



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez"



"Niveles de Proteína C Reactiva en pacientes del sexo femenino con depresión mayor con síntomas somáticos en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez"

Presenta la tesis para obtener el diploma de especialista en psiquiatría

Dra. Samantha Castro Hierro

Dr. Fernando Corona Hernández

Asesor teórico

Dr. Félix Armando Ambrosio Gallardo MCM, DCM

Asesor metodológico

Ciudad de México, julio de 2016.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi madre, Silvia,
y a Samara, mi hija, por su apoyo
incondicional y paciencia.

Índice

Índice.....	3
Lista de cuadros, gráficas y abreviaturas.....	5
Resumen.....	6
Introducción.....	7
Marco teórico.....	9
I. Depresión.....	9
II. Biomarcadores en depresión.....	16
III. Proteína C reactiva y depresión.....	17
IV. Proteína C reactiva y depresión con síntomas somáticos.....	19
V. Proteína C reactiva en mujeres.....	19
Justificación.....	21
Materiales y Métodos	23
I. Planteamiento del problema.....	23
II. Pregunta de investigación.....	23
III. Objetivo general.....	24
IV. Objetivos específicos.....	24
V. Hipótesis.....	24
VI. Definición operacional de variables.....	25

VII. Muestra.....	25
VIII. Sujetos.....	28
IX. Instrumentos de medición.....	29
X. Procedimiento.....	31
XI. Consideraciones éticas.....	33
XII. Análisis estadístico	34
XIII. Resultados	34
XIV. Discusión	38
XV. Conclusiones	39
XVI. Referencias bibliográficas	40
XVII. ANEXOS	44
a. Anexo 1: Escala depresión y síntomas somáticos	44
b. Anexo 2: Escala de Hamilton para depresión	45
c. Anexo 3: Cuestionario de recolección de datos	47
d. Anexo 4: Diagnóstico de fibromialgia	48
e. Consentimiento informado del participante.....	50
f. Cartas de aceptación de jefe de servicio.....	51

LISTA DE CUADROS, GRÁFICAS Y ABREVIATURAS:

Tabla 1.	35
Tabla 2	37
Gráfica 1	37
Gráfica 2	38

Abreviaturas:

CIE: Clasificación internacional de enfermedades

DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales

DSSS: Escala de depresión y síntomas somáticos

FUM: Fecha de última menstruación

IL-6: Interleucina 6

IMC: Índice de masa corporal

ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: Proteína C reactiva

TNF: factor de necrosis tumoral

RESUMEN

Niveles de Proteína C reactiva en pacientes del sexo femenino con depresión mayor con síntomas somáticos en el hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

Samantha Castro Hierro. Residente de 4to año en HPFBA.

Introducción: La depresión constituye un problema importante de salud pública. En estudios recientes se ha comprobado que individuos con síntomas depresivos, muestran niveles elevados en plasma de biomarcadores proinflamatorios, incluyendo proteína C reactiva. **Objetivo:** Comparar los niveles de proteína C reactiva en pacientes de sexo femenino que cursan con depresión mayor con síntomas somáticos, con sujetos control. **Material y métodos:** Se reunieron 60 sujetos de sexo femenino entre 18 y 40 años. Se realizó escala DSSS, escala de Hamilton, Entrevista neuropsiquiátrica MINI y se tomó una muestra de sangre para medir niveles de PCR. Se utilizó el equipo IMMULITE/IMMULITE 1000 CRP de Alta Sensibilidad es un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida. Ciclos de incubación: 1 × 30 minutos. **Resultados:** En el grupo control se obtuvo una media de PCR de 3.3mg/L, con un mínimo de 0.3mg/L y un máximo de 32.2mg/L. En el grupo de casos se obtuvo una media de 3.5, con un mínimo de 0.3mg/L y máximo de 20.4mg/L. (P=0.44). **Conclusiones:** Nuestro estudio demostró que no hay relación entre la depresión con síntomas somáticos y los niveles elevados de proteína C reactiva en mujeres.

Palabras clave: Proteína C reactiva, PCR, depresión, síntomas somáticos.

INTRODUCCIÓN

La depresión constituye un problema importante de salud pública. En el mundo, representa la cuarta causa de discapacidad en cuanto a la pérdida de años de vida saludables. En México ocupa el primer lugar de discapacidad para las mujeres y el noveno para los hombres. Se estima que afecta a 350 millones de personas en el mundo, con prevalencias que oscilan entre 3.3 y 21.4%.¹

Los resultados de la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica (ENEP), realizada en México en el 2002, señalan que 9.2% de los mexicanos sufrieron un trastorno afectivo en algún momento de su vida y 4.8% en los doce meses previos al estudio. La depresión ocurre con mayor frecuencia entre las mujeres (10.4%) que entre los hombres (5.4%).¹

En el hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, de enero a diciembre del año 2014, se reportaron:

- 393 nuevos casos de depresión en el servicio de hospitalización
- 937 nuevos casos diagnosticados en el servicio de consulta externa

Debido a la importancia e impacto de la depresión, es una prioridad investigar e identificar sus causas. Es necesario tomar en cuenta la naturaleza heterogénea de la enfermedad, así como desarrollar métodos mediante los cuales caracterizar y evaluar objetivamente la severidad del cuadro, la respuesta al tratamiento y la clasificación de la depresión en sus diferentes subtipos.²

En este aspecto, se ha sugerido que la inflamación del sistema nervioso central juega

un papel determinante en la patogénesis de la depresión, ya que se han encontrado niveles aumentados de citocinas proinflamatorias en pacientes con trastornos neurodegenerativos y síntomas de depresión como anhedonia, humor depresivo y letargia.²

En estudios recientes se ha comprobado que individuos con síntomas depresivos, incluyendo pacientes con depresión mayor, en comparación con controles sanos, muestran niveles elevados en plasma de biomarcadores proinflamatorios, incluyendo interleucina 1, interleucina 6, factor de necrosis tumoral y proteína C reactiva.²

A pesar de la gran cantidad de estudios publicados sobre la relación depresión-inflamación, los resultados son conflictivos, con algunos estudios reportando asociaciones positivas y otros reportando hallazgos negativos. Una de las posibles explicaciones acerca de las inconsistencias puede ser que la mayoría de los estudios reportan el diagnóstico de depresión como un todo, pudiendo ser mas adecuado prestar atención a los síntomas individuales en relación con la inflamación. Si tomamos en cuenta la teoría del comportamiento de la enfermedad, la cual postula que los síntomas depresivos somáticos, como fatiga, problemas del sueño, anorexia y enlentecimiento motor pueden ser el resultado de niveles de inflamación elevados, podemos esperar que en los estudios realizados se esté perdiendo la posible asociación entre depresión e inflamación al tomar únicamente el diagnóstico de depresión como un todo. Por lo tanto, se puede hipotetizar que los síntomas somáticos muestran una mayor asociación con la inflamación que los síntomas cognitivos.³

MARCO TEÓRICO

1. Depresión

El Informe Mundial sobre la Salud, realizado en 2001, refiere que la prevalencia puntual de depresión en el mundo en los hombres es de 1.9% y de 3.2% en las mujeres; la prevalencia para un periodo de 12 meses es de 5.8% y 9.5%, respectivamente.

La depresión se integra en el conglomerado de trastornos mentales que cada día cobran mayor importancia y se estima que en 2020 será la segunda causa de años de vida saludable perdidos a escala mundial y la primera en países desarrollados.

La Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica, llevada a cabo en 2002 entre población urbana de 18 a 65 años de edad, concluyó que los trastornos afectivos se ubican en tercer lugar en frecuencia para prevalencia alguna vez en la vida (9.1%).¹

i. CIE-10

La Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento de la OMS menciona acerca de los episodios depresivos: En los episodios depresivos típicos, ya sea leves, moderados o graves, el paciente sufre un estado de ánimo bajo, reducción de la energía y disminución de la actividad. La capacidad para disfrutar, interesarse y concentrarse está reducida y es frecuente un cansancio importante incluso tras un esfuerzo mínimo. El sueño suele estar alterado y el apetito disminuido. La autoestima y la confianza en uno mismo casi siempre están

reducidas e , incluso en las formas mas leves, a menudo están presentes ideas de culpa o de inutilidad. El estado de ánimo bajo varía poco de un día a otro, no responde a las circunstancias externas y puede acompañarse de los demonizados síntomas “somáticos”. En función del número y severidad de los síntomas, un episodio depresivo puede especificarse como leve, moderado o grave.

ii. DSM IV

El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, en su cuarta edición, texto revisado, define al trastorno depresivo mayor de la siguiente manera:

A. Presencia de cinco (o más) de los siguientes síntomas durante un periodo de dos semanas, que representan un cambio respecto a la actividad previa; uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de la capacidad para el placer.

