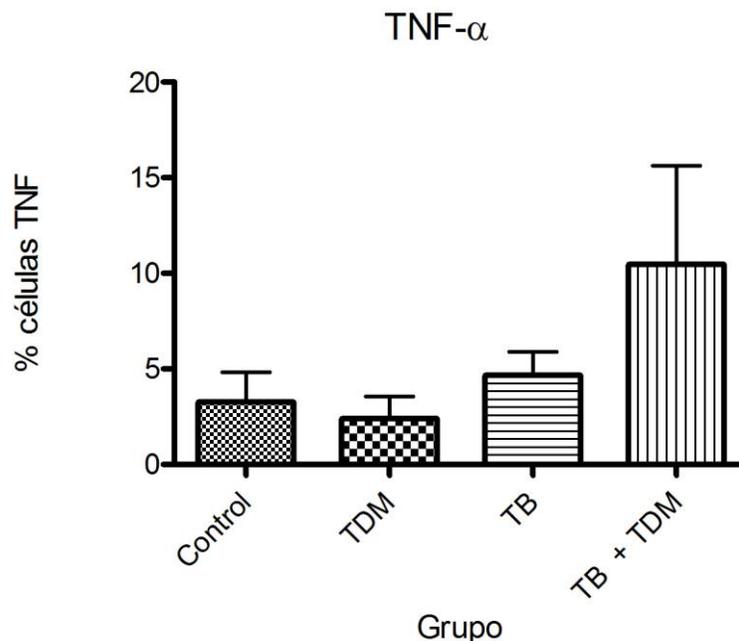
TDM = trastorno depresivo mayor, TB = tuberculosis, DE = desviación estándar.

A pesar de las diferencias mencionadas entre los grupos, estas no fueron estadísticamente significativas. (Tabla 3 y Figura 1)

TB vs TDM	t = 1.60	gl = 8	IC(-6.66)-(1.19)	p = 0.14
TB vs Control	t = 0.58	gl = 8	IC (-6.24)-(3.71)	p = 0.57
TB vs TB+TDM	t = 1.35	gl = 7	IC(-18.8)-(5.12)	p = 0.21
TDM vs Control	t = 1.005	gl = 9	IC (-1.09)-(2.83)	p = 0.34
TDM vs TB+TDM	t = 1.54	gl = 7	IC(-21.38)-(4.48)	p = 0.16

t = prueba T, gl = grados de libertad, IC = intervalo de confianza

Figura 1. Comparaciones en los niveles de TNF- α entre grupos.



3. Comparaciones en la calidad de vida (WHOQoL) entre los cuatro grupos

En los cuatro grupos (control, TDM, TB y TB+TDM) se evaluaron las puntuaciones de calidad de vida, en la tabla 4 se resumen los valores de tendencia central (media y mediana) en los grupos. Nótese como el grupo control ($X=98.8$, $DE=5.4$) y el de TB ($X=92.7$, $DE=12.8$) reportaron mejor calidad de vida mientras los pacientes con TDM ($X=65.6$, $DE=16.4$) y la comorbilidad TB/TDM ($x=66.2$, $DE=14.5$) presentaron peor calidad de vida.

	Control	TDM	TB	TB+TDM
Media	98.8	65.6	92.7	66.2
Mediana	98.5	60.5	94	69.5
Mínimo	92	47	74	43
Máximo	109	92	112	83
DE	5.4	16.4	12.8	14.5

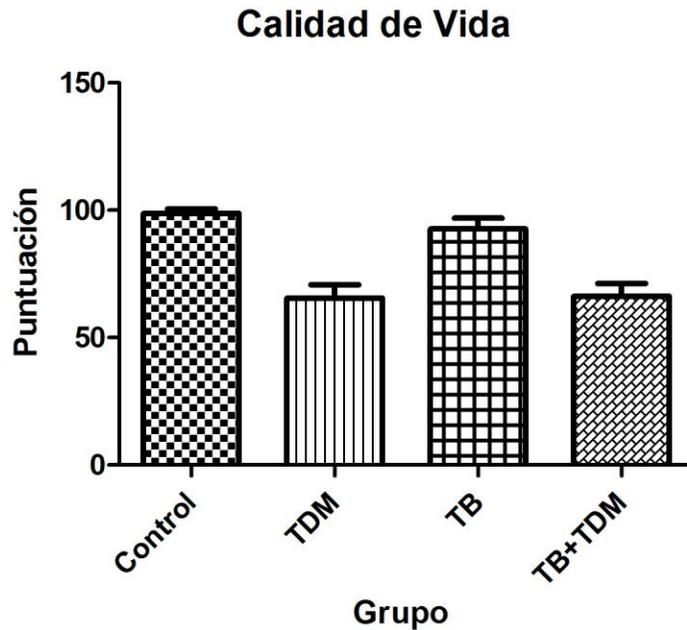
DE = desviación estándar

Al comparar los cuatro grupos evaluados se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo TB contra el TDM ($t=3.17$, $p=0.013$, IC= 7.09-44.68), entre el grupo de TB contra el TB+TDM ($t=4.06$, $p=0.004$, IC =11.84-44.91) y entre los grupos TDM contra control ($t=6.05$, $p=0.0002$, IC =(-45.61)-(-20.79)). (Tabla 5 y Figura 2)

Comparación	t	p	gl	IC
TB vs TDM	t=3.177	p=0.013	gl=8	IC (7.09-44.68)
TB vs control	t=1.57	p=0.154	gl=8	IC (-13.97-2.63)
TB vs TB+TDM	t=4.06	p=0.004	gl=7	IC (11.84-44.91)
TDM vs control	t=6.05	p=.0002	gl=9	IC ((-45.61)-(-20.79))
TDM vs TB/+TDM	t=0.45	p=.663	gl=7	IC ((-16.28)-(-11.03))
TB+TDM vs control	t=5.23	P=0.001	gl=7	IC (17.41)-(46.09)

t = prueba T, gl = grados de libertad, IC = intervalo de confianza

Figura 2. Comparaciones en las puntuaciones de calidad de vida en los cuatro grupos



CAPÍTULO XII

DISCUSIÓN

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar e identificar si existen diferencias en los niveles séricos de TNF- α y en la calidad de vida en cuatro grupos de sujetos: 1) pacientes con diagnóstico de TDM 2) pacientes con diagnóstico de TB 3) pacientes con ambas enfermedades 4) controles sanos. Se planteó la hipótesis que los pacientes que pertenecieran al grupo comórbido (es decir, que tuvieran TDM y TB) tendrían niveles de TNF- α más elevados, así como una peor calidad de vida, en comparación con el resto de grupos.

Tomando en cuenta los valores de media y mediana, efectivamente fueron los pacientes del grupo comórbido quienes mostraron mayores niveles de TNF- α que el resto de los grupos, sin embargo al realizar una comparación entre todos los grupos utilizando un análisis de varianza, se evidencia que las diferencias no son estadísticamente significativas. De esta forma, este estudio confirmó la primera hipótesis nula propuesta.

