



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.



Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez"

"Niveles de Proteína C Reactiva ultrasensible en hombres con depresión asociado a síntomas somáticos en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez"

Presenta la Tesis para obtener el

Diploma de Especialista en Psiquiatría

Dr. Luis Fernando Díaz López

Dr. Andrés Gerardo Roche Bergua
Nombre
Asesor Teórico

Dr. Félix Armando Ambrosio Gallardo
Nombre
Asesor Metodológico

México D.F. JUNIO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

LISTA DE CUADROS, GRÁFICAS Y ABREVIATURAS:

Figura 1: Gravedad de depresión según escala de Hamilton en 32 hombres Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez 2016.....38

Figura 2: Promedio de PCR-us según gravedad de depresión por Hamilton en 32 hombres Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez 2016.....38

Figura 3: Promedio de puntuación en escala DSSS, según niveles de PCR-US en 32 hombres Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez 2016.....39

Cuadro 1: Diferencia de medias en IMC de 67 hombres Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez 2016.....40

Cuadro 2: Diferencia de medias en IMC de 67 hombres Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez 2016.....40

ABREVIATURAS:

OMS: Organización Mundial de la Salud

DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales

CIE: Clasificación internacional de enfermedades

GABA: Ácido gama hidroxibutírico

SNS: Sistema Nervioso Simpático

HHA: Hipotálamo hipofisis adrenal

IL-6: Interleucina 6

PCR: Proteína C reactiva

PCR-us: Proteína C reactiva ultrasensible

TNF: factor de necrosis tumoral

sTNF-R: Receptor de factor de necrosis tumoral soluble

DSSS: Escala de depresión y síntomas somático

MINI: Entrevista neuropsiquiátrica internacional.

HAM-D: Escala de depresión Hamilton.

HPFBA: Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez

ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	2
• Depresión.....	2
• Biomarcadores en depresión.....	8
• Inflamación y depresión.,.....	10
MÉTODO	21
• Justificación.....	21
• Planteamiento del problema.....	22
• Pregunta de investigación.....	23
• Objetivos.....	23
• Hipótesis.....	23
• Operacionalización de variables.....	24
• Muestra y muestreo.....	24
• Criterios de inclusión y exclusión.....	25
• Tipo de estudio.....	26
• Instrumentos de medición.....	26
• Procedimiento.....	31
• Consideraciones bioéticas.....	33
• Resultados.....	36
• Discusión.....	41
• Conclusión.....	44

ANEXOS.....53

- Anexo 1. Escala para depresión y síntomas somáticos. (53)
- Anexo 2. Escala de depresión de Hamilton. (54)
- Anexo 3. Cuestionario de recolección de datos. (56)
- Anexo 4. Detección de fibromialgia. (57)
- Anexo 5. Cronograma. (59)
- Anexo 6. Consentimiento informado. (60)
- Anexo 7. Carta de aceptación de jefe de servicio. (61)

BIBLIOGRAFÍA.....63

RESUMEN

"Niveles de Proteína C Reactiva ultrasensible en hombres con depresión asociado a síntomas somáticos en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez"

Dr. Luis Fernando Díaz López. Médico residente de Psiquiatría, HPFBA.

Dr. Andrés Gerardo Roche Bergua Jefe de Psicogeriatría 6to piso HPFBA.

Asesor metodológico: Dr. Félix Armando Ambrosio Gallardo. Maestro en ciencias y Doctor en ciencias médicas.

Introducción: En la búsqueda de mayor objetividad para evaluar la depresión se han investigado biomarcadores, como la proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us), relacionada con inflamación sistémica. Se han encontrado niveles altos de PCR y síntomas somáticos, sin embargo no se han evaluado de manera exhaustiva esta relación.

Objetivo: Evaluar la asociación de la depresión con síntomas somáticos y los niveles de PCR-us en hombres del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo, transversal, analítico y comparativo, con una muestra a conveniencia en 67 hombres de 18 a 40 años, durante los meses de diciembre del 2015 a abril del 2016. Se aplicó la escala de depresión de Hamilton, una escala

específica para identificar síntomas somáticos y se midieron los niveles de PCR-us en sangre.

Resultados: En 67 participantes hombres, 32 casos y 35 controles, edad promedio 27.6 ±6.7 años, IMC 25.1 grupo control y 24.6 grupo de casos. PCR-us 2.49 mg/L en grupo control y 2.75 mg/L para los casos, sin diferencia estadísticamente significativa. De 32 pacientes con depresión 46.8% (n=15) tuvo PCR-us menor a 1mg/L, y el 53% (n=17) cifras mayores a 1 mg/L.

Conclusión: En este estudio más de la mitad de los pacientes presentó un estado pro-inflamatorio, a pesar de no tener relación con síntomas somáticos, nos hace pensar en un subtipo inflamatorio de la depresión.

Palabras clave: Depresión con síntomas somáticos, Proteína C reactiva ultrasensible, Escala de depresión y síntomas somáticos, biomarcador.

INTRODUCCIÓN:

La Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica realizada en México en 2002, obtuvo que 9.2% de la población ha tenido un trastorno depresivo en la vida; y estimó que la tasa de prevalencia anual de depresión es de 4.8% entre la población general de 18 a 65 años.¹

La etiología y fisiopatología del trastorno depresivo mayor sigue siendo en gran parte desconocido, ya que definen la enfermedad mental basada en grupos de síntomas y evolución clínica en lugar de etiología o fisiopatología.² Debido a esto se han buscado biomarcadores, que son indicadores de procesos normales, patológicos o de respuestas a los tratamientos. De estos, uno de los más estudiados es la Proteína C Reactiva (PCR), proteína de fase aguda que es inducida como respuesta al daño tisular, infecciones, procesos inflamatorios y neoplasias,³ sin embargo los hallazgos no han sido suficientemente consistentes.⁴

Una explicación de las inconsistencias en la depresión y el enlace de la inflamación podría ser que la mayoría de los estudios informan sólo sobre la depresión como un todo, mientras que podría ser más adecuado prestar atención a la presentación individual de la depresión y los síntomas o relacionados con la inflamación. Aunque en los criterios diagnósticos de depresión destacan las esferas emocional y los síntomas vegetativos, la depresión también se asocia con síntomas físicos dolorosos tales como el dolor de cabeza, dolor de espalda, dolor de estómago, dolor de articulaciones y dolor muscular.⁵ Buscando en subtipos de depresión, se ha encontrado una asociación entre el aumento de la PCR y los síntomas depresivos, únicamente en los hombres y especialmente entre los que tienen síntomas somáticos.⁶

Además de lo anteriormente citado, la depresión y la ansiedad se han encontrado asociadas con diversas condiciones somáticas, incluyendo enfermedades cardíacas, diabetes y obesidad. Se evaluaron los datos de referencia de 2.861 participantes del Estudio de Depresión y Ansiedad en Holanda. Se encontró que los síntomas depresivos se asociaron con mayores niveles de PCR, IL-6 y TNF- α . Esta asociación fue impulsada principalmente para síntomas somáticos (Hipersomnia, levantarse temprano, disminución o aumento de apetito o peso, nivel de energía, pesadez, lentitud psicomotora e inquietud).⁷ Una variable importante a identificar es la obesidad, ya que se ha encontrado con mayor frecuencia que las células que se encuentran en el tejido adiposo producen una amplia gama de marcadores inflamatorios, incluyendo IL-6, TNF- α , y sTNF-R.⁸

A pesar de la importancia de los síntomas somáticos en el desarrollo y remisión de la depresión, no se encontraron estudios que exploraran de manera exhaustiva la relación de síntomas depresivos y los niveles de algún marcador específico. Para evaluar de manera simultánea la depresión y los síntomas somáticos se desarrolló la escala de depresión y síntomas somáticos (DSSS por sus siglas en inglés).⁹

MARCO TEÓRICO

1. DEPRESIÓN

Una de las mejores fuentes de información actualmente disponibles acerca de la depresión en México es la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica, también conocida como la Encuesta Nacional de Comorbilidad en México, realizada entre 2001 y 2002. Se trata de una encuesta con una muestra probabilística y representativa de la

población urbana entre 18 y 65 años de edad, que incluyó a 5 782 participantes. De acuerdo con la información que se obtuvo en esta encuesta, 9.2% de la población ha tenido un trastorno depresivo en la vida; y una de cada cinco personas llegará a cursar algún trastorno antes de cumplir 75 años. La encuesta con adultos permitió estimar que la tasa de prevalencia anual de depresión en México fue de 4.8% entre la población general de 18 a 65 años.¹⁰

El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM V), publicado en mayo de 2015, define al trastorno depresivo de la siguiente manera:

Trastorno de depresión mayor.