(1) Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto o la observación realizada por otros (p.ej. llanto). Nota: en los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable.

(2) Disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades, la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás).

(3) Pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso, o pérdida o aumento del apetito casi cada día. Nota: en niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables.

- (4) Insomnio o hipersomnia casi cada día.
 - (5) Agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por lo demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido).
 - (6) Fatiga o pérdida de energía casi cada día.
 - (7) Sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo).
 - (8) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día.
 - (9) Pensamientos recurrentes de muerte (no solo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o un plan específico para suicidarse.
- B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.
- C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia o una enfermedad médica.
- E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo, los síntomas persisten durante mas de dos meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcional, preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

El DSM clasifica a la depresión en diferentes tipos:

- a. Con características psicóticas: El trastorno depresivo mayor es a veces acompañado por alucinaciones o delirios, que pueden ser congruentes o incongruente con el estado de ánimo depresivo. Las características psicóticas constituyen un factor de riesgo para el trastorno depresivo mayor recurrente y psicosis recurrente.
- b. Con catatonía: Un síndrome catatónico a veces se produce en el contexto del trastorno depresivo mayor y se caracteriza por al menos dos de las siguientes manifestaciones: inmovilidad, como se evidencia por la catalepsia o estupor; agitación extrema; negativismo extremo; anormalidades del movimiento voluntario, como se evidencia por la postura, movimientos estereotipados, manierismos, o muecas; y ecolalia o ecopraxia. La presencia de catatonía debe impulsar un profundo diagnóstico diferencial, ya que también puede ocurrir en asociación con enfermedades médicas y con varios otros trastornos psiquiátricos, incluyendo el trastorno bipolar y la esquizofrenia.
- c. Con características melancólicas: Se describen síntomas somáticos, como la pérdida de interés o placer en todas o casi todas, las actividades o la falta de respuesta a estímulos placenteros. Puede ser que la depresión empeore por la mañana, con despertares tempranos, presentar anorexia o pérdida de peso, entre otros.
- d. Con características atípicas: Se caracteriza por un estado de ánimo reactivo y por lo menos dos síntomas adicionales, incluyendo pesantez, una hipersensibilidad al rechazo interpersonal, ganancia de peso significativa o

aumento del apetito, y la hipersomnia.

- e. Con patrón estacional: Un patrón estacional de trastorno depresivo mayor se caracteriza por una relación temporal regular entre particulares períodos del año y el inicio y la remisión de los síntomas, que no es el resultado de la temporada, relacionada a estresores psicosociales. Con frecuencia tienen características atípicas como hipersomnia e hiperfagia.

iii. Síntomas somáticos

Los síntomas somáticos en pacientes con depresión son importantes por varias razones. Primero, estos síntomas pueden confundir o enmascarar el diagnóstico de depresión. En segundo lugar, los síntomas residuales, que a menudo son síntomas somáticos, pueden incrementar el riesgo de recaída. Los pacientes con depresión y somatización tienen más y más largos episodios depresivos así como más síntomas depresivos que los pacientes sin estos síntomas. Por último, el dolor o los síntomas somáticos en depresión incrementan la carga económica de esta enfermedad.

En la depresión con síntomas somáticos las clasificaciones taxonómicas varían según se siga la clasificación del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM) o la clasificación Internacional de enfermedades (CIE). Para los americanos (DSM) coincidiría con el subtipo de depresión denominada endógena o melancólica, mientras que para la clasificación europea (CIE) coincidiría con el tipo de depresión leve o moderada con síntomas somáticos. En este subtipo de depresión es fundamental que el paciente atribuya

los síntomas a una causa psicológica y nunca a una enfermedad orgánica, lo que lo diferencia del paciente con depresión somatizada. Por desgracia no existen síntomas o signos claramente definitorios que nos orienten en el diagnóstico de la depresión, al contrario, a la depresión se le puede asociar cualquier tipo de síntoma. Los síntomas somáticos clásicos son: Falta de energía, fatiga, cansancio o astenia; alteración del apetito con pérdida de peso; alteración del sueño. Bastante inespecíficos y comunes a otras patologías. Aunque no incluidos en la definición del trastorno depresivo mayor, es muy frecuente encontrar cuadros álgidos y disfunción sexual. Debemos descartar, entre todos los síntomas somáticos, la presencia del síntoma dolor, tanto por su frecuencia como por su repercusión. ⁴

La CIE-10 clasifica al síndrome somático de la siguiente manera:

Para poder codificar el síndrome somático deben estar presentes cuatro de los siguientes síntomas:

1. Pérdida de interés o capacidad para disfrutar importantes en actividades que normalmente eran placenteras.
2. Ausencia de reacciones emocionales ante acontecimientos o actividades que normalmente producen una respuesta emocional.
3. Despertarse por la mañana dos o más horas antes de la hora habitual.
4. Empeoramiento matutino del humor depresivo.
5. Presencia objetiva de enlentecimiento psicomotor o agitación (observada o referida por terceras personas).

6. Pérdida marcada de apetito.
7. Pérdida de peso (5% o más del peso corporal del último mes).
8. Notable disminución de la libido.

Esta clasificación corresponde a la clasificación de Depresión con características melancólicas propuesta por el DSM-V.

A. Una de las características siguientes está presente durante el período más grave del episodio actual:

1. Pérdida de placer por todas o casi todas las actividades.
2. Falta de reactividad a estímulos generalmente placenteros (no se siente mucho mejor, ni siquiera temporalmente, cuando sucede algo bueno).

B. Tres o más de las características siguientes:

1. Una cualidad bien definida del estado de ánimo depresivo es un desaliento profundo, desesperación y/o mal humor, o lo que se conoce como estado de ánimo vacío.
2. Depresión que acostumbra a ser peor por la mañana.
3. Despertar pronto por la mañana (es decir, al menos dos horas antes de lo habitual).
4. Notable agitación o retraso psicomotor.
5. Anorexia o pérdida de peso importante.
6. Culpa excesiva o inapropiada.

Ha sido reportado que las escalas convencionales para medir depresión, usadas en

ensayos clínicos, raramente incluyen información importante acerca de síntomas somáticos. Por ejemplo, la escala de Hamilton para la depresión, de sus 17 ítems, 8 de ellos miden síntomas somáticos, seis de los ocho ítems están designados para identificar síntomas vegetativos, incluyendo insomnio, pérdida de apetito, pérdida de peso y libido disminuida. Otros síntomas somáticos, por ejemplo, fatiga, opresión torácica, palpitaciones, cefalea, dolor muscular y otros tipos de dolor, solamente están codificados por 2 ítems de la escala, lo cual hace casi imposible identificar síntomas somáticos específicos. Las escalas para depresión sin un apartado de relevancia para síntomas somáticos son un problema para los investigadores en el campo de la depresión, por lo cual se ha desarrollado una escala que mida específicamente los síntomas somáticos en depresión, la DSSS (escala de depresión y síntomas somáticos), compuesta por 22 ítems con dos subescalas, la subescala de depresión, con 12 ítems, incluyendo tres síntomas vegetativos y fatiga, y la escala de síntomas somáticos, con 10 ítems, incluyendo 5 de dolor.⁵

I. Biomarcadores en la depresión

Múltiples líneas de evidencia marcan que la depresión puede estar asociada con neuroinflamación, e investigaciones recientes se han enfocado específicamente en la relación entre la depresión y la proteína C reactiva, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa y otros indicadores biológicos de inflamación sistémica. Sin embargo, las diferencias de género no han sido suficientemente estudiadas en estudios previos, y los datos y efectos pueden confundirse, ya que el género se ha estudiado como una simple

variable más.⁶

Un estudio realizado en 2009 con 49 individuos con diagnóstico de depresión, encontró que aproximadamente 75% de los sujetos tuvieron niveles elevados de 9 citocinas proinflamatorias. En otro estudio, se encontró que pacientes con depresión resistente a ISRS tuvieron niveles elevados de IL-6 y TNF-alpha en comparación con controles normales y pacientes con depresión resistente a ISRS remitida.