Estos hallazgos se pueden explicar de diferentes formas. Se puede observar que el grupo comórbido tiene una mayor desviación estándar que el resto de los grupos. Esto hace pensar que con un mayor número de pacientes, la muestra habría sido más homogénea y de esta forma pudiera haberse observado alguna significancia. Con el objetivo de hacer el grupo de estudio más uniforme, los criterios de inclusión fueron muy estrictos, de manera que el grupo de pacientes comórbido fue el que menos participantes tuvo. En una futura extensión de este estudio y con la inclusión de un mayor número de pacientes este problema podría ser resuelto.

Por otro lado, se puede observar que la media de edad es mayor en el grupo comórbido que en el resto de grupos y la distribución por sexo no es equitativa, observándose más pacientes varones. Estos factores pueden modificar los niveles séricos de TNF- α . Haack y colaboradores¹¹³ realizaron un estudio en el que se evaluó la influencia que los factores confusores y los diagnósticos psiquiátricos pueden tener sobre los niveles circulantes de citocinas y de receptores solubles de citocinas. Se encontró que la edad, índice de masa corporal, género, tabaquismo, antecedente de

uso de psicotrópicos y la presencia o antecedente de enfermedades infecciosas pueden tener una influencia sobre los niveles de citocinas y sus receptores. En este estudio no se tomaron en cuenta todas estas variables. A pesar de la intención de incluir en el estudio un grupo de pacientes con la mayor homogeneidad posible al mantener criterios de inclusión estrictos, es necesario tomar en cuenta muchos más factores que pueden influir en la obtención de niveles de TNF- α circulante.

Tomando en cuenta solamente los valores de media y mediana, se pudo observar que el grupo de pacientes con TDM mostraba menores niveles de TNF- α en comparación con los controles, lo cual fue un hallazgo no esperado. Se han discutido previamente las revisiones realizadas por Howren⁸⁰ y Dowlati⁸¹, en los que se evidencia que los niveles TNF- α se encuentran elevados en pacientes con TDM. Sin embargo, en un metanálisis más reciente realizado por Liu y colaboradores¹¹⁴, aun en prensa, se re-evalúan los estudios revisados por Dowlati y se agregan reportes del año 2010 a la fecha. Se encontró que los niveles de sIL-2R, TNF- α e IL-6 están elevados en pacientes deprimidos, sin embargo las diferencias fueron significativas en pacientes europeos, no observándolas en pacientes no europeos. Las implicaciones de esto son importantes, debido a que los estudios realizados hoy en día sobre la psiconeuroinmunología de la depresión provienen en su mayor parte de países de primer mundo, cuya composición étnica es muy diferente a la de nuestro país. Además, se sabe que la etnicidad es un factor determinante de distintas frecuencias de polimorfismos en genes que regulan las citocinas.¹¹⁵ Se ha demostrado que el riesgo de presentar TDM en edades tardías de la vida se encuentra asociado a la posesión de la variante GG del polimorfismo de nucleótido simple (SNP) -308(G/A), el cual es un SNP del gen del TNF- α .¹¹⁶

Con respecto a la evaluación de la calidad de vida, tomando en cuenta los valores de media y mediana, los grupos con la peor calidad de vida resultaron ser los de pacientes con TDM y comorbilidad. Sin embargo, al realizar una comparación entre esos dos grupos, se evidencia que no existen diferencias significativas en el puntaje de calidad de vida, aunque si hay diferencias entre el grupo comórbido y el grupo de TB y los controles. De esta forma, se comprueba de forma parcial la segunda hipótesis planteada. Estos hallazgos se pueden explicar debido a que por los criterios de

inclusión al estudio, los pacientes con TB deberían ser de reciente diagnóstico, por lo que el tiempo de enfermedad activa no fue extenso. De esta forma, al momento de su evaluación y diagnóstico, los pacientes con TB todavía no mostraban un impacto significativo en su calidad de vida, sin embargo se esperaría que si el diagnóstico hubiera tenido más tiempo la calidad de vida se hubiera visto afectada, como lo muestran los estudios de Sukhov¹⁰² y Guryleva.¹⁰³ De forma interesante, se pudo observar que los pacientes con diagnóstico de TB tienen mejor calidad de vida que el grupo de pacientes con TDM. Este hallazgo pone en evidencia el grado de disfunción que la depresión puede causar en un individuo, al grado que su calidad de vida es peor que en un paciente con una enfermedad la tuberculosis que se encuentra asociada a factores sociodemográficos muy adversos.³⁷

Se necesita un mejor entendimiento de la desregulación inmune en pacientes deprimidos y los efectos que esto podría tener en su calidad de vida. A pesar de los hallazgos de estudios realizados en otros países o en nuestra región, no se debe olvidar que los tratamientos médicos deben ser personalizados, basados en un entendimiento de la fisiopatología específica que afecte a un individuo así como en el impacto que la enfermedad tenga en la calidad de vida de esa persona.

En conclusión, el presente estudio demostró que los niveles de TNF- α no se encuentran más elevados en pacientes con comorbilidad de TDM y TB, si se compara con pacientes que solo tengan TDM, TB o con controles. De igual forma, los pacientes que tienen TDM y TB no tienen una peor calidad de vida que los pacientes con TDM, pero sus puntajes de calidad de vida son más bajos que en pacientes con TB de reciente diagnóstico.

CAPÍTULO XIII

BIBLIOGRAFÍA

1. Leonard BE, Myint A. The psychoneuroimmunology of depression. *Human Psychopharmacology* 2009;24:165-75.
2. Ziemssen T, Kern S. Psychoneuroimmunology – Cross-talk between the immune and nervous systems. *Journal of Neurology* 2007;254:II8-II11.
3. Delves PJ, Roitt IM. *Roitt's essential immunology*. 12th ed. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2011.
4. Hernandez ME, Becerril L, Alvarez L, Pavon-Romero L. Vías de neuroinmunomodulación: Primera parte. *Salud Mental* 2007;30:13-9.
5. Kronfol Z, Remick DG. Cytokines and the brain: implications for clinical psychiatry. *Am J Psychiatry* 2000;157:683-94.
6. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:201-17.
7. Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Scharpe S, Maes M. Effects of serotonin and serotonergic agonists and antagonists on the production of interferon-gamma and interleukin-10. *Neuropsychopharmacology* 2000;23:89-98.
8. Steinman L. Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nature immunology* 2004;5:575-81.
9. Richards AM, Mitsou J, Floyd DC, Terenghi G, McGrouther DA. Neural innervation and healing. *The Lancet* 1997;350:339-40.
10. Kulka M, Sheen CH, Tancowny BP, Grammer LC, Schleimer RP. Neuropeptides activate human mast cell degranulation and chemokine production. *Immunology* 2008;123:398-410.
11. Shuto T, Horie H, Hikawa N, et al. IL-6 up-regulates CNTF mRNA expression and enhances neurite regeneration. *NeuroReport* 2001;12:1081-5.
12. Safieh-Garabedian B, Haddad JJ, Saadé NE. Cytokines in the central nervous system: targets for therapeutic intervention. *Current Drug Targets CNS And Neurological Disorders* 2004;3:271-80.
13. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* 2006;27:24-31.
14. Khairova RA, Machado-Vieira R, Du J, Manji HK. A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology* 2009;12:561-78.
15. Leonard BE. HPA and Immune Axes in Stress: Involvement of the Serotonergic System. *Neuroimmunomodulation* 2006;13:268-76.