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.

Nota: No incluir síntomas que se pueden atribuir claramente a otra afección médica.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva (p. ej., se siente triste, vacío, sin esperanza) o de la observación por parte de otras personas (p. ej., se le ve lloroso). (Nota: En niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable.)

2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).

3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso (p. ej., modificación de más del 5% del peso corporal en un mes) o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (Nota: En los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado.)

4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.

5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).

6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.

7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).

8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).

9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

Nota: Los Criterios A-C constituyen un episodio de depresión mayor.

Nota: Las respuestas a una pérdida significativa (p. ej., duelo, ruina económica, pérdidas debidas a una catástrofe natural, una enfermedad o discapacidad grave) pueden incluir el sentimiento de tristeza intensa, rumiación acerca de la pérdida, insomnio, pérdida del apetito y pérdida de peso que figuran en el Criterio A, y pueden simular un episodio depresivo. Aunque estos síntomas pueden ser comprensibles o considerarse apropiados a la pérdida, también se debería pensar atentamente en la presencia de un episodio de depresión mayor además de la respuesta normal a una pérdida significativa. Esta decisión requiere inevitablemente el criterio clínico basado en la historia del individuo y en las normas culturales para la expresión del malestar en el contexto de la pérdida.

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaniaco.

Nota: Esta exclusión no se aplica si todos los episodios de tipo maníaco o hipomaniaco son inducidos por sustancias o se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de otra afección médica.¹¹

Así mismo 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 hipersomnía.
- 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 hipersomnía e hiperfagia.¹²

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-IV) o la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10). Para los americanos coincidiría con el subtipo de depresión denominada endógena o melancolía (considerada un subtipo muy restringido y específico), mientras para la clasificación europea 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 somáticos a una causa psicológica y nunca a una enfermedad orgánica, lo que lo diferencia del paciente con depresión somatizada. Porque, en la depresión somatizada, el paciente atribuye los síntomas somáticos a una causa orgánica que no existe.¹³

Depresión con características melancólicas:

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. Nota: El especificador "con características melancólicas" se aplica si estas características están presentes en la fase más grave del episodio. Ausencia casi completa de la capacidad de placer, no simplemente una disminución. Una norma para

evaluar la falta de reactividad del estado de ánimo es que ni siquiera los acontecimientos muy deseados se asocian a una elevación notable del estado de ánimo. El estado de ánimo no aumenta en absoluto o sólo aumenta parcialmente (p. ej., hasta un 20%-40% de lo normal durante sólo unos minutos seguidos). La "cualidad bien definida" del estado de ánimo característico del especificador "con características melancólicas" se experimenta como cualitativamente diferente del que se produce durante un episodio depresivo no melancólico. Un estado de ánimo deprimido que se describe simplemente como más grave, más prolongado o presente sin ningún motivo no se considera de cualidad bien definida. Casi siempre existen cambios psicomotores y son observables por parte de otras personas.

Las características melancólicas sólo muestran una tendencia ligera a repetirse en los episodios del mismo individuo. Son más frecuentes en los pacientes hospitalizados, en contraposición a los ambulatorios; es menos probable que aparezcan en episodios más leves de depresión mayor que en episodios más graves; y es más probable que se produzcan en episodios con características psicóticas.¹⁴

Esto parece muy claro, sin embargo a pesar de tener décadas de investigación; la etiología y fisiopatología del trastorno depresivo mayor sigue siendo en gran parte desconocido. Esta falta de entendimiento se deriva parcialmente de los problemas inherentes a los actuales sistemas de clasificación, que definen a la enfermedad mental como grupos de síntomas y a su evolución clínica en lugar de a su etiología o fisiopatología. Como consecuencia, el diagnóstico de trastorno depresivo, aunque fiable, podría carecer de validez y abarcar un conjunto heterogéneo de trastornos con distinta fisiopatología.¹⁵

En la actualidad se cuenta con evidencia que implica diversos aspectos fisiológicos: los cambios en las estructuras cerebrales y su funcionamiento, la participación de las monoaminas, su metabolismo, el papel de sus transportadores y su polimorfismo, y de otros neurotransmisores como el glutamato y el ácido γ -amino-butírico (GABA), el papel de la neurogénesis, la interacción de la vulnerabilidad genética y el ambiente y el papel de la inflamación. Aunque algunos de estos mecanismos se encuentran interrelacionados,

por el momento no existe una explicación que logre unificarlos, por lo que más bien pareciera que la depresión mayor es un trastorno heterogéneo.¹⁶

2. BIOMARCADORES EN LA DEPRESIÓN

Debido a la falta de especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de la depresión, se han buscado biomarcadores, que son indicadores de procesos normales, patológicos o de respuestas a los tratamientos farmacológicos que puedan ser medidos y valorados en forma objetiva. En el campo de los trastornos depresivos la identificación de estos marcadores está limitada debido a lo heterogéneo de estos padecimientos. Debido a su amplia utilidad para identificar la presencia/ausencia de depresión, predicción de tratamientos y la aparición de futuros padecimientos se ha hecho una amplia investigación, principalmente en dos tipos: Los de respuesta inmuno-inflamatoria y los de defensa oxidativa y de estrés/antioxidantes.

Biomarcadores de respuesta inmuno-inflamatoria:

1) **Proteína C Reactiva (PCR)**. Varios meta-análisis han confirmado que incrementos en los niveles de PCR se asocian a la presencia de un trastorno depresivo mayor y recurrencia. Sin embargo estos hallazgos no han sido suficientemente consistentes como para que se consideren como determinantes. En los análisis de subgrupos, se encuentra elevada en la depresión atípica, con síntomas somáticos, en hombres con inicio tardío de depresión, y en los pacientes deprimidos con una mayor historia de adversidad en la infancia y episodios depresivos recurrentes.

- 2) **Citocinas.** Varios estudios han confirmado que los pacientes con depresión muestran un perfil alterado de citocinas, principalmente niveles elevados del factor alfa de necrosis tumoral (TNF α) y de la interleucina 6 (IL6).
- 3) **Neopterina.** Los niveles plasmáticos de neopterina se encuentran aumentados en pacientes con depresión, particularmente en aquellos que tienen características melancólicas y con episodios recurrentes.
- 4) **Velocidad de sedimentación de eritrocitos.** Las velocidades altas se han identificado en deprimidos cuando se les compara con voluntarios sanos. También se encuentran más elevadas en pacientes con artritis reumatoide que además presenten depresión
- 5) **Vía TRYCAT.** En general la depresión se asocia con niveles bajos de triptófano, incrementos de la actividad de indolamina-2,3-dioxigenasa IDO y niveles reducidos de ácido kinurénico.

Biomarcadores de defensa oxidativa y de estrés antioxidante

- 1) **Malondialdehido (MDA).** Las concentraciones de MDA en pacientes deprimidos son claramente elevadas si se les compara con grupos de control sanos. Su incremento es aún mayor entre quienes tienen antecedentes de episodios recurrentes.
- 2) **8-hidroxi-2-deoxiguanosina (8-OHdG).**.- Tanto en la orina como en el plasma las concentraciones de 8-OHdG se correlacionan positivamente con los estados depresivos y con la gravedad de los cuadros.
- 3) **Isoprostanos.** Sus niveles también se han demostrado elevados en pacientes con depresión. Algunos trabajos lo identifican pero exclusivamente en hombres.