Se ha propuesto que las citocinas inflamatorias tienen un efecto en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. Una revisión realizada acerca de alteraciones en la neuroplasticidad inducidas por citocinas, ha sugerido que una hiperfunción en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal está relacionado a una reducción del volumen hipocampal, plasticidad neuronal alterada y función neuroquímica disminuida, resultando en síntomas depresivos.²

II. Proteína C reactiva y depresión

La proteína C reactiva es la principal proteína de la fase aguda. Esta proteína reconoce moléculas alteradas propias y extrañas y se une a varios ligandos (fosfocolina, histonas, policationes, fosfoetanolamina, cromatina, fibronectina, ribonucleoproteínas nucleares pequeñas y laminina). Esta proteína juega un rol en la respuesta inmune innata, activa la vía clásica del complemento, estimula la fagocitosis, tiene efectos pleiotrópicos y puede actuar tanto como un agente antiinflamatorio o proinflamatorio.

Es secretada principalmente en el hígado por estimulación de la interleucina 6, pero puede ser sintetizada también en neuronas, monocitos, linfocitos y placas

ateroescleróticas.⁸

Estudios clínicos han encontrado que un nivel elevado de proteína C reactiva está asociado con aterosclerosis, síndrome metabólico y ciertos trastornos mentales.⁸

Numerosos estudios han encontrado que los niveles de proteína C reactiva circulantes están incrementados en pacientes diagnosticados con depresión, aún después de ajustar para la edad, género, raza, tabaquismo e índice de masa corporal.

Algunos estudios han reportado resultados separados para hombres y mujeres, y los resultados han sido discrepantes. En unos estudios encuentran que la asociación entre proteína C reactiva elevada y depresión es mayor en hombres, sin embargo en otros estudios se encuentra una mayor asociación en mujeres.⁹

En el estudio Whitehall II, con más de 3000 participantes, se encontró que las concentraciones elevadas de marcadores inflamatorios, como la PCR y la IL-6 predecían la presencia de síntomas depresivos en un seguimiento de aproximadamente 10 años.¹⁰

En un estudio realizado en Estados Unidos entre varios grupos étnicos, se encontró que entre participantes con depresión, que no están tomando antidepresivos, los síntomas depresivos están asociados con menor inflamación, de acuerdo a la medición de proteína C reactiva.¹¹

Sin embargo en otro estudio, se encontró que los niveles de PCR, IL-6 y TNF no estaban asociados con un mayor riesgo de depresión.¹²

III. Proteína C reactiva y depresión con síntomas somáticos

En un estudio realizado en Holanda (Hester 2013), se encontró que una mayor cantidad de síntomas depresivos estaban asociados con niveles aumentados de proteína C reactiva, IL-6 y TNF-alpha, sin embargo este aumento estaba asociado más a los síntomas somáticos –y no a los cognitivos- de la depresión. ³

En otro estudio (Duis, 2013) demostró que los síntomas somáticos en depresión y ansiedad, más no los síntomas cognitivos, estaban asociados a un nivel mayor de proteína C reactiva.

Se han llevado a cabo pocos estudios longitudinales en pacientes con depresión, especialmente en lo que respecta a diferentes dimensiones clínicas.

IV. Proteína C reactiva en mujeres

En algunos reportes previos se ha llegado a la conclusión de que no hay variación en los niveles de proteína C reactiva durante las diferentes fases del ciclo menstrual, sin embargo, en otros, se han reportado niveles elevados a mitad del ciclo y en la fase lútea, en comparación con la fase folicular. En participantes del estudio BioCycle, publicado en Estados Unidos en 2009, se encontró que los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad, varían significativamente durante el ciclo menstrual. Los niveles de proteína C reactiva fueron mayores durante la menstruación, disminuyeron

durante la fase folicular, llegando a su nivel mínimo en el día esperado de la ovulación, para volver a aumentar en la fase lútea. Estos resultados apoyan la hipótesis de que el estradiol endógeno puede tener efectos antiinflamatorios, y resalta la necesidad de estandarizar y ajustar la medición de proteína C reactiva de alta sensibilidad a cada fase del ciclo menstrual en mujeres en edad reproductiva.¹³

En un tema relacionado, el uso de anticonceptivos orales combinados, eleva los niveles circulantes de proteína C reactiva, aunque la causa de esto no está bien definida. En un estudio realizado en Estados Unidos y publicado en febrero de 2015, se demostró que las usuarias de anticonceptivos orales y vaginales tuvieron niveles elevados de proteína C reactiva (3.6mg/L) en comparación de las no usuarias (0.6mg/L).¹⁴

JUSTIFICACIÓN

La depresión es uno de los principales padecimientos psiquiátricos, un importante porcentaje de la población mundial la padece, y en nuestro país tiene una prevalencia de aproximadamente 9.1%. Se estima que para el año 2020 será la segunda causa de años de vida saludable perdidos a escala mundial y la primera en países desarrollados.

Múltiples líneas de evidencia marcan que la depresión puede estar asociada con neuroinflamación, e investigaciones recientes se han enfocado específicamente en la relación entre la depresión y la proteína C reactiva, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa y otros indicadores biológicos de inflamación sistémica.

De estos marcadores, uno de los más importantes y más estudiados es la proteína C reactiva. Numerosos estudios han encontrado que los niveles de proteína C reactiva circulantes están incrementados en pacientes diagnosticados con depresión, aún después de ajustar para la edad, género, raza, tabaquismo e índice de masa corporal.

Sin embargo, no se ha estudiado extensamente la relación entre este aumento y los diferentes espectros de síntomas depresivos, se ha encontrado en algunos estudios que esta asociación se da principalmente con síntomas somáticos.

Las diferencias de género no han sido suficientemente estudiadas en estudios previos, algunos estudios reportan que es significativo en hombres, más no en mujeres, mientras que otros encuentran lo contrario.

Se ha propuesto que el pronóstico de la depresión puede mejorar al personalizar el tratamiento con el uso de biomarcadores que son fácilmente cuantificables con métodos no invasivos, pudiendo utilizar tratamientos alternativos o coadyuvantes, como antiinflamatorios. ¹⁹

Si se comprueba la relación entre la depresión con síntomas somáticos y la proteína C reactiva, se podría implementar un tratamiento específico para mejorar el pronóstico del paciente.

MÉTODOS

I. Planteamiento del problema

En la literatura existen inconsistencias en cuanto a la depresión y sus biomarcadores, al tratar de relacionar de manera específica a la depresión y los síntomas somáticos se observa una mayor asociación con los niveles elevados de proteína C reactiva, sin embargo esta posibilidad no se ha estudiado de manera exhaustiva. Por lo tanto se considera indispensable la utilización de una escala específica para depresión con síntomas somáticos, y observar así si existe una asociación con los niveles de PCR en pacientes femeninos del Fray Bernardino Álvarez, y su posible utilización como un biomarcador para la implementación de tratamiento antiinflamatorio.

II. Pregunta de investigación

¿Existe una asociación entre la depresión con síntomas somáticos en pacientes del sexo femenino y un incremento en los niveles de proteína C reactiva, cuando se comparan con pacientes con depresión sin síntomas somáticos del mismo sexo y con individuos sanos del mismo sexo?

III. Tipo de estudio

Comparativo, descriptivo, transversal.

IV. Objetivo general

Comparar los niveles de proteína C reactiva en pacientes de sexo femenino que cursan con depresión mayor con síntomas somáticos (Grupo 1), con respecto a sujetos que no cursan con depresión mayor ni síntomas somáticos, denominados sujetos control (Grupo 2).

V. Objetivos específicos

Correlacionar los niveles de PCR de pacientes de sexo femenino que cursan con depresión mayor y síntomas somáticos con el grupo de individuos sin depresión o grupo control.

Determinar si los niveles de PCR tienen que ver con la gravedad de la depresión y de los síntomas somáticos.

VI. Hipótesis

Hipótesis1: El grupo de pacientes con depresión mayor con síntomas somáticos tendrá niveles de proteína C reactiva mayores que el grupo control.

Hipótesis nula1: Los niveles de proteína C reactiva del grupo de pacientes con depresión mayor con síntomas somáticos será igual a los del grupo control.