16. Gunnar M, Quevedo K. The Neurobiology of Stress and Development. *Annual Review of Psychology* 2007;58:145-73.
17. Higgins ES, George MS. The neuroscience of clinical psychiatry : the pathophysiology of behavior and mental illness. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
18. Leonard BE. The HPA and immune axes in stress: The involvement of the serotonergic system. *European Psychiatry* 2005;20, Supplement 3:S302-S6.
19. Sadock BJ, Kaplan HI, Sadock VA. Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry : behavioral sciences/clinical psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
20. Catania A, Lonati C, Sordi A, Carlin A, Leonardi P, Gatti S. The Melanocortin System in Control of Inflammation. *TheScientificWorldJOURNAL* 2010;10:1840-53.
21. Williams RH, Larsen PR. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia, Pa.: Saunders; 2003.
22. Herman JP, McKlveen JM, Solomon MB, Carvalho-Netto E, Myers B. Neural regulation of the stress response: glucocorticoid feedback mechanisms. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2012;45:292-8.
23. Anacker C, Zunszain PA, Carvalho LA, Pariante CM. The glucocorticoid receptor: Pivot of depression and of antidepressant treatment? *Psychoneuroendocrinology* 2011;36:415-25.
24. Haddad JJ, Saadé NE, Safieh-Garabedian B. Cytokines and neuro-immune-endocrine interactions: a role for the hypothalamic-pituitary-adrenal revolving axis. *Journal of Neuroimmunology* 2002;133:1-19.
25. Eskandari F, Webster J, Sternberg E. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases. *Arthritis Res Ther* 2003;5:251 - 65.
26. Weigent DA, Kraneveld AD, Blalock JE. Neuroimmunoendocrinology - Principles of Immunopharmacology. In: Nijkamp FP, Parnham MJ, eds.: Birkhäuser Basel; 2011:179-98.
27. Haddad JJ. On the mechanisms and putative pathways involving neuroimmune interactions. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008;370:531-5.
28. Mootoo A, Stylianou E, Arias MA, Reljic R. TNF- α in Tuberculosis: A Cytokine with a Split Personality. *Inflammation & Allergy - Drug Targets* 2009;8:53-62.
29. Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S-i, Tsukamoto H, Shimoda T. Transmembrane TNF- α : structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology* 2010;49:1215-28.
30. Darnay BG, Aggarwal BB. Signal transduction by tumour necrosis factor and tumour necrosis factor related ligands and their receptors. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1999;58:I2-I13.
31. Berthold-Losleben MH, H. The TNF- α System: Functional Aspects in Depression, Narcolepsy and Psychopharmacology. *Current Neuropharmacology* 2008;6:193-202.

32. Tracey MD, Kevin J., Cerami PD, Anthony. TUMOR NECROSIS FACTOR: A Pleiotropic Cytokine and Therapeutic Target. *Annual Review of Medicine* 1994;45:491-503.
33. Cecil RL, Goldman L, Ausiello DA. *Cecil medicine*. 23rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.
34. Herzog BH. History of Tuberculosis. *Respiration* 1998;65:5-15.
35. Salo WL, Aufderheide AC, Buikstra J, Holcomb TA. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in a pre-Columbian Peruvian mummy. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1994;91:2091-4.
36. Nerlich AG, Haas CJ, Zink A, Szeimies U, Hagedorn HG. Molecular evidence for tuberculosis in an ancient Egyptian mummy. *The Lancet* 1997;350:1404.
37. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *The Lancet* 2011;378:57-72.
38. Bates I, Fenton C, Gruber J, et al. Vulnerability to malaria, tuberculosis, and HIV/AIDS infection and disease. Part 1: determinants operating at individual and household level. *The Lancet Infectious Diseases* 2004;4:267-77.
39. López L, Díaz F, Vallecillo A, Esquivel H, Gutiérrez J. Tuberculosis humana y bovina en Latinoamérica: De estudios sobre virulencia hacia herramientas para su control. *Rev Latinoam Microbiol* 2006;48:173-8.
40. Zazueta-Beltran J, Leon-Sicairos, C., Canizalez-Roman, A. Drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Mexico. *J Infect Developing Countries* 2009;3:162-8.
41. Raja A. Immunology of tuberculosis. *Indian J Med Res* 2004;120:213-32.
42. Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annual Review Of Immunology* 2001;19:93-129.
43. Barry CE, Boshoff HI, Dartois V, et al. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. *Nat Rev Micro* 2009;7:845-55.
44. Cardona P-J. *Understanding Tuberculosis: Analyzing the Origin of Mycobacterium Tuberculosis Pathogenicity*. Croatia: InTech; 2012.
45. Antas PR, Sales JS, Pereira KC, et al. Patterns of intracellular cytokines in CD4 and CD8 T cells from patients with mycobacterial infections. *Braz J Med Biol Res* 2004;37:1119-29.
46. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis Associated with Infliximab, a Tumor Necrosis Factor α -Neutralizing Agent. *New England Journal of Medicine* 2001;345:1098-104.
47. Bottasso O, Bay ML, Besedovsky H, del Rey A. Immunoendocrine alterations during human tuberculosis as an integrated view of disease pathology. *Neuroimmunomodulation* 2009;16:68-77.
48. Gómez-Restrepo C, Bohórquez A, Pinto Masis D, Gil Laverde JFA, Rondón Sepúlveda M, Díaz-Granados N. Prevalencia de depresión y factores asociados con ella en la población colombiana. *Revista Panamericana de Salud Pública* 2004;16:378-86.