- 4) **Superoxi-dismutasa.** Las modificaciones en su actividad se han encontrado en poblaciones de sujetos deprimidos, sin embargo estos datos han sido muy inconsistentes.
- 5) **Glutación.** Este parámetro también ha dado resultados inconsistentes a lo largo de los estudios realizados. Los datos de mayor consistencia provienen de estudios efectuados en eritrocitos y con la medición de glutación-peroxidasa.¹⁷

3. INFLAMACION Y DEPRESIÓN

Existe un gran cuerpo de investigaciones que demuestran que los factores de estrés de origen social en la adolescencia y la edad adulta están asociados con niveles elevados de inflamación. Se trata de factores que indican una posible amenaza física o social. Tales factores de estrés incluyen los conflictos, el estar expuesto a evaluación, el rechazo, el aislamiento y la exclusión. Las condiciones socio-ambientales están relacionadas con estos factores, como bajo nivel económico, el cual determina un medio ambiental más arriesgado o peligroso, y baja adaptabilidad, lo que puede indicar un riesgo elevado para el aislamiento social o la exclusión.¹⁸

Dos vías fisiológicas son responsables de convertir el estímulo ambiental y la adversidad social en rutas pro-inflamatorias. La primera vía implica el sistema nervioso simpático (SNS), y la segunda ruta implica el sistema hipotalámico-hipofisis-adrenal (HHA).

El SNS regula la producción de citocinas pro-inflamatorias, mediante la liberación de norepinefrina en tejidos periféricos, órganos linfoides primarios y secundarios, y todos los demás órganos

principales, incluyendo la vasculatura y los tejidos perivasculares. Una vez liberada, la noradrenalina, esta modula la transcripción de genes de respuesta inmune a través de estimulación de los receptores beta-adrenérgicos. Esta cascada de señalización regula la transcripción de genes del sistema inmune, promoviendo una respuesta pro-inflamatoria mediante IL1, TNF, e IL6.

El eje hipotalámico-hipofisis-adrenal es segunda vía efectora de la inflamación. En condiciones normales, la activación de este sistema suprime la transcripción de genes pro-inflamatorios y de respuesta inmune antiviral liberación cortisol, una de las sustancias anti-inflamatorios más potentes del cuerpo, a partir de la corteza suprarrenal.¹⁹

Fibromialgia y depresión.

La fibromialgia es una enfermedad que se caracteriza por ser una condición crónica con dolor generalizado, la prevalencia es de un 2.4%, siendo en mujeres 4.2% y en hombres 0.2%. Fisiopatológicamente se asocia la fibromialgia al estrés, un grupo de neuronas no adrenérgicas, en el locus cerúleos se asocia con la función de las vías de control del dolor noradrenérgicos, que a su vez están asociados con las vías descendentes de dolor serotoninérgica. Una reducción en la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal llevaría a una reducción de la función de la amígdala y esto se refleja en una reducción observada del volumen de materia gris en la amígdala de los pacientes con fibromialgia.²⁰

El diagnóstico es difícil y en ocasiones se pierde debido a que los síntomas son generalizados y vagos, a pesar de eso los tres síntomas principales son, dolor, fatiga y problemas al dormir. Si bien se cuentan con los 18 puntos dolorosos para su diagnóstico dados por el colegio americano de reumatología, los laboratorios que se deberían de solicitar son: perfil tiroideo, química sanguínea, hemograma, volumen de sedimentación globular y proteína C reactiva.²¹

La incidencia de fibromialgia y depresión se ha encontrado elevada llegando a una prevalencia que puede ir del 28.6 al 70% en diversos estudios. En un estudio muestran resultados con una prevalencia de síntomas depresivos graves en las mujeres con fibromialgia del 41% y una prevalencia de la depresión de moderada a severa del 71 %. La comprensión de la relación entre la fibromialgia y depresión tiene importantes consecuencias clínicas y científicas. Es importante destacar que el conocimiento de que la fibromialgia y la depresión son síndromes que nos pueden conducir a la comprensión de la categorización de estos dos trastornos en subtipos clínicos, ya que pueden presentar asociaciones específicas entre ellos, basado en la presencia de vías de estrés biológicos compartidos entre la fibromialgia y la depresión puede conducir a un mejor manejo clínico entre estas dos entidades.²²

Inflamación y proteína c reactiva

La proteína C reactiva (PCR) 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*. Es una β -globulina con un peso molecular aproximado de 118000 Daltons, se compone de cinco subunidades globulares cíclicas idénticas y se

clasifica como un miembro de la superfamilia de proteínas pentaxinas. Los niveles de PCR en suero o en plasma podrían elevarse durante la respuesta general, no específica a una infección y en condiciones inflamatorias no infecciosas como artritis reumatoide, enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica.²³

La PCR es inducida como respuesta al daño tisular, infecciones, procesos inflamatorios y neoplasias. Es producida principalmente por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos (bacterianos) o inflamatorios (artritis reumatoide y vasculitis). Su expresión está regulada por citocinas, pro-inflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF- α). En individuos donadores sanos, la concentración media de PCR es de 0.8 mg/L.²⁴ La concentración normal en el suero es de 0 a 5 mg/L; con frecuencia se eleva antes que la velocidad de sedimentación globular y disminuye durante la recuperación del enfermo.²⁵ Aunque las funciones precisas in vivo de la (PCR) durante el estado de inflamación no se conocen, existen evidencias considerables que indican que tiene una función en el reconocimiento y eliminación de patógenos externos, asistiendo a la inmunidad humoral y celular. En individuos normales, las células hepáticas producen (PCR) a niveles constitutivos de menos de 1 mg/dl.²⁶

De 24 a 48 horas después del daño agudo al tejido, la producción aumenta de manera espectacular hasta aproximadamente 1 000 veces el nivel constitutivo. El aumento de concentración en humanos puede durar varios días antes de descender a los valores normales.²⁷ Como siempre se han asociado valores elevados de PCR con cambios patológicos, el ensayo de PCR proporciona información útil para el diagnóstico, terapia y monitorización de condiciones inflamatorias y enfermedades asociadas. Además, la cuantificación de la PCR mediante ensayos de

alta sensibilidad puede añadirse al valor predictivo de otros marcadores utilizados para valorar el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de enfermedades vasculares periféricas.²⁸

La PCR se detecta en suero por reacción con un anticuerpo específico adsorbido sobre un soporte inerte de látex. La PCR se une a los anticuerpos adsorbidos produciendo la aglutinación de las partículas de látex.²⁹

La síntesis de novo de la PCR principia a las 6 horas después de iniciado el estímulo inflamatorio y alcanza su máximo a las 24-72 horas. Su vida media es relativamente corta (19 horas), pero su concentración plasmática es constante bajo cualquier condición y no se modifica con la ingestión de alimentos ni presenta variación circadiana, en contraste con las proteínas de la coagulación y otras de fase aguda. Una vez finalizado el estímulo de IL-6, la PCR regresa a valores normales al cabo de 7 días. Con esto, el índice de producción de la PCR es el único determinante de los niveles circulantes de la proteína, reflejando en forma directa la intensidad de los procesos patológicos que estimularon su síntesis.³⁰

Un elevado índice de masa corporal, el síndrome de resistencia a la insulina y el síndrome metabólico en general se asocian frecuentemente con niveles de PCR mayores a 10 mg/L. Esto se debe al hecho de que los adipocitos son fuente importante para la síntesis de IL-6 y otros factores pro-inflamatorios como derivados del ácido araquidónico. El uso de anticonceptivos orales y sistémicos y la terapia de reemplazo hormonal post-menopáusica, también están

asociados con un incremento significativo de las concentraciones basales de PCR sin ningún signo de daño tisular e inflamación.³¹