VII. Definición operacional de variables:

VARIABLE	DEFINICION	UNIDAD DE MEDICIÓN	TIPO DE VARIABLE
SEXO FEMENINO	Condición orgánica. Sexo biológico.	Cualitativa	
DEPRESIÓN	Síndrome clínico caracterizado por una tristeza profunda y por la inhibición de las funciones psíquicas.	Cuantitativa, Escala de Hamilton	Independiente
DEPRESIÓN CON SÍNTOMAS SOMÁTICOS	Depresión con síntomas asociados como: Falta de energía, fatiga, cansancio o astenia; alteración del apetito con pérdida de peso; alteración del sueño; dolor; disfunción sexual.	Cuantitativa, Escala DSSS	Independiente
PCR	Proteína de fase aguda, marcador en procesos inflamatorios.	Cuantitativa	Dependiente

VIII. Muestra

Se obtuvo una muestra a conveniencia constituida por 60 individuos del sexo femenino obtenidos de los servicios de urgencias, preconsulta y consulta externa, durante los meses de diciembre de 2015 a mayo de 2016, del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez. Se dividieron de la siguiente manera: Grupo I: 30 individuos del sexo femenino que cursen con depresión y síntomas somáticos. Grupo control: 30 individuos del sexo femenino que no cursen con depresión, también grupo control sano.

Criterios de inclusión

Grupo 1

- a. Pacientes de sexo femenino con edades entre 18 y 40 años
- b. Pacientes con diagnóstico de depresión mayor
- c. Pacientes que firmen el consentimiento informado
- d. Pacientes que puntúen mayor a 8 en escala de Hamilton para depresión
- e. Pacientes que tengan puntaje positivo en escala de depresión y síntomas somáticos
- f. Paciente sin tratamiento previo para depresión
- g. Pacientes que no se encuentren en su periodo menstrual

Grupo 2

- a. Pacientes de sexo femenino con edades entre 18 y 40 años
- b. Pacientes que firmen el consentimiento informado
- c. Pacientes que puntúen menor a 8 en escala de Hamilton para depresión
- d. Pacientes sin antecedentes de cuadros depresivos
- e. Pacientes que no se encuentren en periodo menstrual

Criterios de exclusión

Grupo 1

- a. Paciente con riesgo suicida
- b. Pacientes con síntomas psicóticos

- c. Paciente con artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, infecciones agudas, u otra enfermedad auto-inmune
- d. Pacientes con obesidad mórbida
- e. Pacientes con abuso de sustancias
- f. Pacientes con abuso de alcohol y/o tabaquismo
- g. Pacientes con uso de anticonceptivos orales, transdérmicos o implante subdérmico.

Grupo 2

- a. Pacientes con artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, infecciones agudas, u otra enfermedad auto-inmune
- b. Pacientes con obesidad mórbida
- c. Pacientes con abuso de sustancias
- d. Pacientes con abuso de alcohol y/o tabaquismo
- e. Pacientes con uso de anticonceptivos orales, transdérmicos o implante subdérmico

Criterios de eliminación

- a. No acudir a la toma de muestra sanguínea
- b. Pacientes que no cooperen a la entrevista
- c. Pacientes embarazadas

IX. Sujetos

Se seleccionarán pacientes que acudan a recibir atención a los servicios de preconsulta, urgencias y consulta externa del hospital, que cumplan criterios para depresión mayor y que se encuentren sin tratamiento, posteriormente se realizará una entrevista inicial a los candidatos, identificando criterios de exclusión. Posterior a esto se les realizará entrevista estructurada, un cuestionario y se aplicará escala Mini, escala de depresión de Hamilton, en caso de obtener un puntaje mayor a 8 se les aplicará una segunda escala de depresión y síntomas somáticos (DSSS). Se dividirá a los grupos en dos dependiendo del resultado de la prueba. Si presenta síntomas somáticos pasará al grupo 1.

Si el candidato obtiene una puntuación de Hamilton menor a 8, y sin criterios de exclusión, formará parte del grupo control.

La escala de síntomas somáticos se realiza mediante un auto-informe, y requiere entre 5 y 10 min para la terminación, debido a que el hospital recibe a pacientes con bajo nivel de estudios, o incluso analfabetas, se decide que esta escala sea hetero-aplicable, para mejorar el entendimiento del entrevistado.

A los tres dos se dará una cita para toma de muestra de sangre, midiendo la PCR. Se realizará un análisis utilizando el software estadístico Stata 10.

IX. Instrumentos de medición

- ESCALA HAMILTON PARA DEPRESIÓN

La escala de depresión de Hamilton fue desarrollada a finales de la década de los 50's para evaluar la efectividad de la primera generación de antidepresivos y fue originalmente publicada en 1960. Consta de 17 ítems para evaluar síntomas depresivos.¹⁵

La validación de la versión española de la escala fue realizada en 1986 y posteriormente se realizó la evaluación psicométrica comparativa de las versiones de 6, 17 y 21 ítems.¹⁶

Proporciona una puntuación global de gravedad del cuadro depresivo y una puntuación en 3 factores o índices: melancolía, ansiedad y sueño. La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem, con un rango de puntuación en la escala de 17 ítems que en la versión española es de 0 a 54. Los puntos de corte para definir los niveles de gravedad de la depresión recomendados por la Asociación Psiquiátrica Americana son: Menor a 7 puntos sin depresión, de 8 a 13 depresión ligera, 14 a 18 moderada, 19 a 22 grave y más de 23 muy grave.¹⁷

- ESCALA DSSS

Esta escala fue desarrollada debido a que las escalas convencionales de depresión usadas en estudios clínicos, raramente incluían información sobre síntomas somáticos. Fue validada en 2006. Esta escala no ha sido validada en

población mexicana, sin embargo no se considera indispensable debido a la correlación que existe con la escala de Hamilton.¹⁸

La validación en inglés demostró una correlación de Pearson de 0.63 a 0.86 entre esta escala y la de Hamilton. La DSSS muestra valores alfa de Cronbach de 0.73 hasta 0.94, y una fiabilidad de repetitividad del test de 0,88 a 0,92.¹⁸

- MINI ENTREVISTA NEUROPSIQUIATRICA INTERNACIONAL

La MINI es una entrevista breve y altamente estructurada de los principales trastornos psiquiátricos del DSM IV, para ser empleado por psiquiatras y médicos no psiquiatras después de un corto tiempo de entrenamiento. Fue elaborada por Y. Lecrubier y colaboradores de la “Salpêtrière” en París y D. Sheehan y colaboradores de la Universidad de Florida en Tampa en los años 1992, 1994 y 1998. La MINI es una entrevista clínica, disponible en 33 idiomas, estructurada en formato y algoritmos, modular por categorías diagnósticas, con una duración de entre 15 y 20 minutos.²⁰

- CUANTIFICACION DE LA PROTEINA C REACTIVA

La proteína C reactiva fue la primera proteína de fase aguda que se describió y su nombre deriva de su capacidad para precipitar al polisacárido somático C del *Streptococcus pneumoniae*.

La PCR forma parte de la inmunidad innata y su síntesis es inducida como respuesta al daño tisular, infecciones, procesos inflamatorios y neoplasias. Es producida principalmente por los hepatocitos y su expresión está regulada por

proteínas producidas por las distintas poblaciones celulares del sistema inmune denominadas citosinas, como las proinflamatorias interleucina 1 (IL-1) e IL-6 y el factor de necrosis tumoral-alfa.¹⁹

Se han utilizado los valores de PCR para predecir riesgo cardiovascular.

Los valores normales de PCR de alta sensibilidad de acuerdo al riesgo cardiovascular son:

<1mg/L: bajo riesgo

1.0-3.0mg/L: riesgo promedio

>3mg/L: alto riesgo

Se utilizó el equipo IMMULITE/IMMULITE 1000 CRP de Alta Sensibilidad es un ensayo inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida. Ciclos de incubación: 1 × 30 minutos.

El costo de los reactivos para la toma de PCR-us estuvo a cargo de la Asociación de Salud Mental Fray Bernardino Álvarez.

X. Procedimiento

Se consiguió la aprobación del proyecto de tesis por parte del comité de Ética en investigación del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez. Así mismo se pidió el apoyo económico, para la compra de reactivos de Proteína C Reactiva ultra sensible, a la Asociación de Salud Mental Fray Bernardino Álvarez, así como al director del hospital, Dr. Carlos J Castañeda González para poder procesar los resultados en el laboratorio del hospital.