49. Caraveo J. Epidemiología de los trastornos depresivos. *Psiquiatría* 1997;13:2-5.
50. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *The Lancet* 2012;379:1045-55.
51. Shyn SI, Hamilton SP. The Genetics of Major Depression: Moving Beyond the Monoamine Hypothesis. *Psychiatric Clinics of North America* 2010;33:125-40.
52. Frodl T, Möller H-J, Meisenzahl E. Neuroimaging genetics: new perspectives in research on major depression? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2008;118:363-72.
53. Medina-Mora ME, et. al. Prevalencia de trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental* 2003;26:1-16.
54. Bello M, Puentes-Rosas E, Medina-Mora ME, Lozano R. Prevalencia y diagnóstico de depresión en población adulta en México. *Salud Publica Mex* 2005;47 Suppl 1:S4-11.
55. Zandio M, Ferrín M, Cuesta M. Neurobiología de la depresión. *ANALES Sis San Navarra* 2002;25: 43-62.
56. Nemeroff C. Hallazgos recientes en la fisiopatología de la depresión. *PSIMONART* 2009;2:25-48.
57. Tafet G. Psiconeuroinmunoendocrinología del estrés crónico y la depresión. *Acta psiquiátr psicot Am Lat* 2006;52:242-56.
58. Ramos Linares V, Rivero Burón R, Piqueras Rodríguez J, García López L, Oblitas Guadalupe L. Psiconeuroinmunología: conexiones entre sistema nervoso y sistema inmune. *Suma Psicológica* 2008;15:115-42.
59. Amara SG, Kuhar MJ. Neurotransmitter Transporters: Recent Progress. *Annual Review of Neuroscience* 1993;16:73-93.
60. Hoffman B, Mezey E, Brownstein M. Cloning of a serotonin transporter affected by antidepressants. *Science* 1991;254:579-80.
61. Kanner BI, Schuldiner S. Mechanism of transport and storage of neurotransmitters. *CRC critical reviews in biochemistry* 1987;22:1-38.
62. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biological Psychiatry* 1999;46:1219-33.
63. Mongeau R, Blier P, de Montigny C. The serotonergic and noradrenergic systems of the hippocampus: their interactions and the effects of antidepressant treatments. *Brain Research Reviews* 1997;23:145-95.
64. Belmaker RH, Agam G. Major Depressive Disorder. *N Engl J Med* 2008;358:55-68.
65. Silva H. Nuevas perspectivas en la biología de la depresión. *Revista chilena de neuro-psiquiatría* 2002;40:9-20.

66. Raadsheer FC, Hoogendijk WJG, Stam FC, Tilders FJH, Swaab DF. Increased Numbers of Corticotropin-Releasing Hormone Expressing Neurons in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus of Depressed Patients. *Neuroendocrinology* 1994;60:436-44.
67. Chopra K, Kumar B, Kuhad A. Pathobiological targets of depression. *Expert Opin Ther Targets* 2011;15:379-400.
68. Rubin RT, Phillips JJ, McCracken JT, Sadow TF. Adrenal gland volume in major depression: Relationship to basal and stimulated pituitary-adrenal cortical axis function. *Biological Psychiatry* 1996;40:89-97.
69. Holsboer F, Barden N. Antidepressants and Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Regulation. *Endocrine Reviews* 1996;17:187-205.
70. Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disorders* 2008;10:1-37.
71. Sapolsky RM. Stress, Glucocorticoids, and Damage to the Nervous System: The Current State of Confusion. *Stress* 1996;1:1-19.
72. Blume J, Douglas SD, Evans DL. Immune suppression and immune activation in depression. *Brain, Behavior, and Immunity* 2011;25:221-9.
73. Herbert TB, Cohen S. Depression and immunity: a meta-analytic review. *Psychol Bull* 1993;113:472-86.
74. Zorrilla EP, Luborsky L, McKay JR, et al. The Relationship of Depression and Stressors to Immunological Assays: A Meta-Analytic Review. *Brain, Behavior, and Immunity* 2001;15:199-226.
75. Fazzino F, Montes C, Urbina M, Carreira I, Lima L. Serotonin transporter is differentially localized in subpopulations of lymphocytes of major depression patients. Effect of fluoxetine on proliferation. *J Neuroimmunol* 2008;196:173-80.
76. Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2011;35:664-75.
77. Kubera M, Maes M, Kenis G, Kim YK, Lason W. Effects of serotonin and serotonergic agonists and antagonists on the production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6. *Psychiatry Res* 2005;134:251-8.
78. Sutcigil L, Oktenli C, Musabak U, et al. Pro- and Anti-Inflammatory Cytokine Balance in Major Depression: Effect of Sertraline Therapy. *Clinical and Developmental Immunology* 2007;2007.
79. Kim Y-K, Na K-S, Shin K-H, Jung H-Y, Choi S-H, Kim J-B. Cytokine imbalance in the pathophysiology of major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2007;31:1044-53.
80. Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009;71:171-86.

81. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry* 2010;67:446-57.
82. Trenton AJ, Currier GW. Treatment of Comorbid Tuberculosis and Depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001;3:236-43.
83. Vega P, et. al. Psychiatric issues in the management of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2004;8:749-59.
84. Shah A. A preliminary cross-national study of a possible relationship between elderly suicide rates and tuberculosis. *International Psychogeriatrics* 2009;21:1190-5.
85. Deribew A, Tesfaye M, Hailmichael Y, et al. Common mental disorders in TB/HIV co-infected patients in Ethiopia. *BMC Infectious Diseases* 2010;10:201.
86. Aghanwa HS, Erhabor GE. Demographic/socioeconomic factors in mental disorders associated with tuberculosis in southwest Nigeria. *Journal of Psychosomatic Research* 1998;45:353-60.
87. Issa BA, Yussuf, A.D., Kuranga, S.I. Depression comorbidity among patients with tuberculosis in a university teaching hospital outpatient clinic in Nigeria. *Mental Health in Family Medicine* 2009;6:133-8.
88. Purohit D, Purohit S, Dhariwal M. Incidence of depression in hospitalized T.B. patients. *Indian J Tuberculosis* 1978;25:147-51.
89. Lara Tapia H, Ramirez de Lara L, Vargas de Luna R. Indices de depresion en los enfermos con tuberculosis pulmonar, un estudio controlado. *Salud Publica de Mexico* 1974;16:71-8.
90. Prince M, Patel V, Saxena S, et al. No health without mental health. *Lancet* 2007;370:859-77.
91. Berg J, Nyamathi A, Christiani A, Morisky D, Leake B. Predictors of screening results for depressive symptoms among homeless adults in Los Angeles with latent tuberculosis. *Research in Nursing & Health* 2005;28:220-9.
92. Katon W, Ciechanowski P. Impact of major depression on chronic medical illness. *J Psychosom Res* 2002;53:859-63.
93. Borson S, McDonald GJ, Gayle T, Deffebach M, Lakshminarayan S, VanTuinen C. Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychosomatics* 1992;33:190-201.
94. McQuiston HL, Colson P, Yankowitz R, Susser E. Tuberculosis infection among people with severe mental illness. *Psychiatr Serv* 1997;48:833-5.
95. Arostegui I. Evaluación de la calidad de vida en personas adultas con retraso mental en la comunidad autónoma del País Vasco. *Vida Ética* 1998;6:27-43.
96. Felce D, Perry J. Quality of life: It's Definition and Measurement. *Res Dev Disabil* 1995;16:51-74.