La obesidad puede ser vista como un estado inflamatorio, ya que el aumento de peso activa vías inflamatorias, incluyendo el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, jugando un papel importante en la obesidad y la depresión. Así mismo, la obesidad implica riesgos para diabetes mellitus, con el aumento de resistencia a la insulina, que podría inducir alteraciones en el cerebro y aumentar el riesgo de depresión. En un meta-análisis, se incluyeron 58 745 personas, de 15 estudios, en los cuales la obesidad aumentó el riesgo de aparición de la depresión con una OR de 1.55. Esta asociación fue estadísticamente significativa entre los adultos (edades comprendidas entre 20 a 59 años y ≥ 60 años), pero no entre las personas más jóvenes (edad < 20 años). La depresión (síntomas y el trastorno) no fue predictivo del sobrepeso en el tiempo de seguimiento.³² Ciertos marcadores inflamatorios se asociaron positivamente con la depresión, en un meta-análisis, entre ellos la PCR, IL-1 IL-6. Se hizo un ajuste por índice de masa corporal (IMC) obteniéndose asociaciones más pequeñas, aunque significativas. Las relaciones eran incompatibles con respecto a la edad, la medicación y el sexo. La depresión se relacionó con la PCR y la IL-6 en pacientes con enfermedad cardíaca o cáncer.³³

Las células que se encuentran en el tejido adiposo producen una amplia gama de marcadores inflamatorios, incluyendo IL-6, TNF- α , y sTNF-R. Se estima que en sujetos sanos alrededor del 30% de las concentraciones circulantes totales de IL-6 se originan a partir de tejido adiposo. Consecuentemente, los datos de varios estudios transversales de base poblacional indican que la obesidad influye en

los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios, independientemente de la edad y otros factores de confusión potenciales. De hecho, el índice de masa corporal se correlaciona consistentemente con aumentos en los niveles de IL-6 circulante sTNF-R y PCR.³⁴

Existen otros factores que parecen incrementar los niveles de PCR circulante, como la enfermedad periodontal, el tabaco, la fibrilación auricular, el consumo de café y el estrés. Por el contrario, se ha observado una disminución de los niveles séricos de PCR relacionada con la pérdida de peso, la ingesta moderada de alcohol y el ejercicio. Es importante reconocer que la respuesta de la PCR no es específica y puede ser modificada por diversos factores no relacionados con la enfermedad cardiovascular. Se encuentra elevada en enfermedades inflamatorias reumáticas como la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante o bien en enfermedades intestinales como la enfermedad de Crohn. También en procesos inflamatorios o infecciosos.³⁵

Proteína c reactiva y depresión

En un estudio longitudinal, se siguió durante una década a 822 mujeres, en quienes se realizó una entrevista retrospectiva sobre depresión y se obtuvo PCR ultrasensible (PCR us), encontrando un aumento de 44% en el riesgo para el trastorno depresivo mayor por cada aumento de una desviación estándar en la PCR-us. Esta asociación no se explica por diferencias en el peso, estilo de vida, el uso de medicamentos o enfermedades comórbidas.³⁶

En otra investigación se realizaron 6000 entrevistas y muestras en jóvenes de 21 años, encontrando que los niveles de PCR se incrementan en relación con el número de episodios depresivos en el pasado. Del total el 11.4% con antecedente de tener 0 o 1 episodio

depresivo tenían niveles elevados de PCR, y el 42% con antecedente de dos o más episodios depresivos confirmados tuvieron niveles altos de el mismo biomarcador.³⁷

Para estimar las probabilidades de niveles elevados de PCR, se analizaron 6914 hombres y mujeres no institucionalizados (edad, 18-39 años), encontrando que una historia de depresión mayor se asoció con nivel de elevación de la PCR odds ratio 1.64. La asociación fue más fuerte entre las mujeres. Los resultados se ajustaron por edad, índice de masa, raza, colesterol total, triglicéridos, diabetes, presión arterial sistólica, tabaquismo, consumo de alcohol, uso de estrógenos en las mujeres, uso de aspirina e ibuprofeno, y el estado de salud auto-reportada. En los hombres, los niveles de PCR fueron mayores entre los hombres que tenían un episodio depresivo en el último año OR 3.0 o episodios recurrentes OR 3.5.³⁸

Así mismo se han estudiado poblaciones genéticamente homogéneas, como el norte de Finlandia. Realizado en personas nacidas en 1966, en un estudio de cohorte, con seguimiento hasta los 31 años, cuando, en un corte transversal se realizaron pruebas de PCR en 5269 individuos, además de aplicar cuestionarios sobre depresión. Después de ajustar los factores de confusión, y un análisis de regresión logística, se encontró que en varones, los niveles de PCR arriba de 1.0 mg/L, aumentan la probabilidad para un episodio depresivo 1.7 veces y episodios recurrentes 3.1 veces. Con niveles por arriba de 3.0 mg/L aumenta la probabilidad de depresión recurrente hasta 4.1 veces. En los sujetos femeninos, no se encontraron asociaciones significativamente estadísticas. El punto fuerte del estudio es que se basaron en una población genéticamente homogénea, ya que los niveles de PCR se sabe que difieren significativamente entre las razas, la

población fue relativamente joven, por lo que las enfermedades físicas clínicas y subclínicas concomitantes, así como el uso de medicamentos que sesgaran el estudio, fueron relativamente raras.³⁹

Se tomó una muestra aleatoria de 6.126 hombres y mujeres de 45 a 69 años en la República Checa. Se evaluaron síntomas depresivos y PCR, encontrando una puntuación elevada de síntomas relacionados de manera lineal, con los niveles de PCR. Controlando los posibles factores de confusión, los sujetos con síntomas de depresión, con puntuación de 16 puntos tuvieron concentraciones de PCR 0,43 mg/L más altas que los que no tenían síntomas. La asociación se mantuvo significativa cuando la muestra del estudio se limitó a los sujetos sanos.⁴⁰

Pese a las pruebas anteriores quedan preguntas en cuanto a la solidez estadística de la asociación entre la depresión y la PCR, ya que existen muchas variables de confusión, siendo difícil extraer una muestra de pacientes libre de enfermedades o condiciones tan comunes como la obesidad, que elevan la PCR.

Depresión con síntomas somáticos y proteína c reactiva.

Aunque en los criterios diagnósticos de depresión destacan las esferas emocional y los síntomas vegetativos, la depresión también se asocia con síntomas físicos dolorosos tales como dolor de cabeza, dolor de espalda, dolor de estómago, dolor de articulaciones y dolor muscular. La depresión y el dolor comparten una vía neuroquímica común, ambos influenciados por la serotonina y la norepinefrina. Para lograr la remisión del trastorno depresivo se deben de tomar en cuenta estos síntomas físicos y somáticos, ya que la tasa de recaída es 3 veces mayor en las personas que tienen alguno de estos síntomas como residuales.⁴¹

Sin embargo los síntomas somáticos muchas veces no son explorados en su totalidad. Utilizando datos de la Organización Mundial de la Salud, en un estudio de los problemas psicológicos en el primer nivel de atención, se realizó una encuesta sobre síntomas somáticos y depresión. Se detectaron 1,146 casos de depresión, y en el 69% de estos sólo se reportaron síntomas somáticos, mucho mayor a los datos esperados.⁴²