Posteriormente se solicitó el permiso de los jefes de servicio de Consulta Externa y Urgencias, y se pidió la ayuda de adscritos y residentes de esas áreas para invitar a pacientes con los criterios de inclusión antes descritos para participar. Se dejaron anuncios con la explicación del protocolo y los datos de los encargados de la investigación para poder localizarlos.

Una vez identificado el paciente se avisó al encargado de la investigación para que acudiera al servicio correspondiente. Se explicó el objetivo del estudio y en caso de querer participar los pacientes firmaron el consentimiento informado, se realizó una entrevista inicial a los candidatos, identificando criterios de exclusión, incluyendo fibromialgia con los criterios de la asociación canadiense de Reumatología, con las escalas de índice de dolor generalizado e índice de gravedad de síntomas.

A los candidatos se les realizó entrevista estructurada, MINI (Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional) y escala de depresión de Hamilton. Si obtenía un puntaje mayor a 8 en la escala de Hamilton perteneció al grupo de pacientes con depresión, y de ser menor, al grupo control. Posterior a esto se les aplicará la escala de depresión y síntomas somáticos (DSSS). La escala de síntomas somáticos se realizó mediante un auto-informe, y requirió entre 5 y 10 min para la terminación, debido a que el hospital recibe a pacientes con bajo nivel de estudios, o incluso analfabetas, se decidió que esta escala fuera hetero-aplicable, para mejorar el entendimiento del entrevistado.

A los dos grupos se les dio una cita para toma de muestra de sangre, midiendo la PCR-us, con 8 horas de ayuno. Se les informó por vía telefónica a los participantes acerca de

sus resultados.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

- Se someterá a comité de ética del hospital psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”
- La información será obtenida directamente del paciente, con las normas éticas establecidas para el manejo de la información, acorde a lo dispuesto en la Ley General de Salud en Materia de Investigación esta ley.
- El manejo de información se realizará para la Salud. Entrando el estudio en la categoría de investigación con riesgo mínimo según
- acorde a lo dispuesto en la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico.
- No existe conflicto de intereses en el desarrollo del protocolo.
- El usuario no se beneficiará directamente con el estudio, sin embargo, será captado como paciente del hospital y se le dará seguimiento durante la duración de su tratamiento.
- Los gastos de procesamiento de las muestras se cubrirán, un porcentaje por el comité ciudadano y el resto con recursos propios del investigador.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de los cuestionarios, la escala de Hamilton y DSSS y los resultados de las pruebas de laboratorio se capturaron en excel y se analizaron los datos en el software estadístico, SPSS. Se realizó un análisis univariado, y bivariado, y diferencias de medias con las pruebas t de student.

RESULTADO

En el estudio se incluyó a 60 participantes del sexo femenino, 30 casos y 30 controles, la edad promedio de estos fue de 23.43 para el grupo control y 28.17 para el grupo I. De los 30 controles, el 100% reportaron tener una ocupación y del grupo de casos, el 74% (n=22) reportaron tener una ocupación. La escolaridad promedio fue de 18.3 para el grupo control y 14.1 para el grupo de casos, con un mínimo de 9 años y un máximo de 24 años.

En cuanto a las variables que pueden modificar los niveles de PCR-us, el índice de masa corporal fue de 23.5 en el grupo control y de 23.9 en el grupo de casos.

En cuanto al uso de anticonceptivos no hormonales, el 6.6% del grupo control (n=2) utilizaban algún método anticonceptivo, y el 26% (n=8) del grupo de casos utilizaban un método anticonceptivo.

El 46% (n=14) del grupo control reportó realizar ejercicio regularmente y únicamente 26% (n=8) del grupo de casos reportó realizar ejercicio regularmente.

Del grupo control, únicamente 6.6% (n=2) reportó fumar entre 1 y 2 cigarrillos por día, y del grupo de casos, 33.3% (n=10) reportó fumar entre 1 y 10 cigarrillos por día.

En cuanto al consumo de café 63.3% (n=19) del grupo control reportó consumo de café con un promedio de 1.8 tazas al día. El consumo de café en el grupo de casos fue de 36.6% (n=11) con un promedio de 2.1 tazas al día.

El cuanto al consumo de alcohol, el 50% del grupo control (n=15) reportó consumo de alcohol, comparado con el grupo de casos, en el cual el 33.3% (n=10) reportó consumo de alcohol. El promedio de consumo de alcohol de ambos grupos fue de 2.1 copas por semana.

	CASOS	CONTROLES
IMC	23.9	23.5
Anticonceptivos	26% (n=8)	6.6% (n=2)
Ejercicio	26% (n=8)	46.6% (n=14)
Tabaco	33.3% (n=10)	6.6% (n=2)
Café	36.6% (n=11)	63% (n=19)
Alcohol	33.3% (n=10)	50% (n=15)

Tabla 1.

Se descartó por medio de una entrevista, la presencia de enfermedades inflamatorias o autoinmunes en ambos grupos, así como la ingesta de medicamentos que pudieran afectar los niveles de proteína C reactiva.

Se descartó que las participantes tuvieran fibromialgia, aplicando la escala de la

sociedad americana de reumatología, mediante la identificación de puntos dolorosos, presencia de un índice de gravedad y síntomas generales.

En la escala de DSSS, el grupo de casos tuvo un promedio de 31 puntos (DE=13.9).

En la escala de Hamilton, el grupo de casos tuvo un promedio de 19 puntos (DE=7.8), de estos, se clasificaron de la siguiente manera: depresión leve 20% (n=6), depresión moderada 36.6% (n=11), depresión severa 16.6% (n=5) y depresión muy severa 26.6% (n=8).

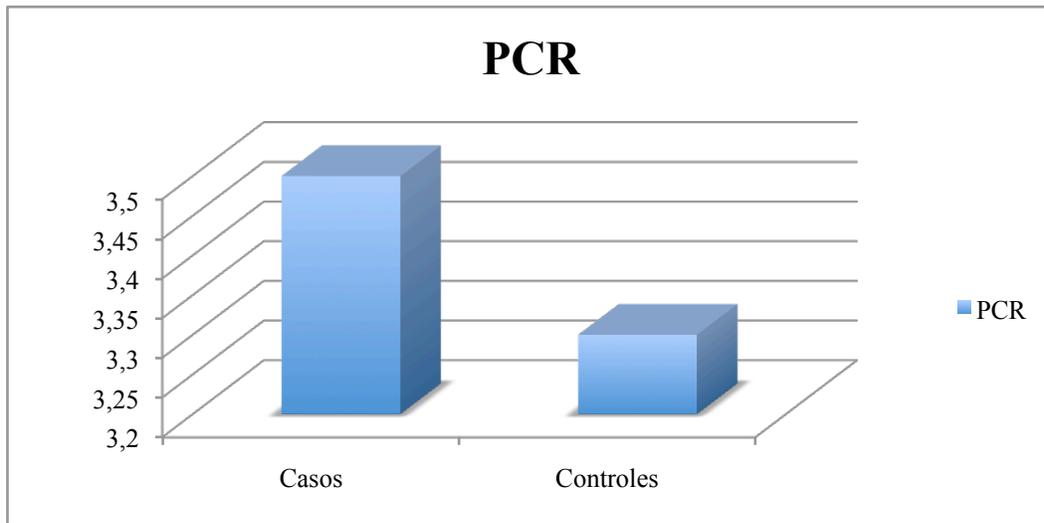
De acuerdo a la entrevista neuropsiquiátrica internacional MINI, el 100% (n=30) del grupo de casos contaban con diagnóstico de episodio depresivo mayor, el 40% (n=12) contaba además con síntomas melancólicos. El 33.3% (n=10) presentó un episodio depresivo mayor recidivante. El 40% (n=12) presentó diagnóstico de trastorno de angustia, y el 23.3% (n=7) contó con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada.

El biomarcador proteína C reactiva se comportó de la siguiente manera:

En el grupo control se obtuvo una media de 3.3mg/L, con un mínimo de 0.3mg/L y un máximo de 32.2mg/L.

En el grupo de casos se obtuvo una media de 3.5, con un mínimo de 0.3mg/L y máximo de 20.4mg/L.