97. Lara-Muñoz C, Feinstein A. How should quality of life be measured? *J Investig Med* 1999;47:17-24.
98. Fernández-Ballesteros R, Zamarrón M. Evaluación en la vejez. Algunos instrumentos. *Catedra Clin* 1999;10:245-86.
99. Schwartzmann L. Calidad de vida relacionada a la salud: aspectos conceptuales. *Cienc Invest* 2003;2:9-21.
100. Feist G, Bodner T, Jacobs J, Miles M, Tan V. Integrating top-down and bottom up structural models of subjective wellbeing: A longitudinal investigation. *J Pers Soc Psychol* 1995;68:50-6.
101. Marra CA, Marra F, Cox VC, Palepu A, Fitzgerald JM. Factors influencing quality of life in patients with active tuberculosis. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:58.
102. Sukhov V, Sukhova E. Some specific features of life quality in patients with pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk Bolezn Legk* 2003;4:29-30.
103. Guryleva M, Gerasimova O. Characterization of life quality in patients with respiratory tuberculosis treated in the outpatient setting. *Probl Tuberk* 2002;8:10-2.
104. Vaillant GE, Vaillant CO. Natural history of male psychological health, XII: a 45-year study of predictors of successful aging at age 65. *Am J Psychiatry* 1990;147:31-7.
105. Pyne JM, Patterson TL, Kaplan RM, Gillin JC, Koch WL, Grant I. Assessment of the quality of life of patients with major depression. *Psychiatr Serv* 1997;48:224-30.
106. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2004;62:258-61.
107. Tate D, Paul RH, Flanigan TP, et al. The impact of apathy and depression on quality of life in patients infected with HIV. *AIDS patient care and STDs* 2003;17:115-20.
108. Feinstein AR. *Clinical epidemiology : the architecture of clinical research*. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1985.
109. Mikova O, Yakimova R, Bosmans E, Kenis G, Maes M. Increased serum tumor necrosis factor alpha concentrations in major depression and multiple sclerosis. *European Neuropsychopharmacology* 2001;11:203-8.
110. Knesevich JW, Biggs JT, Clayton PJ, Ziegler VE. Validity of the Hamilton Rating Scale for depression. *Br J Psychiatry* 1977;131:49-52.
111. O'Brien KP, Glaudin V. Factorial structure and factor reliability of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:113-20.
112. Jung T, Schauer U, Heusser C, Neumann C, Rieger C. Detection of intracellular cytokines by flow cytometry. *J Immunol Methods* 1993;159:197-207.
113. Haack M, Hinze-Selch D, Fenzel T, et al. Plasma levels of cytokines and soluble cytokine receptors in psychiatric patients upon hospital admission: effects of confounding factors and diagnosis. *Journal of Psychiatric Research* 1999;33:407-18.

114. Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF-alpha) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: A meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 2011.
115. Simopoulos A. Genetic variation: nutritional implications. *World review of nutrition and dietetics* 2004;93:1-28.
116. Cerri AP, Arosio B, Viazzoli C, Confalonieri R, Teruzzi F, Annoni G. -308(G/A) TNF- α GENE POLYMORPHISM AND RISK OF DEPRESSION LATE IN THE LIFE. *Archives of gerontology and geriatrics* 2009;49:29-34.

ANEXO I – Carta de consentimiento informado para paciente

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación:

Calidad de vida y niveles séricos de TNF- α en pacientes mexicanos con tuberculosis y/o trastorno depresivo mayor, comparados con controles sanos.

Este estudio será realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratoria y el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Tiene como propósito identificar características de la respuesta del sistema inmunitario ante enfermedades específicas como la tuberculosis y el Trastorno Depresivo Mayor (TDM). La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, el cuál puede provocar daño pulmonar y en otros órganos, y puede ser letal si no recibe tratamiento. Por otro lado, la depresión es un trastorno del ánimo que se manifiesta con tristeza constante, dificultad para disfrutar de las actividades, problemas en el sueño y el apetito, dificultad para concentrarse e ideas de muerte. La presencia de tuberculosis y depresión se relacionan con aumento del TNF- α en sangre, que es una sustancia secretada cuando existe procesos inflamatorio. Además se ha observada que estas enfermedades provocan una disminución en su calidad de vida.

¿De qué se trata este proyecto?

Se me invita a participar en este estudio debido a que durante la valoración psiquiátrica se me diagnosticó TDM. De tal manera que mi participación consistirá en responder 2 cuestionarios autoaplicables llamados: Inventario de Depresión de Beck, que contiene 21 preguntas y el cuestionario de Calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud de 26 preguntas. Además de dos cuestionarios aplicados por el psiquiatra: Escala de Hamilton de depresión, de 21 preguntas y Entrevista clínica estructura de DSM-IV, con una duración de 20 minutos. El propósito del estudio es medir los valores en sangre del TNF- α y los resultados de los cuestionarios.

¿De qué forma participaré y me beneficiaré?

Mi participación consistirá en una entrevista médico-psiquiátrica de 30 a 60 minutos en un solo día. La entrevista no me causará ninguna molestia y no tendrá ningún costo para mí. Además de una toma de muestra sanguínea venosa periférica de 20 ml. Entiendo que mi participación en el estudio no tiene ningún beneficio directo para mí, sin embargo, podría ayudar a obtener algunos conocimientos sobre la depresión y la tuberculosis.

¿Cuáles son los riesgos?

Entiendo que al contestar la evaluación clínica podría detectarse alguna alteración y acepto que en caso de que se identifique cualquier síntoma se me informe, para que mi médico tratante pueda considerarlo en mi tratamiento integral. La toma sanguínea puede provocar un pequeño moretón que se quita en el transcurso de una semana.

¿Cuáles son sus derechos como participante?

Mi participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que yo no desee participar en ella, podré abandonar el estudio sin que de ninguna manera afecte negativamente la calidad de la atención médica que recibo en esta Institución.

CONFIDENCIALIDAD:

Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o en sus resultados. Con el propósito de salvaguardar mi anonimato, a mis datos se les asignará un código numérico, de tal manera que sólo el investigador responsable tendrá acceso al identificador correspondiente.

La información que le brinde al Investigador en ningún momento será comunicada a otra persona ajena a este estudio. La confidencialidad puede romperse en caso de que la información otorgada por el paciente ponga en peligro su vida o la de alguna otra persona, en este caso se le informará al familiar responsable y al médico tratante.

Contacto:

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar a los investigadores responsables de este estudio, al Dr. Rodolfo Pezoa Jares al teléfono celular 5539926871 y al Dr. Josué Vásquez Medina en el 5to piso del edificio de subespecialidad del Instituto Nacional de Psiquiatría.

Consentimiento y firmas:

He hablado directamente con el investigador clínico responsable y me ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Además, entiendo que en cualquier momento puedo consultarlo para aclarar dudas que me pudieran surgir durante el transcurso del estudio.

Entiendo que es mi derecho el tomar la decisión de suspender en cualquier momento mi participación en el estudio, sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico.