Una explicación de las inconsistencias en la depresión y el enlace de la inflamación podría ser que la mayoría de los estudios informan sobre la depresión como un todo, mientras que podría ser más adecuado prestar atención a características específicas de la depresión, y estudiar su relación con la inflamación. En una investigación en 6005 finlandeses, de 30 años de edad, encontró una asociación entre el aumento de la PCR y síntomas depresivos, únicamente en los hombres y especialmente los que tenían síntomas somáticos, esto se evaluó con el inventario de depresión de Beck, el cual incluye únicamente al insomnio y la fatiga como síntomas somáticos. El artículo concluye que quizá el estrógeno pueda proteger a las mujeres de los procesos inflamatorios durante los episodios depresivos, ya que se ha observado que la terapia de reemplazo hormonal ha tenido efectos positivos a largo plazo en el estado de ánimo de las mujeres menopáusicas. Sin embargo se ha demostrado que la depresión puede estar asociada con alteraciones en la inmunidad y una mayor susceptibilidad a la enfermedad, o incluso que la depresión promueva procesos inflamatorios, por lo que no se tiene con certeza la relación de los niveles elevados de PCR como marcador de depresión, o la depresión como predictor de aumento de la PCR.⁴³

Además de esto la depresión y la ansiedad se han encontrado asociadas con diversas condiciones somáticas, incluyendo la enfermedad cardiaca, diabetes y obesidad. La inflamación de bajo grado se ha propuesto como unos de los enlaces fisiológicos entre la depresión y la ansiedad y síntomas somáticos. Sin embargo también pueden ser efectos del estilo de vida, como el tabaquismo, la actividad física, consumo de alcohol y el sobrepeso. Se evaluaron los datos de referencia de 2.861 participantes del Estudio de Depresión y Ansiedad en Holanda, aplicándose el inventario de la sintomatología depresiva y el de Beck, y se tomaron muestras de sangre basales para PCR, interleucina 6 y Factor de necrosis tumoral alfa TNF-a. Se encontró que los síntomas depresivos se asociaron con mayores niveles de PCR, IL-6 y TNF-a. Esta asociación fue impulsada principalmente por síntomas somáticos (Hipersomnia, despertar temprano, disminución o aumento de apetito o peso, nivel de energía, pesadez, lentitud psicomotora e inquietud). Sin embargo el estilo de vida, y sobre todo el IMC, explican una parte significativa de la asociación entre síntomas depresivos y la inflamación.⁴⁴

La poca importancia que se le da a los síntomas somáticos en las investigaciones se debe principalmente a la composición de las escalas de evaluación. Aunque la escala de Hamilton tiene 17 ítems, sólo ocho de ellos relacionados con los síntomas somáticos, de estos seis corresponden a síntomas vegetativos, incluyendo insomnio, pérdida de apetito, pérdida de peso, y la disminución de la libido. Otros síntomas somáticos como, fatiga, opresión en el pecho, palpitaciones, dolor de cabeza, dolor muscular, y otros tipos de dolor se codifican por sólo dos artículos, representando con ello sólo un 11,5% del total de la escala. Debido a esto se desarrolló una escala que permitiera evaluar de manera completa los síntomas somáticos, con la ayuda de la

escala de Hamilton, y el Hopkins Symptom Checklist. Se obtuvieron un total de 22 ítems, 12 relacionados con la depresión y 10 elementos somáticos, 5 de los cuales forman una sub-escala de dolor.⁴⁵

MÉTODO

JUSTIFICACIÓN

Se ha estimado que el 9.2% de la población en México ha tenido un trastorno depresivo en la vida y la tasa de prevalencia anual de depresión es de 4.8%.⁴⁶ La prevalencia de la depresión y las consecuencias en la vida de las personas es importante, siendo indispensable la identificación temprana de la enfermedad, lo cual puede lograrse con la ayuda de biomarcadores, entre los más estudiados es la Proteína C Reactiva (PCR), para poder iniciar un tratamiento oportuno.⁴⁷

En la literatura existen inconsistencias de asociación entre la depresión y los biomarcadores, ya que se informa sólo sobre la depresión como un todo, sin discriminar las particularidades de los casos. Sobre todo se da importancia a las esferas emocional y los síntomas vegetativos, y se olvidan de los síntomas somáticos,⁴⁸ a pesar de que estos se conectan de una manera más directa con las vías de inflamación.⁴⁹

A pesar de la importancia de los síntomas somáticos en el desarrollo y remisión de la depresión, no se encontraron estudios que exploraran de manera exhaustiva la relación de síntomas depresivos y los niveles de algún marcador específico. Por eso es indispensable abordar de manera profunda los síntomas somáticos, con la escala de depresión y síntomas somáticos (DSSS por sus siglas en inglés),⁵⁰ y su

relación con niveles de PCR. Al encontrar esta asociación entre los síntomas somáticos y los niveles de PCR, se podría utilizar éste último como un biomarcador auxiliar en el diagnóstico o marcadores de riesgo , además se podría abrir una ventana terapéutica para tratar a la depresión con síntomas somáticos, como parte de una enfermedad inflamatoria sistémica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la literatura existen inconsistencias de asociación entre 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, sobre todo en los hombres, 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-us en hombres con depresión del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez durante los meses de diciembre de 2015 a mayo de 2016, en comparación con hombres con depresión sin síntomas somáticos.

Para esto se formarán un grupo de hombres sin depresión, y un grupo de hombres con depresión, para comparar sus niveles de PCR-us, y probar si el biomarcador es específico. Todos se obtendrán en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez durante los meses de diciembre de 2015 a mayo de 2016.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Existe asociación entre la depresión con síntomas somáticos en hombres y el incremento de los niveles de proteína C reactiva ultrasensible, cuando se comparan con hombres sin depresión?

OBJETIVO GENERAL

Comparar los niveles de PCR ultrasensible en pacientes hombres que cursan con depresión y síntomas somáticos (Grupo I) con respecto a aquellos pacientes sin depresión (Grupo control).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Correlacionar los niveles de PCR ultrasensible de hombres que cursan con depresión, utilizando los síntomas somáticos como covariable.

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

HIPÓTESIS

Hipótesis1: El grupo de depresión con síntomas somáticos tendrá niveles de PCR ultrasensible mayores, que el grupo sin depresión.

Hipótesis nula1: Los niveles de PCR ultrasensible del grupo de depresión con síntomas somáticos será igual a los del grupo sin depresión.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Escala de medición	Tipo de Variable
Edad	Edad cronológica en años.	Cuantitativa	Antecedente
Depresión mayor	Trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración.	Escala de Hamilton. 17 ítems puntuación 0 a 52. ⁵¹ No deprimido: 0-7 Depresión menor: 8-13 Depresión moderada: 14-18 Depresión severa: 19-22 Depresión muy severa: >23	Independiente
Depresión con síntomas somáticos	Aparición de síntomas que integren un episodio depresivo en conjunción con síntomas somáticos como dolor de cabeza, opresión en el pecho, tensión muscular, dolor de espalda, mareo, dolor de pecho, dolor en el cuello u hombro, falta de aliento o dificultad para respirar, dolor en más de la mitad de los músculos del cuerpo y palpitaciones o aumento del ritmo cardiaco.	ESCALA DSSS 22 ítems 10 ítems sobre síntomas somáticos. 5 ítems de dolor Puntuación de 0 a 66 Síntomas somáticos de 0 a 30.	Independiente
Niveles sanguíneos de PCR	Toma de muestra de sangre, valores normales 1 mg/l	Cuantitativa continua	Dependiente
Uso de alcohol	Consumo de menos de cuatro copas para mujer o cinco para hombre, por ocasión, menos de tres veces por semana. Sin tolerancia o abstinencia a alcohol.	Si/no	Dependiente
Hipertrigliceridemia	Valores de triglicéridos mayores a 150 mg/dl	Si/no DX	Dependiente
Hipercolesterolemia	Valores de colesterol mayores a 200 mg/dl	Si/no DX	Dependiente
Diabetes tipo 2	Concentraciones elevadas de glucosa en la sangre, en ayuno mayores a 126 mg/dl, de manera persistente o crónica.	Si/no DX	Dependiente
Hipertensión	Niveles de presión mayores a 140/90 mmHg	Si/no DX	Dependiente
Tabaquismo leve o moderado	Consumo diario de entre 1 y 15 cigarrillos al día	Leve: menos de 5 Moderado: de 6 a 15. ⁵²	Dependiente
Consumo de café	Consumo de una taza o más de café al día	Si/no	Dependiente
Ejercicio extenuante	Realizar ejercicio que ocasione un aumento del 80% de la frecuencia cardiaca máxima.	Si/no	Dependiente
Sobrepeso	IMC igual o superior a 25 y menor a 30.	Si/no	Dependiente

MUESTRA Y MUESTREO

Se obtuvo una muestra a conveniencia constituida por hombres que acudieron a los servicios de urgencias, pre-consulta y consulta externa, durante los meses de diciembre de 2015 a mayo de 2016, en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez. Quedaron divididos de

la siguiente manera: Grupo I: Hombres que cursen con depresión. Grupo control: Hombres que no estén cursando con depresión.