Con un valor de $P= 0.44$

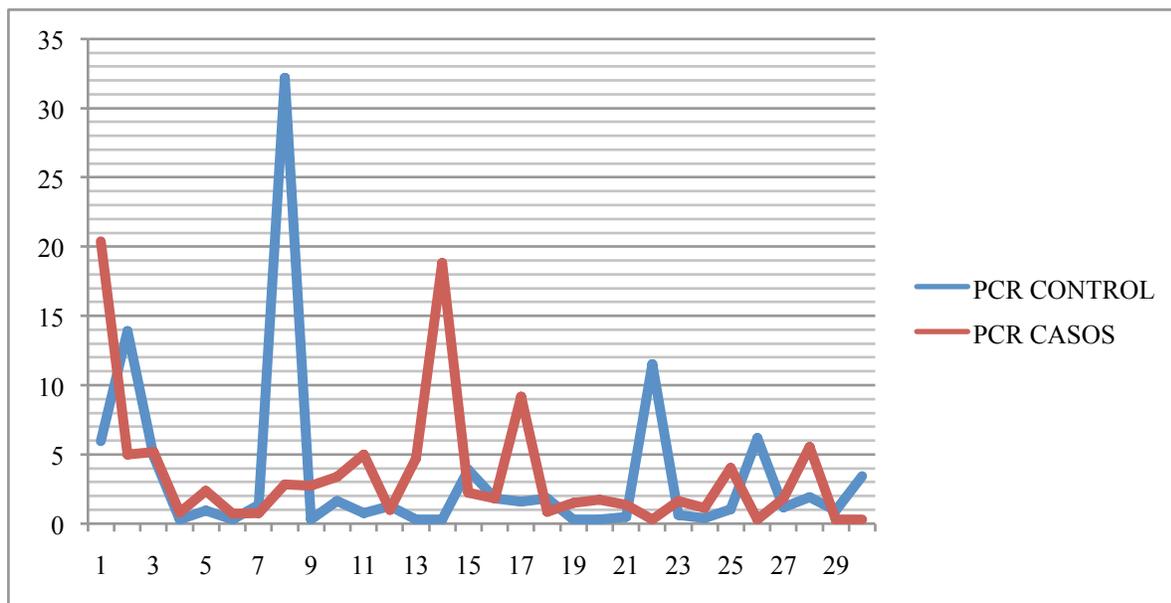


Gráfica 1.

	<i>Variable 1</i>	<i>Variable 2</i>
Media	3.3913	3.590366667
Varianza	40.22620284	23.17382948
Observaciones	30	30
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	54	
Estadístico t	-0.136934989	
P(T<=t) una cola	0.44579573	
Valor crítico de t (una cola)	1.673564906	
P(T<=t) dos colas	0.89159146	
Valor crítico de t (dos colas)	2.004879288	

Tabla 2.

Dentro del grupo de casos, el 70% (n=21) obtuvo un nivel de proteína C reactiva mayor a 1mg/L, y de estas, 10 obtuvieron nivel mayor a 3mg/L. Del grupo control, el 53.3% (n=16) obtuvieron niveles de proteína C reactiva mayor a 1mg/L, y de estas, 8 mujeres obtuvieron niveles mayores a 3mg/L.



Gráfica 2.

DISCUSIÓN

En el presente estudio, investigamos si la depresión con síntomas somáticos se relaciona con un nivel elevado de proteína C reactiva en suero. Como resultado principal, encontramos que no hay una diferencia significativa entre el grupo control y el grupo de casos ($P=0.44$).

Existen estudios previos con resultados contradictorios, que miden proteína C reactiva y otros marcadores inflamatorios. En un estudio realizado en 2014 por Dannehl y cols. se

encontró un incremento en el TNF alpha en mujeres con depresión, no así en hombres.²¹ En un estudio realizado en Londres en 2013, se encontró que la PCR se elevaba únicamente en hombres con depresión mayor, mas no en mujeres, y se sugería que esto era debido a diferencias biológicas.²² En un estudio reciente publicado en abril de 2016, realizado en población de adultos mayores, no se encontró relación entre la proteína C reactiva y la depresión unipolar, sin importar el sexo.²³ Un estudio realizado en Colombia en el 2009 por Díaz Martínez y cols. no encontró tampoco relación entre la proteína C reactiva y síntomas depresivos, pero sí encontró relación con la interleucina 6.²⁴ Es importante destacar que los niveles de PCR se encuentran elevados durante ciertas fases del ciclo menstrual, por ejemplo durante la menstruación²⁵; si bien a todas las mujeres incluidas en el presente estudio se les interrogó sobre el ciclo menstrual y la FUM, no fue posible corroborar la fase exacta del ciclo ni los niveles hormonales.

Durante la realización del estudio se descartó por medio de la entrevista y la historia clínica, la presencia de enfermedades autoinmunes o inflamatorias en casos y controles, sin embargo, es necesario realizar más estudios en las mujeres con niveles elevados de PCR para descartar padecimiento agregado.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio demostró que no hay relación entre la depresión con síntomas somáticos y los niveles elevados de proteína C reactiva en mujeres. Es necesario reorientar las estrategias de investigación alrededor de la causa de la depresión, incluyendo más y mejores estudios que evalúen el papel que juega la inflamación crónica y la presencia de síntomas depresivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Berenzon S, Lara M, Robles R, Medina-Mora ME. Depresión: estado del conocimiento y la necesidad de políticas públicas y planes de acción en México. *Salud pública de México*. 2013;74-80.
2. Young JJ, Bruno D, Pomara N. A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *Journal of affective Disorders*. 2014. 169:15-20.
3. Duivis H, Vogelzangs N, Kupper N. Differential Association of somatic and cognitive symptoms of depresión and anxiety (NESDA). *Psychoneuroendocrinology* (2013_ 38:1573-1585.
4. Artilés R, López S. Síntomas somáticos de la depresión. *SEMERGEN*. (2009) 35 Supl 1: 39-42.
5. Gierk B, Hohlman S, Toussaint A. Assessing somatic symptom burden: A psychometric comparison of the Patient Health Questionnaire-15 (PHQ-15) and the Somatic Symptom Scale-8 (SSS-8). *Journal of psychosomatic research*. (2015) 78:352-355.
6. Liu Y, Al-Sayegh H, Jabra R. Association between C reactive proteína and depresión: modulates by gender and mediated by body weight. *Psychiatric research*. (2014) 219:103-108.
7. Brenner MA, Beekman AT, Deeg DJ, Pennix BW. Inflammatory markers in late-life depression: results from a population-based study. *J Affect Disord*. 2008; 106:249-55.
8. Wysokunski A, Margulska A, Strzelecki D, Kloszewska I. Levels of C-reactive

- proteína (CRP) in patients with schizophrenia, unipolar depression and bipolar disorder. *Nord J psychiatry*. (2015) 69:346-353.
9. Vetter M, Wadden T, Vinnard C. Gender Differences in the relationship between symptoms of depression and high-sensitivity CRP. *Int J Obes*. (2013) 37.
 10. Felger J, Haroon E, Miller A. Risk and Resilience: Animal Models Shed Light on the pivotal role of inflammation in individual differences in stress-induced depression. *Biological psychiatry*. (2015) 78:7-9.
 11. Camacho A, Larsen B, McClelland R. Association of subsyndromal and depressive symptoms with inflammatory markers among different ethnic groups: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Journal of affective disorders* 164 (2014) 165-170.
 12. Chocano-Bedoya P, Mirzaei F, O'Reilly E. C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumor necrosis factor receptor 2 and incident clinical depression. *Journal of affective disorders* 163 (2014) 25-32.
 13. Schisterman E, Mumford S, Sjaarda L. Failure to consider the menstrual cycle phase may cause misinterpretation of clinical and research findings of cardiometabolic biomarkers in premenopausal women. *Epidemiol Rev*. (2014) 36:71-82.
 14. Divani A, Luo X, Datta Y, Flaherty J, Panoskaltis-Mortari A. Effect of oral and vaginal hormonal contraceptives on inflammatory blood biomarkers. *Mediators of inflammation*. (2015).
 15. Bagby M, Ryder A, Schuller D, Marshall M. The Hamilton Depression Rating scale: has the gold standard become a lead weight?. *Am J Psychiatry* (2004) 162:

2163-2177.