Recibo una copia de este formato de consentimiento informado.

Firma del Paciente.

Fecha.

Nombre del Paciente.

Firma del investigador.

Fecha.

Nombre del investigador.

Testigo 1.
Nombre y firma.

Testigo 2.
Nombre y firma.

ANEXO II – Carta de consentimiento informado para sujeto control

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación:

Calidad de vida y niveles séricos de TNF- α en pacientes mexicanos con tuberculosis y/o trastorno depresivo mayor, comparados con controles sanos.

Este estudio será realizado en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratoria y el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Tiene como propósito identificar características de la respuesta del sistema inmunitario ante enfermedades específicas como la tuberculosis y el Trastorno Depresivo Mayor (TDM). La tuberculosis es una enfermedad infecciosa causada por el *Mycobacterium tuberculosis*, el cuál puede provocar daño pulmonar y en otros órganos, y puede ser letal si no recibe tratamiento. Por otro lado, la depresión es un trastorno del ánimo que se manifiesta con tristeza constante, dificultad para disfrutar de las actividades, problemas en el sueño y el apetito, dificultad para concentrarse e ideas de muerte. La presencia de tuberculosis y depresión se relacionan con aumento del TNF- α en sangre, que es una sustancia secretada cuando existe procesos inflamatorio. Además se ha observada que estas enfermedades provocan una disminución en su calidad de vida.

¿De qué se trata este proyecto?

Se me invita a participar en este estudio debido a que durante la entrevista psiquiátrica inicial al parecer no tengo ningún diagnóstico psiquiátrico. De tal manera que mi participación consistirá en responder una evaluación psiquiátrica (SCID-I), cuestionario de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud y posteriormente una toma de muestra sanguínea periférica. El propósito del estudio es medir los valores en sangre del TNF- α y los resultados de los cuestionarios.

¿De qué forma participaré y me beneficiaré?

Mi participación consistirá en una entrevista médico-psiquiátrica de 30 minutos en un solo día. La entrevista no me causará ninguna molestia y no tendrá ningún costo para mí. Además de una toma de muestra sanguínea venosa periférica de 20 ml.

Entiendo que mi participación en el estudio no tiene ningún beneficio directo para mí, sin embargo, podría ayudar a obtener algunos conocimientos sobre la depresión y la tuberculosis.

¿Cuáles son los riesgos?

Entiendo que el contestar la evaluación clínica podría detectarse alguna alteración y acepto que en caso de que se identifique cualquier síntoma se me informe, para que se me refiera al servicio de preconsulta del Instituto Nacional de Psiquiatría.

La toma sanguínea puede provocar un pequeño moretón que se quita en el transcurso de una semana.

¿Cuáles son sus derechos como participante?

Mi participación en el estudio es voluntaria y en el caso de que yo no desee participar en ella, podré abandonar el estudio sin que de ninguna manera afecte negativamente la calidad de la atención médica que recibo en esta Institución.

CONFIDENCIALIDAD:

Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o en sus resultados. Con el propósito de salvaguardar mi anonimato, a mis datos se les asignará un código numérico, de tal manera que sólo el investigador responsable tendrá acceso al identificador correspondiente.

La información que le brinde al Investigador en ningún momento será comunicada a otra persona ajena a este estudio. La confidencialidad puede romperse en caso de que la información otorgada por el paciente ponga en peligro su vida o la de alguna otra persona, en este caso se le informará al familiar responsable y al médico tratante.

Contacto:

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar a los investigadores responsables de este estudio, al Dr. Rodolfo Pezoa Jares al teléfono celular 5539926871 y al Dr. Josué Vásquez Medina en el 5to piso del edificio de subespecialidad del Instituto Nacional de Psiquiatría.

Consentimiento y firmas:

He hablado directamente con el investigador clínico responsable y me ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Además, entiendo que en cualquier momento puedo consultarlo para aclarar dudas que me pudieran surgir durante el transcurso del estudio.

Entiendo que es mi derecho el tomar la decisión de suspender en cualquier momento mi participación en el estudio, sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico.

Recibo una copia de este formato de consentimiento informado.

Firma del Paciente.

Fecha.

Nombre del Paciente.

Firma del investigador.

Fecha.

Nombre del investigador.

Testigo 1.
Nombre y firma.

Testigo 2.
Nombre y firma.

ANEXO III – Cuestionario de Calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud

1 TAMIZAJE 0

Fecha: __/__/__

EXPEDIENTE: _____ No: _____

ESCALA DE CALIDAD DE VIDA WHOQOL-BREF

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: M () F ()

Este cuestionario sirve para conocer su opinión acerca de su calidad de vida, su salud y otras áreas de su vida. *Por favor, conteste todas las preguntas.* Si no está seguro sobre qué respuesta dar a una pregunta; escoja la que le parezca más apropiada. A veces, ésta puede ser su primera respuesta. Tenga presente su modo de vivir, expectativas, placeres y preocupaciones. Le pedimos que piense en su vida *durante las dos últimas semanas.* Por favor, lea cada pregunta y *marque con una X* en el número de la escala para cada pregunta que sea su mejor respuesta.

	Muy mal	Poco	Regular	Bastante bien	Muy bien
1. ¿Cómo puntuaría su calidad de vida?	1	2	3	4	5

	Muy satisfecho	Poco	Regular	Bastante bien	Muy satisfecho
2. ¿Cuán satisfecho está con su salud?	1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas hacen referencia *a cuánto* ha experimentado ciertos hechos en las últimas dos semanas.

	Nada	Un Poco	Regular	Bastante	Extremadamente
3. ¿Hasta qué punto piensa que el dolor (físico) le impide hacer lo que necesita?	1	2	3	4	5
4. ¿Cuánto necesita de cualquier tratamiento médico para funcionar en su vida diaria?	1	2	3	4	5
5. ¿Cuánto disfruta de la vida?	1	2	3	4	5
6. ¿Hasta qué punto siente que su vida tiene sentido?	1	2	3	4	5
7. ¿Cuál es su capacidad de concentración?	1	2	3	4	5
8. ¿Cuánta seguridad siente en su vida?	1	2	3	4	5
9. ¿Cuán saludable es el ambiente físico de su alrededor?	1	2	3	4	5

Las siguientes preguntas hacen referencia *a cuán totalmente* usted experimenta o fue capaz de hacer ciertas cosas en las dos últimas semanas.

	Nada	Un Poco	Moderado	Bastante	Totalmente
10. ¿Tiene energía suficiente para la vida diaria?	1	1	3	4	5
11. ¿Es capaz de aceptar su apariencia física?	1	2	3	4	5
12. ¿Tiene suficiente dinero para cubrir sus necesidades?	1	2	3	4	5
13. ¿Qué disponible tiene la información que necesita en su vida diaria?	1	2	3	4	5
14. ¿Hasta qué punto tiene oportunidad para realizar actividades de ocio?	1	2	3	4	5
15. ¿Es capaz de desplazarse de un lugar a otro?	1	2	3	4	5

2 TAMIZAJE 0

Fecha: ___/___/___

EXPEDIENTE: _____ No: _____

Las siguientes preguntas hacen referencia a *cuán satisfecho o feliz* se ha sentido en varios aspectos de su vida en las dos últimas semanas.