Criterios de inclusión Grupo 1

- Hombres con edades entre 18 y 40 años.
- Participantes que firmen el consentimiento informado
- Participantes que puntúen mayor a 8 en escala de Hamilton para depresión
- Participantes sin tratamiento previo para depresión

Criterios de exclusión Grupo 1

- Participantes con riesgo suicida
- Participantes con síntomas psicóticos
- Participantes con artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, infecciones agudas, incluyendo infecciones o lesiones bucales u otra enfermedad auto-inmune.
- Participantes con fibromialgia.
- Participantes con obesidad
- Participantes con abuso de sustancias
- Participantes con abuso o dependencia de alcohol
- Participantes con tabaquismo severo.

Criterios de inclusión Grupo control

- Hombres con edades entre 18 y 40 años.
- Participantes que firmen el consentimiento informado
- Participantes que puntúen menor a 8 en escala de Hamilton para depresión

- Participantes sin antecedentes de cuadros depresivos

Criterios de exclusión Grupo control

- Participantes con artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, infecciones agudas, incluyendo infecciones o lesiones bucales u otra enfermedad auto-inmune.
- Participantes con fibromialgia.
- Participantes con obesidad
- Participantes con abuso de sustancias
- Participantes con abuso o dependencia de alcohol
- Participantes con tabaquismo severo.

Criterios de eliminación para todos los grupos

- No acudir a la toma de muestra sanguínea
- Participantes que no cooperen a la entrevista

TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo, transversal, analítico y comparativo.

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

Escala de depresión y síntomas somáticos. (DSSS) ANEXO 1

Debido a que no existe una escala que sume la importancia de los síntomas somáticos, en el diagnóstico de depresión se validó una escala específica. Se tomaron 102 pacientes con trastorno depresivo para el estudio. Se hizo una selección preliminar, con 44 artículos,

incluyendo 16 de depresión y 28 elementos somáticos, siete de estos relacionados con el dolor.

Los ítems para la subescala de depresión fueron tomados del DSM-IV, la escala de Hamilton para depresión, y la escala de Montgomery-Asberg. Los elementos de la subescala somática se tomaron de la escala de Hamilton, la lista de síntomas de Hopkins y de estudios anteriores.

Además se consideraron varios principios: (I) Que los elementos somáticos puedan reflejar la gravedad de la depresión, predecir su aparición, o que tenga un impacto significativo en la práctica clínica. (II) Que los síntomas somáticos fueran comunes en el presente estudio y estudios previos para depresión; y (III) Que los síntomas somáticos sean validados por el alfa de Cronbach.

Al final la escala se compuso de 22 ítems, con dos grandes subescalas, la subescala de depresión y la subescala somática, la cual incluye dolor de cabeza, opresión en el pecho, tensión muscular, dolor de espalda, mareo, dolor de pecho, dolor en el cuello u hombro, falta de aliento o dificultad para respirar, dolor en más de la mitad de los músculos del cuerpo y palpitaciones o aumento del ritmo cardiaco. 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 0,92.⁵³

Esta escala no ha sido validada en población mexicana, sin embargo se tomaron los ítems para su conformación del DSM-IV, la

escala de Hamilton para depresión, y la escala de Montgomery-Asberg, instrumentos con validación.

Escala de Hamilton para la depresión. (HAM-D) ANEXO 2

La escala de Hamilton para la depresión (HAM-D), es una escala heteroaplicada, diseñada para medir la intensidad o gravedad de la depresión, siendo una de las más empleadas para monitorizar la evolución de los síntomas en la práctica clínica y en la investigación. La versión original está formada por 21 ítems y fue publicada en 1960.

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. Los ítems incluyen ánimo depresivo, sentimientos de culpa, suicidio, insomnio precoz, medio y tardío, trabajo y actividades, inhibición, agitación, ansiedad psíquica y ansiedad somática, síntomas somáticos gastrointestinales, síntomas somáticos generales, síntomas sexuales (disfunción sexual y alteraciones de la menstruación), hipocondría, pérdida de peso y capacidad de entendimiento. Los ítems adicionales en la versión de 21 son variación diurna, despersonalización y desrealización, síntomas paranoides y síntomas obsesivos y compulsivos.⁵⁴

Esta escala es de difícil administración a enfermos físicos por el excesivo peso de los síntomas de ansiedad y síntomas somáticos. Proporciona una puntuación global de gravedad del cuadro depresivo y una puntuación en 3 factores o índices: melancolía, ansiedad y sueño. Las puntuaciones en cada uno de los índices se obtienen sumando las

puntuaciones de los ítems que los constituyen: melancolía (ítems 1, 2, 7, 8, 10 y 13); ansiedad (ítems 9-11) y sueño (ítems 4-6). No existen puntos de corte definidos para las puntuaciones en estos índices. 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.⁵⁵

Escalas de fibromialgia. ANEXO 3

Para diagnosticar fibromialgia se deben de cumplir las tres condiciones siguientes:

- 1) Índice de dolor generalizado ≥ 7 y puntuación de escala de gravedad de síntomas (SS) ≥ 5 o Índice de dolor generalizado de 3 a 6 y puntuación de escala SS ≥ 9 .
- 2) Los síntomas han estado presentes a un nivel similar durante al menos 3 meses.
- 3) El paciente no tiene una patología que pueda explicar el dolor.

En el índice de dolor generalizado se debe de anotar la cantidad de aéreas que el paciente ha tenido dolor durante la última semana, la puntuación estará entre 0 a 19. La escala SS evalúa fatiga, despertar nocturno y síntomas cognitivo, para cada uno de los 3 síntomas antes mencionados se debe de indicar el nivel de gravedad durante la semana pasada dividido en: Sin problemas, con problemas leves, problemas moderados y problemas graves. La puntuación final se encuentra entre 0 a 12.⁵⁶

ESCALA MINI

La MINI es una entrevista breve y altamente estructurada de los principales trastornos psiquiátricos del eje 1 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.⁵⁷

PCR Ultrasensible

Principio del análisis

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.

Recogida de la muestra

Se uso una ultracentrífuga para aclarar las muestras lipémicas. Las muestras hemolizadas podrían indicar una mala manipulación de la muestra antes de ser recibida por el laboratorio; en este caso, los resultados deben interpretarse con precaución. La centrifugacion de las muestras de suero antes de que se forme el coagulo puede ocasionar la presencia de fibrina. Para evitar resultados erroneos debidos a la presencia de fibrina, asegurarse que se ha formado el coagulo completamente antes de centrifugar las muestras. Volumen requerido: 10

µl de la muestra de paciente prediluida: suero o plasma (heparinizado o con EDTA). (El recipiente de la muestra debe contener, como mínimo, 100 µl más que el volumen total requerido.) Conservación: 3 días a 2-8°C, o 2 meses a -20°C. Dilución de la muestra del paciente: Las muestras deben prediluirse, a una proporción de 1 por 101, en el diluyente para muestras de PCR (LCRZ4), es decir: añadiendo 10 µl de muestra a 1 000 µl de diluyente.⁵⁸

Valores esperados

Un estudio realizado con 100 voluntarios de laboratorio aparentemente sanos arrojó una mediana de 0,14 mg/dl y un percentil 97,5th de 1,1 mg/dl. Estos límites han de considerarse sólo como una guía. Cada laboratorio deberá establecer sus propios intervalos de referencia.⁵⁹

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, descartando a aquellos con infecciones o lesiones bucales y 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 aplicó 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.