16. Ramos-Brieva, J.C, A, Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*, (1986) vol 14:324-334.
17. Guía de práctica clínica sobre el manejo de la depresión mayor en el adulto. Ministerio de Sanidad y Consumo. España 2008. P. 94-9
18. Hung Ch, Weng L, Su Y. Depression and somatic symptoms scale: a new scale with both depression and somatic symptoms emphasized. *Psychiatry and clinical neurosciences*. (2006) 60:700:708.
19. Rshidi M, Bojalil R. Proteína C reactiva: más que un marcador sistémico de inflamación. *ContactoS* (2006), 60:37-41.
20. Galli Silva E, Feijoo Llontop L, Roig Rojas I, y Romero Elmore S. Aplicación del "MINI" como orientación diagnóstica psiquiátrica en estudiantes de medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Informe preliminar epidemiológico. *Rev Med Hered* 13 (1), 2002.
21. Dannehl K, Rief W, Schwartz M, The predictive value of somatic and cognitive depressive symptoms for cytokine changes in patients with major depression. *Neuropsychiatric Disease and treatment*, 2014:10 1191-1197.
22. Vetter M, Wadden T, Vinnard C. Gender differences in the relationship between symptoms of depression and high sensitivity CRP. *Int. J. Obes*. 2013.
23. Wysokinski A, Socha K, Sotysik B. Levels of C reactive protein (CRP) in elderly patients with unipolar depression-case control analysis. *Nordic Journal of psychiatry*. 2016; 27:1-5.
24. Diaz-Martínez LA, Serrano-Díaz N, Mantilla Mora G. Ausencia de asociación

entre marcadores inflamatorios y síntomas depresivos en adultos colombianos: un estudio transversal. MedUNAB. 2009; Vol,12:3.

25. Schisterman E, Mumford S, Sjaarda L. Failure to consider the menstrual cycle phase may cause misinterpretation of clinical and research findings of cardiometabolic biomarkers in premenopausal women. Epidemiologic Reviews. 2014; 36:71-82.

ANEXOS

Anexo 1

ESCALA DE DEPRESIÓN Y SÍNTOMAS SOMÁTICOS.

Considerando el dolor como 0 si es no dolor y como 10 el máximo dolor imaginable, evalúe la intensidad de cada uno de los siguientes, durante la última semana:

Dolor de cabeza	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dolor de espalda	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dolor de pecho	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dolor del cuello o del hombro	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dolor en los músculos del cuerpo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Indique la severidad de los síntomas que haya experimentado en la última semana (7 días) siendo:

Ausente: No hay síntomas.

Leve: Los síntomas causan ligera molestia o perturbación.

Moderado: Los síntomas causan molestia o alteración significativa.

Severo: Los síntomas causan molestia o perturbación muy significativa.

Marque ausente, leve, moderado o severo para indicar la severidad de los siguientes síntomas:

	Ausente	Leve	Moderado	Grave
Dolor de cabeza				
Pérdida de interés en las actividades diarias o de ocio				
Opresión en el pecho				
Insomnio				
Tensión muscular				
Estado de ánimo irritable				
Dolor de espalda				
Incapacidad de sentirse feliz o la capacidad para sentirse feliz disminuyó				
Mareo				
Estado de ánimo depresivo o con llanto fácil				
Dolor de pecho				
Sentimientos de autorreproche o culpa				
Dolor de cuello o del hombro (o malestar)				
Pérdida de interés en el sexo				
Falta de aliento o dificultad para respirar				
Ansiedad o nerviosismo				
Dolor en más de la mitad de los músculos del cuerpo				
Incapaz para concentrarse				
Palpitaciones o aumento del ritmo cardíaco				
Pensamientos de muerte o ideas suicidas				
Fatiga o pérdida de energía				
Pérdida o disminución del apetito				

ANEXO 2

Escala de Hamilton

SINTOMA	INTENSIDAD
1. Humor depresivo (tristeza, desesperanza, desamparo, sentimiento de inutilidad)	
- Ausente	0
- Estas sensaciones las expresa solamente si le preguntan como se siente	1
- Estas sensaciones las relata espontáneamente	2
- Sensaciones no comunicadas verbalmente (expresión facial, postura, voz, tendencia al llanto)	3
- Manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal en forma espontánea	4
2. Sentimientos de culpa	
- Ausente	0
- Se culpa a si mismo, cree haber decepcionado a la gente	1
- Tiene ideas de culpabilidad o medita sobre errores pasados o malas acciones	2
- Siente que la enfermedad actual es un castigo	3
- Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales de amenaza	4
3. Suicidio	
- Ausente	0
- Le parece que la vida no vale la pena ser vivida	1
- Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morir	2
- Ideas de suicidio o amenazas	3
- Intentos de suicidio (cualquier intento serio)	4
4. Insomnio precoz	
- No tiene dificultad	0
- Dificultad ocasional para dormir, por ej. más de media hora el conciliar el sueño	1
- Dificultad para dormir cada noche	2
5. Insomnio intermedio	
- No hay dificultad	0
- Esta desvelado e inquieto o se despierta varias veces durante la noche	1
- Esta despierto durante la noche, cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica en 2 (excepto por motivos de evacuar)	2
6. Insomnio tardío	
- No hay dificultad	0
- Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero se vuelve a dormir	1
- No puede volver a dormirse si se levanta de la cama	2
7. Trabajo y actividades	
- No hay dificultad	0
- Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad (trabajos, pasatiempos)	1
- Pérdida de interés en su actividad (disminución de la atención, indecisión y vacilación)	2
- Disminución del tiempo actual dedicado a actividades o disminución de la productividad	3
- Dejó de trabajar por la presente enfermedad. Solo se compromete en las pequeñas tareas, o no puede realizar estas sin ayuda.	4
8. Inhibición psicomotora (lentitud de pensamiento y lenguaje, facultad de concentración disminuida, disminución de la actividad motora)	
- Palabra y pensamiento normales	0
- Ligeramente retrasado en el habla	1
- Evidente retraso en el habla	2
- Dificultad para expresarse	3
- Incapacidad para expresarse	4
9. Agitación psicomotora	
- Ninguna	0
- Juega con sus dedos	1
- Juega con sus manos, cabello, etc.	2
- No puede quedarse quieto ni permanecer sentado	3
- Retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios	4
10. Ansiedad psíquica	
- No hay dificultad	0
- Tensión subjetiva e irritabilidad	1
- Preocupación por pequeñas cosas	2
- Actitud aprensiva en la expresión o en el habla	3

- Expresa sus temores sin que le pregunten	4
11. Ansiedad somática (signos físicos de ansiedad: gastrointestinales: sequedad de boca, diarrea, eructos, indigestión, etc; cardiovasculares: palpitaciones, cefaleas; respiratorios: hiperventilación, suspiros; frecuencia de micción incrementada; transpiración)	
- Ausente	0
- Ligera	1
- Moderada	2
- Severa	3
- Incapacitante	4
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	
- Ninguno	0
- Pérdida del apetito pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen - Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales	1
	2
13. Síntomas somáticos generales	
- Ninguno	0
- Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias. Cefaleas, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad. Cualquier síntoma bien definido se clasifica en 2	2
14. Síntomas genitales (tales como: disminución de la libido y trastornos menstruales)	
- Ausente	0
- Débil	1
- Grave	2
- Incapacitante	3
15. Hipocondría	
- Ausente	0
- Preocupado de si mismo (corporalmente)	1
- Preocupado por su salud	2
- Se lamenta constantemente, solicita ayuda	3
- Ideas delirantes hipocondriacas	4
16. Pérdida de peso	
- Pérdida de peso inferior a 500 gr. en una semana	0
- Pérdida de más de 500 gr. en una semana	1
- Pérdida de más de 1 Kg. en una semana	2
17. Introspección (insight)	
- Se da cuenta que esta deprimido y enfermo	0
- Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.	1
- No se da cuenta que está enfermo	2

ANEXO 3

CUESTIONARIO DE RECOLECCION DE DATOS

Folio: _____

Nombre _____

Edad _____ Sexo M F

Ocupación: _____

Escolaridad en años: _____

Somatometría: Talla _____ Peso _____ IMC _____ TA _____ FC _____ FR _____

FUM _____ Anticonceptivos _____

Teléfono _____

Personales no patológicos de importancia:

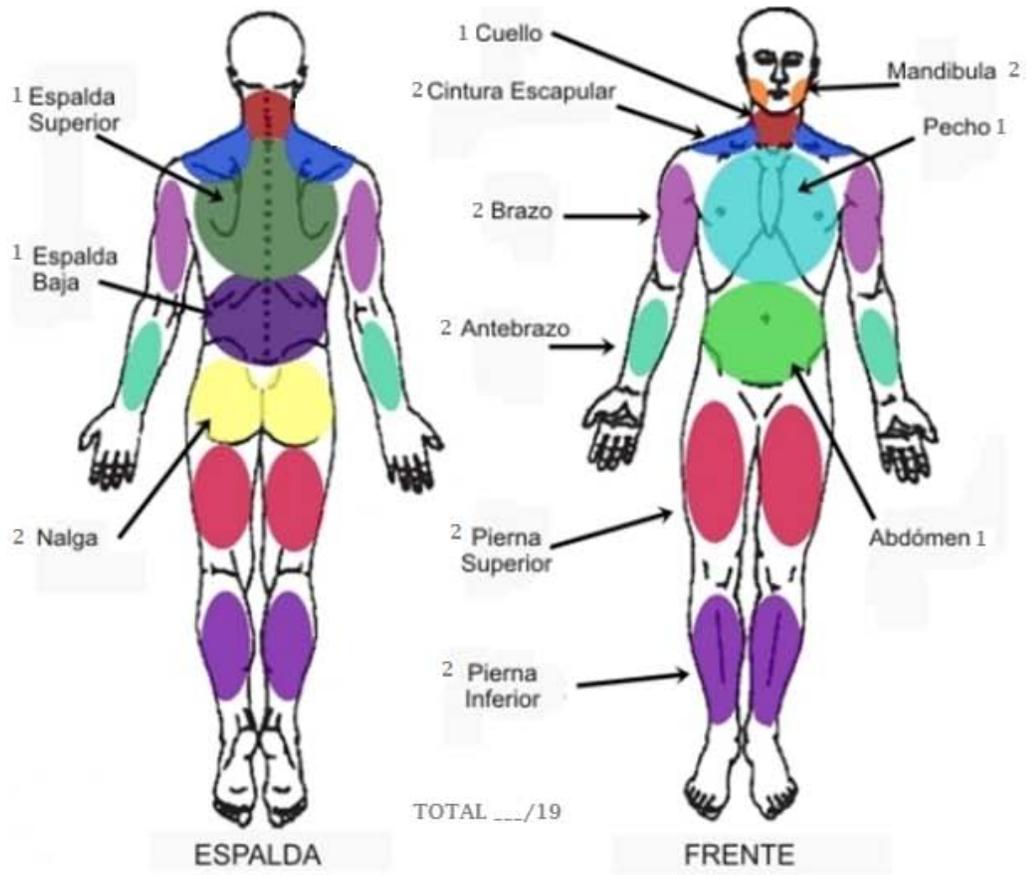
Consumo de café
Realiza ejercicio
Tabaquismo
Alcoholismo
Método anticonceptivo

Antecedentes de Enfermedades _____

Diabetes Mellitus
Hipertensión
Infección dental
Enfermedad cardiaca
Artritis reumatoide
Fibromialgia
Enfermedad inflamatoria intestinal
Lupus
Hiper/Hipotiroidismo
Cáncer
Hepatitis
Enfermedades del hígado

ANEXO 4

Diagnóstico de fibromialgia



Índice de gravedad 1

1. Fatiga	
0	No ha sido un problema
1	Leve, ocasional
2	Moderada, presente casi siempre
3	Grave, persistente, he tenido grandes problemas

2. Sueño no reparador	
0	No ha sido un problema
1	Leve, intermitente
2	Moderada, presente casi siempre
3	Grave, persistente, grandes problemas

2. Trastornos Cognitivos	
0	No ha sido un problema
1	Leve, intermitente
2	Moderada, presente casi siempre
3	Grave, persistente, grandes problemas

Índice de gravedad 2

Dolor muscular	Pitidos al respirar (sibilancias)
Síndrome de Colon Irritable	Fenómeno de Raynaud
Fatiga / agotamiento	Urticaria
Problemas de comprensión o memoria	Zumbidos en los oídos
Debilidad muscular	Vómitos
Dolor de cabeza	Acidez de estómago
Calambres en el abdomen	Aftas orales (úlceras)
Entumecimiento / hormigueos	Pérdida o cambios en el gusto
Mareo	Convulsiones
Insomnio	Ojo seco
Depresión	Respiración entrecortada
Estreñimiento	Pérdida de apetito
Dolor en la parte alta del abdomen	Erupciones / Rash
Nauseas	Intolerancia al sol
Ansiedad	Trastornos auditivos
Dolor torácico	Moretones frecuentes (hematomas)
Visión borrosa	Caída del cabello
Diarrea	Micción frecuente
Boca seca	Micción dolorosa
Picores	Espasmos vesicales

Entre 1 y 10, su puntuación es 1
 Entre 11 y 24, su puntuación es 2
 25 o más, su puntuación es 3

DIAGNOSTICO FIBROMIALGIA:

Índice de Dolor Generalizado 7 +
 Índice de Gravedad de Síntomas 5

Índice de Dolor Generalizado 3-6 +
 Índice de Gravedad de Síntomas 9

SECRETARIA DE SALUD
COORDINACIÓN DE INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD Y HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE
INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: Niveles de proteína C reactiva en pacientes de sexo femenino con depresión asociada a síntomas somáticos en el hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

Lugar: Hospital psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”.

Justificación y objetivo del estudio: Comprobar si existe relación entre su depresión y los niveles de una sustancia que mide la inflamación en la sangre, llamada proteína C reactiva.

Procedimientos: Se realizará una entrevista, donde se le harán preguntas acerca de sus síntomas y su padecimiento, y se le realizará una revisión física. Posteriormente, se tomará una muestra de sangre para medir la sustancia que mide la inflamación en sangre, proteína C reactiva.

Posibles riesgos y molestias: Aparición de un “moretón” en la zona de punción de la aguja. Puede aparecer dolor. No hay otros riesgos.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: Se le dará seguimiento y consultas en el hospital. Este estudio nos ayudará a encontrar mejores tratamientos para la depresión. No tendrá ningún costo para usted.

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: Al término de la entrevista se le dará a conocer al participante el resultado.

Participación o retiro: El participante podrá retirarse del estudio en el momento que lo desee, y podrá continuar con su tratamiento y seguimiento.

Privacidad y confidencialidad: Todos los datos proporcionados y los resultados obtenidos se tratarán con confidencialidad. En caso de su publicación, no aparecerá el nombre de los participantes.

En caso de dudas o aclaraciones, podrá dirigirse a:

Investigador responsable: Samantha Castro Hierro.
Teléfono: 6461033175
e-mail: shomiss@hotmail.com

Nombre y firma del participante

Nombre y firma del investigador

Testigo

Testigo

SECRETARIA DE SALUD
COORDINACIÓN DE INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD Y HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ

México, D.F. septiembre de 2015.

Dr. José Ibarreche Beltrán
Jefe de servicio de consulta externa
Presente

Por medio de la presente le solicito autorización para realizar dentro del servicio de consulta externa la recolección de pacientes y entrevistas necesarias para el protocolo de investigación: “Niveles de proteína C reactiva en pacientes con depresión mayor con síntomas somáticos en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez”, que se llevará a cabo de octubre de 2015 a abril de 2016.

Gracias.

Atentamente
Samantha Castro Hierro
Residente de 3er año

Visto Bueno del Jefe de Servicio: _____

Firma

SECRETARIA DE SALUD
COORDINACIÓN DE INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD Y HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO FRAY BERNARDINO ÁLVAREZ

México, D.F. septiembre de 2015.

Dra. Juana Ramírez Rivas
Jefe de servicio de urgencias
Presente

Por medio de la presente le solicito autorización para realizar dentro del servicio de urgencias la recolección de pacientes y entrevistas necesarias para el protocolo de investigación: “Niveles de proteína C reactiva en pacientes con depresión mayor con síntomas somáticos en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez”, que se llevará a cabo de octubre de 2015 a abril de 2016.

Gracias.

Atentamente
Samantha Castro Hierro
Residente de 3er año

Visto Bueno del Jefe de Servicio: _____

Firma