		Muy insatisfecho	Poco	Regular	Bastante satisfecho	Muy satisfecho
16.	¿Cuán satisfecho está con su sueño?	1	2	3	4	5
17.	¿Cuán satisfecho está con su habilidad para realizar sus actividades de la vida diaria?	1	2	3	4	5
18.	¿Cuán satisfecho está con su capacidad de trabajo?	1	2	3	4	5
19.	¿Cuán satisfecho está de sí mismo?	1	2	3	4	5
20.	¿Cuán satisfecho está con sus relaciones interpersonales?	1	2	3	4	5
21.	¿Cuán satisfecho está con su vida sexual?	1	2	3	4	5
22.	¿Cuán satisfecho está con el apoyo que obtiene de sus amigos?	1	2	3	4	5
23.	¿Cuán satisfecho está de las condiciones del lugar donde vive?	1	2	3	4	5
24.	¿Cuán satisfecho está con el acceso que tiene a los servicios sanitarios?	1	2	3	4	5
25.	¿Cuán satisfecho está con su transporte?	1	2	3	4	5

La siguiente pregunta hace referencia a la *frecuencia* con que usted ha sentido o experimentado ciertos hechos en las dos últimas semanas.

		Nunca	Raramente	Medianamente	Frecuentemente	Siempre
26.	¿Con qué frecuencia tiene sentimientos negativos, tales como tristeza, desesperanza, ansiedad, depresión?	1	2	3	4	5

¿Le ha ayudado alguien a rellenar el cuestionario?

¿Cuánto tiempo ha tardado en contestarlo?

¿Le gustaría hacer algún comentario sobre el cuestionario?

ANEXO IV – Escala de Hamilton de Depresión



Catz, México-Xochimilco 101,
Col. San Lorenzo Huipulco,
Del. Tlalpan, C.P. 14370, México, D.F.

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ



Tel. 56 55 28 11, Fax 56 55 04 11
<http://www.impdsm.edu.mx>

ESCALA DE DEPRESIÓN DE HAMILTON

Nombre _____
Fecha _____

Seleccione de cada reactivo la opción que mejor caracterice al enfermo en el momento de la evaluación.

1. Animo deprimido; (Triste, desesperanzado, desamparado, autodevaluado)

0= Ausente.

1= Estos estados de ánimo se mencionaron en el interrogatorio.

2= Estos estados de ánimo se reportaron verbalmente de forma espontánea.

3= Comunica estos estados de ánimo en forma "no verbal", es decir, mediante expresiones faciales, actitudes, voz, tendencia al llanto, etc.

4= Comunica prácticamente sólo estos estados de ánimo, en su comunicación espontánea verbal y no verbal.

2. Sentimientos de culpa:

0= Ausentes.

1= Autorreproche, siente que ha defraudado a alguien.

2= Ideas de culpa sobre errores pasados. Piensa en ellos repetitivamente y con preocupación.

3= Piensa que la enfermedad actual es un castigo. Delirios de culpa.

4= Escucha voces acusatorias que lo denuncian y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras.

3. Suicidio.

0= Ausente.

1= Siente que no vale la pena vivir.

2= Desea morir o tiene pensamientos en relación a su propia muerte.

3= Idea o gestos suicidas.

4= Intentos de suicidio.

4. Insomnio inicial.

0= Sin dificultad para conciliar el sueño.

1= Se queja de dificultad ocasional para conciliar el sueño (más de media hora).

2= Se queja de dificultad para conciliar el sueño todas las noches.

5. Insomnio intermedio.

0= Sin dificultad.

1= Se queja de estar inquieto y perturbado durante la noche.

2= Se despierta durante la noche y/o necesita levantarse de la cama (excepto para ir al baño).

6. Insomnio terminal.

0= Sin dificultad.

1= Se despierta durante la madrugada pero puede volver a dormirse.

2= Incapaz de volverse a dormir si se despierta en la madrugada o se levanta de la cama.

7. Trabajo y actividades.

0= Sin dificultad.

1= Pensamientos y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad relacionados con sus actividades, su trabajo o pasatiempos.

2= Pérdida del interés en sus actividades, pasatiempos, o trabajo, ya sea reportado directamente por el enfermo o deducido indirectamente mediante sus negligencias indecisiones y/o litubeos (siente que tiene que hacer un gran esfuerzo para trabajar y/o desempeñar sus actividades).

3= Disminución del tiempo que dedica a sus actividades, o disminución en su productividad. En el hospital se califica con 3 si el enfermo no dedica cuando menos 3 hrs diarias a las actividades y rutinas del servicio de internamiento, si las hay.

4= Dejó de trabajar debido a su enfermedad actual. En el hospital se califica con 4 al enfermo que no participa en alguna de las actividades de rutina, si las hay.

8. Retardo (lentitud de pensamientos y/o palabra, dificultad para concentrarse, disminución de su actividad motora).

0= Ausente.

1= Ligero retardo durante la entrevista.

2= Obvio retardo durante la entrevista.

3= Entrevista difícil debido al retardo.

4= Estupor completo.

9. Agitación.

0= Ninguna.

1= Jugueteo de objetos (papeles, cabellos, etc) con las manos.

2= Comerse las uñas, jalarse el cabello, morderse los labios, etc.

10. Ansiedad Psíquica.

- 0= Ausente.
1= Tensión subjetiva e irritabilidad.
2= Preocupación por cosas triviales.
3= Actitud aprehensiva aparente por su expresión, o al hablar.
4= Expresa miedo o temor espontáneamente.

11. Ansiedad somática (Equivalentes fisiológicos del ansiedad. Gastrointestinales: boca seca, gases, indigestión, diarrea, cólicos, eructos. Cardiovascular: Palpitaciones, jaquecas. Respiratorio: Hiperventilación, suspiros. Aumento en la frecuencia urinaria, diaforesis.
0= Ausente.
1= Leve.
2= Moderada.
3= Severa.
4= Incapacitante.

12. Síntomas somáticos gastrointestinales

- 0= Ninguno.
1= Pérdida de apetito, pero come sin la insistencia de sus familiares o del personal. Sensación de pesantez en le abdomen.
2= Dificultad para comer, a pesar de la insistencia de los familiares o del personal. Toma laxantes y otros medicamentos para síntomas gastrointestinales.

13. Síntomas somáticos en general.

- 0= Ninguno.
1= Sensación de pesantez en miembros, espalda o cabeza. Dolores de espalda, de cabeza o musculares. Pérdida de energía y fatiga.
2= Todo síntoma específico se califica con 2.