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 de diferencias de medias con las pruebas t de student.

COSTOS Y MATERIALES

El costo de los reactivos para la toma de PCR-us estuvo a cargo de la Asociación de Salud Mental Fray Bernardino Álvarez. Se procesaron los resultados en el laboratorio del hospital Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, se otorgó el exento de pago a todos los participantes. El resto de costos de papelería fue cubierto por el realizador de la tesis.

CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

1. Durante la realización de este estudio se tomaron en cuenta los principios de la bioética como:

- **Beneficencia:** Ante todo, se busca brindar beneficio al paciente, mediante el apoyo al diagnóstico , mejor tratamiento y un mejor abordaje terapéutico.
- **No maleficencia:** Ningún participante fue perjudicado de forma alguna, se respetaron sus derechos fundamentales.

- Autonomía: El participante tuvo la decisión total acerca de si participaba o no en el estudio, pudiendo abandonarlo en el momento que deseara.
- Justicia: Todos los participantes que cumplieron con criterios de selección pudieron participar en el estudio si así lo desearon.

2. Se sometió a comité de ética del hospital psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez".

3. La información fue 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 para la Salud. Entrando el estudio en la categoría de investigación con riesgo mínimo según esta ley.

4. Se otorgó una descripción completa del estudio a los posibles participantes, con un consentimiento informado escrito donde se explicó en que consistió la toma de laboratorios, y con que fines se realizó el estudio.

5. El manejo de información se realizó acorde a lo dispuesto en la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico. Se mantuvo en el anonimato el nombre de los pacientes a quienes pertenecen los expedientes incluidos en el estudio.

6. La información se manejó con confidencialidad, para el uso exclusivo del desarrollo del estudio.

7. No se gratificó monetariamente ni se les cobró a los pacientes que participen en el estudio.

8. Los resultados obtenidos se informaron a los Psiquiatras del hospital y se intenta realizar su publicación para difusión y uso de los resultados a favor del bienestar de los pacientes.

9. No existió conflicto de intereses en el desarrollo del protocolo. Los gastos de material derivados del estudio fueron absorbidos por el investigador, la institución y asociaciones invitadas a colaborar.

10. La duración del estudio fue aproximadamente de una hora. (Toma de muestra y entrevista)

11. La información recolectada fue registrada en base de datos, de manera confidencia.

12. Los pacientes podrán beneficiarse de recibir atención dentro del hospital, podrían recibir un mejor tratamiento y pronóstico, sin embargo no existe beneficio inmediato; se considera aportación a la ciencia médica.

13. En cuanto al riesgo de la investigación de acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, este estudio se considera como:

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre

los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 Ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación.

RESULTADOS

En el estudio se incluyó a 67 hombres, 32 casos y 35 controles, la edad promedio de estos fue de 27.6 ±6.7 años.

El 92.5% de los estudiados contaba con alguna ocupación, siendo mayormente empleados y estudiantes. El promedio de escolaridad fue de 17 años, con un mínimo de 9 y un máximo de 25 años.

En cuanto a las variables que pueden modificar los niveles de PCR-us, el índice de masa corporal fue de 25.1 en el grupo control y de 24.6 en el grupo de casos, sin diferencia entre los grupos.

Del grupo control 57% (n=20) tomaban café, de 1 a 3 tazas por semana, y del grupo de casos 37% (n =12), tomaba de una a tres tazas a la semana, y un caso tomando 6 tazas a la semana.

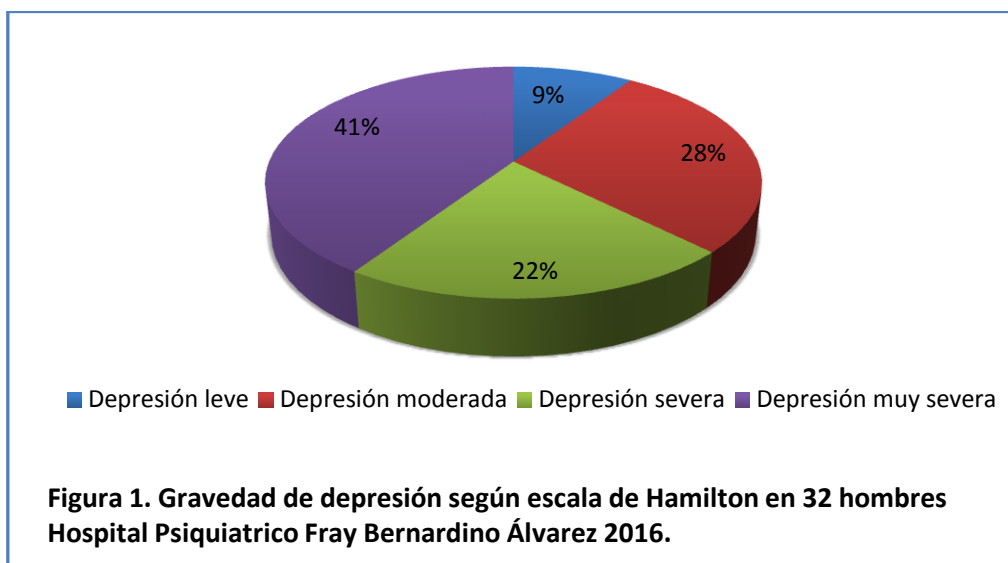
El ejercicio era realizado en el grupo de control en un 42% (n=15), y 34% del grupo de casos (n= 11). El consumo de cigarro estuvo presente en 29.8% de la muestra (n=20), 13 de ellos en el grupo de casos, con un promedio de 1 a 5 cigarros en día, y únicamente un caso fumaban en promedio 10 cigarros al día.

El consumo de alcohol fue alto entre los participantes, presente en un 59.7% de los participantes, sin embargo en promedio fueron 1.6 copas por semana, ningún paciente cumplió criterios de consumo perjudicial o dependencia a alcohol. No hubo consumo de otras sustancias psicoactivas en ninguno de los participantes.

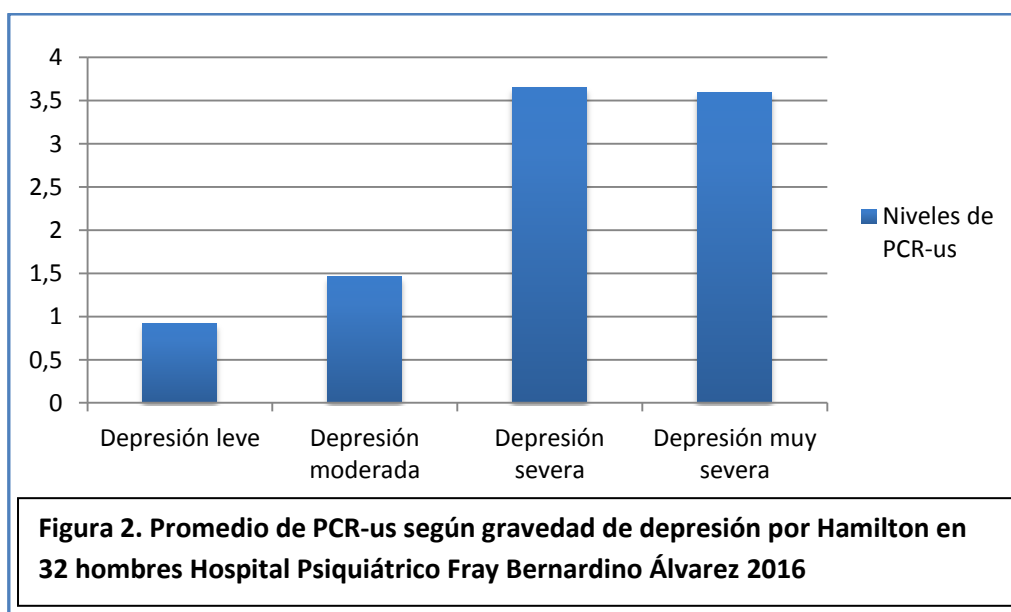
Los 32 controles contaban con criterios para episodio depresivo, 37.5% (n=12) para trastorno depresivo recurrente. Más del 40% de los pacientes cumplían criterios para otro diagnóstico, los más comunes fueron trastorno de ansiedad generalizada y distimia. Los participantes negaron el padecer alguna otra enfermedad o consumir alguno medicamento de manera frecuente.