14. Síntomas genitales (Pérdida de la libido, trastornos menstruales).

- 0= Ausentes.
1= Moderados.
2= Severos.

15. Hipocondrías.

- 0= Ausente.
1= Absorto en su propio cuerpo.
2= Preocupación por su salud.
3= Quejas frecuentes, peticiones de ayuda constantes, etc.
4= Delirios hipocondríacos.

16. Pérdida de peso (Complétese a sea A o B).

- A: Cuando se evalúa por historia (antes de tratamiento)
B: Cuando se evalúa semanalmente.
(A)

0= Sin pérdida de peso.

- 1= Probable pérdida de peso en relación a la enfermedad actual.
2= Pérdida de peso definitiva según el paciente.
(B)
0= Pérdida menor de 0.5 kg de peso en la semana.
1= Más de 0.5 kg.
2= Más de 1 kg.

17. Introspección.

- 0= Reconoce que ha estado deprimido y enfermo.
1= Reconoce su enfermedad, pero la atribuye a otras causas como mala alimentación, al clima, exceso del trabajo, algún virus, etc.
2= Niega estar enfermo.

18. Variaciones diurnas (complétese A.M o P.M. dependiendo si los síntomas son más severos en la mañana o en la tarde).

- | | |
|--------------|--------------|
| A.M. | PM. |
| 0= Ausente. | 0= Ausente. |
| 1= Moderado. | 1= Moderado. |
| 2= Severo. | 2= Severo. |

19. Despersonalización (sentimientos de irrealidad o ideas nihilistas).

- 0= Ausente.
1= Leve
2= Moderado
3= Severos
4= Incapacitante

20. Síntomas paranoias.

- 0= Ninguno.
1= Sospechoso.
2= Suspícaz.
3= Ideas de referencia.
4= Delirios de referencia y/o persecución.

21. Síntomas obsesivo-compulsivos.

- 0= Ausentes.
1= Moderados.
2= Severos.

TOTAL: _____

Transcribió: Dra. Ma. Isabel Montes Burgoa.
Área de hospitalización.

ANEXO V – Inventario de Depresión de Beck



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMON DE LA FUENTE
Dirección de Servicios Clínicos. Subdirección de Hospitalización
Inventario de Beck



NOMBRE _____ FECHA _____

En este cuestionario háy grupos de oraciones, por favor lea cada grupo cuidadosamente y escoja la oración de cada grupo que mejor describa cómo se ha sentido esta última semana, incluyendo hoy. Marque con una X la oración que haya escogido. Si varias oraciones en el grupo parecen aplicarse a su caso, marque sólo una. Asegúrese de leer todas las aseveraciones en cada grupo antes de contestar.

1. No me siento triste.
 Me siento triste.
 Me siento triste todo el tiempo y no puedo animarme.
 Me siento tan triste e infeliz que ya no lo soporto.
2. No me siento desanimado acerca del futuro.
 Me siento desanimado acerca del futuro.
 Siento que no tengo para que pensar en el porvenir.
 Siento que no hay esperanza para el futuro y que las cosas no pueden mejorar.
3. No me siento como un fracasado.
 Siento que he fracasado más que otras personas.
 Conforme veo hacia atrás en mi vida, todo lo que puedo ver son muchos fracasos.
 Siento que como persona soy un completo fracaso.
4. Obtengo tanta satisfacción de las cosas como siempre.
 No disfruto de las cosas como antes.
 Ya no obtengo satisfacción de nada.
 Estoy insatisfecho y molesto con todo.
5. No me siento culpable.
 En algunos momentos me siento culpable.
 La mayor parte del tiempo me siento algo culpable.
 Me siento culpable todo el tiempo.
6. No siento que seré castigado.
 Siento que puedo ser castigado.
 Creo que seré castigado.
 Siento que estoy siendo castigado.
7. No me siento descontento conmigo mismo.
 Me siento descontento conmigo mismo.
 Me siento a disgusto conmigo mismo.
 Me odio a mí mismo.
8. No siento que sea peor que otros.
 Me critico a mí mismo por mi debilidad y mis errores.
 Me culpo todo el tiempo por mis errores.
 Me culpo por todo lo malo que sucede.
9. No tengo ninguna idea acerca de suicidarme.
 Tengo ideas de suicidarme pero no lo haría.
 Quisiera suicidarme.
 Me suicidaría si tuviera la oportunidad.
10. No lloro más que de costumbre.
 Lloro más que antes.
 Lloro todo el tiempo.
 Podía llorar pero ahora no puedo aunque quiera.

INP-SCAD-133

11. Ahora no estoy más irritable que antes.
 Me molesto e irrito más fácilmente que antes.
 Me siento irritado todo el tiempo.
 No me irrito para nada con las cosas que antes me irritaba.
12. No he perdido el interés en la gente.
 No me interesa la gente como antes.
 He perdido la mayor parte de mi interés en la gente.
 He perdido todo el interés en la gente.
13. Tomo decisiones tan bien como siempre.
 Pospongo decisiones con más frecuencia que antes.
 Se me dificulta tomar decisiones.
 No puedo tomar decisiones en nada.
14. No siento que me vea más feo que antes.
 Me preocupa que me vea viejo y feo.
 Siento que hay cambios permanentes en mi apariencia que hacen que me vea feo.
 Creo que me veo horrible.
15. Puedo trabajar tan bien como antes.
 Tengo que hacer un esfuerzo extra para iniciar algo.
 Tengo que obligarme a hacer cualquier cosa.
 No puedo trabajar para nada.
16. Duermo tan bien como antes.
 No duermo tan bien como antes.
 Me despierto 1 ó 2 horas antes de lo acostumbrado y me es difícil volver a dormirme.
 Me despierto muchas horas antes de mi hora acostumbrada y no puedo volver a dormirme.
17. No me canso más de lo habitual.
 Me canso más fácilmente que antes.
 Me canso de hacer casi cualquier cosa.
 Me siento muy cansado de hacer cualquier cosa.
18. Mi apetito es igual que siempre.
 Mi apetito no es tan bueno como antes.
 Casi no tengo apetito.
 No tengo apetito en lo absoluto.
19. No he perdido peso o casi nada.
 He perdido más de 2.5 kilos.
 He perdido más de 5 kilos.
 He perdido más de 7.5 kilos.
 (Estoy a dieta SI NO)
20. Mi salud no me preocupa más que antes.
 Me preocupan molestias como dolor de cabeza, malestar estomacal, estreñimiento.
 Estoy tan preocupado por mis molestias físicas que es difícil que pueda pensar en otra cosa.
 Estoy tan preocupado por mis molestias físicas que no puedo pensar en otra cosa.
21. Mi interés por el sexo es igual que antes.
 Estoy menos interesado en el sexo que antes.
 Ahora estoy mucho más interesado en el sexo que antes.
 He perdido completamente el interés en el sexo.

Transcribió Dra. Martha Ontiveros Uribe.