En la escala de Hamilton un promedio de 21.4 (DE=6.3) puntos, la cual subdivide en gravedad de la depresión de la siguiente manera:

Depresión leve 9.3% (n=3), depresión moderada 28.1% (n=9), depresión severa 21.8% (n=7) y depresión muy severa 40.6% (n=13). (Figura 1).

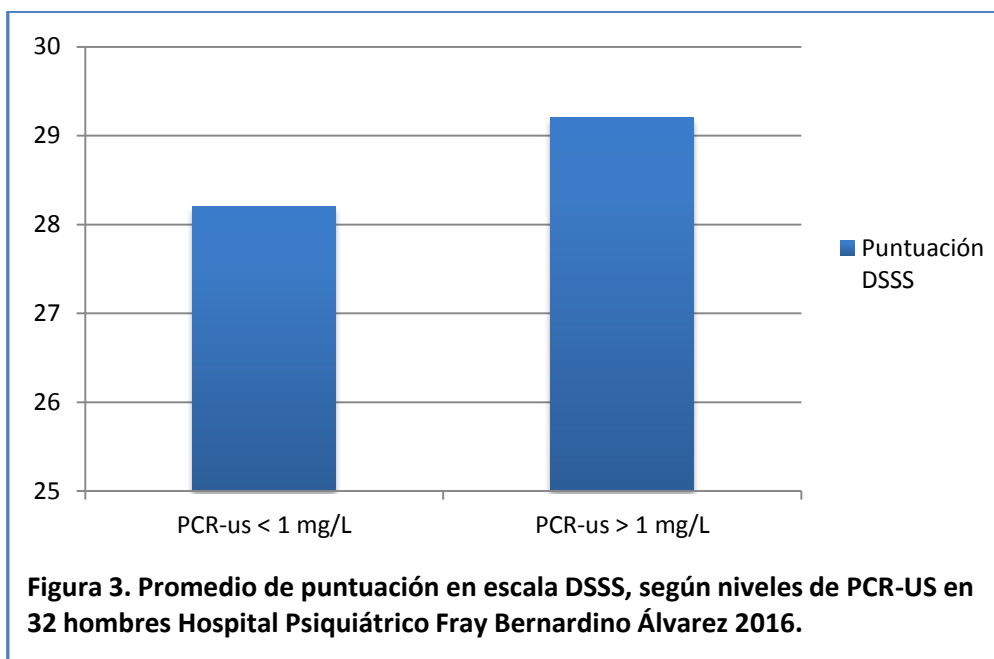


Los promedios de PCR-us de acuerdo a la gravedad de depresión por Hamilton fueron 0.92 mg/L, 1.46 mg/L, 3.65 mg/L y 3.6 mg/L para la depresión leve, moderada, severa y muy severa respectivamente. (Figura 2).



El biomarcador estudiado, Proteína C Reactiva ultrasensible se comportó de la siguiente manera: En el grupo control 2.49 mg/L y de 2.75 mg/L para el grupo de casos. De los 32 pacientes con depresión el 46.8 % (n=15) tuvo una PCR-us menor a 1mg/L, considerada normal, y 53.% (n=17) cifras mayores a 1 mg/L. Nueve pacientes (28%) tuvo una PCR-us mayor a 3 mg/L. Del grupo control 46.8% (n=15) tuvo una PCR-us menor a 1 mg/L y 31.25% cifras de PCR-us mayores a 3 mg/L.

El grupo de casos tuvo un promedio de 28.8 (DE=11.5) puntos en la escala de depresión y síntomas somáticos. Los 15 pacientes que obtuvieron una cifra menor a 1 mg/L de PCR tuvieron un promedio de 28.2 puntos en la escala DSSS y los que tuvieron mayor a 1 mg/L un promedio de 29.2 puntos. (Figura 3).



ANALISIS ESTADISTICO:

Mediante la prueba t de student, se analizó la diferencia de medias de IMC entre el grupo de caso y controles, sin mostrar diferencia entre los grupos. (Cuadro 1).

Cuadro 1. Diferencia de medias de IMC en 67 hombres Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez 2016.		
	<i>Controles</i>	<i>Casos</i>
Media	25,1	24,65
Varianza	6,51529412	7,931612903
Observaciones	35	32
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	63	
Estadístico t	0,68306269	
P(T<=t) una cola	0,24853578	
Valor crítico de t (una cola)	1,66940222	
P(T<=t) dos colas	0,49707157	
Valor crítico de t (dos colas)	1,99834052	
*Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales		

Así mismo se analizó la diferencia de medias entre los niveles de PCR-us entre el grupo caso y controles, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas. (Cuadro 2).

Cuadro 2. Diferencias de medias de PCR-us en 67 hombres Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez 2016.		
	<i>Controles</i>	<i>Casos</i>
Media	2,496085714	2,7565
Varianza	12,48148508	12,33004284
Observaciones	35	32
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	65	
Estadístico t	-	
	0,302331927	
P(T<=t) una cola	0,381682187	
Valor crítico de t (una cola)	1,668635976	
P(T<=t) dos colas	0,763364373	
Valor crítico de t (dos colas)	1,997137887	
*Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales.		

DISCUSION.

El principal objetivo del estudio fue el identificar si existe una diferencia significativa entre dos grupos de hombres, unos diagnosticados con depresión y otros sin depresión, respecto de los niveles de PCR-us. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Cabe resaltar que más del 50% de los participantes de ambos grupos obtuvieron niveles de PCR-us mayor a 1 mg/dL, lo que se considera anormal. Además 28% del grupo control y 31% del grupo de casos presentaron una PCR-us mayor a 3 mg/L. Estas cifras son mayores a las esperadas, en el grupo control, ya que en individuos donadores sanos, la concentración media de PCR es de 0.8 mg/L,⁶⁰ y en individuos normales, las células hepáticas producen PCR a niveles constitutivos de menos de 1 mg/dl.⁶¹

A pesar del control estricto de los criterios de inclusión en el estudio, factores que pudieron intervenir en la cifra elevada de PCR-us en el grupo control pueden ser el consumo de alcohol, tabaco y ejercicio, así como infecciones en estados prodrómicos, hay que recordar que de 24 a 48 horas después del daño agudo al tejido, la producción aumenta de manera espectacular hasta aproximadamente 1 000 veces el nivel constitutivo.⁶²

Un estudio similar del 2011, tomo muestras de PCR-us a 508 individuos sanos, sin diagnóstico psiquiátrico establecido, con una edad media de 48,5 años; el 49% mujeres, cada tres meses por un año. Se les realizó un tamizaje con el Inventario de Depresión de Beck encontrando una mayor puntuación media en la escala relacionada

niveles más altos de PCR-us entre las mujeres. Entre los hombres el índice de masa corporal pareció ser un mediador parcial de esta relación.⁶³ En nuestro estudio se logró eliminar esta variable, ya que ambos grupos presentaron índices de IMC similares, sin mostrar diferencia entre los grupos. Es importante recordar que un elevado índice de masa corporal, el síndrome de resistencia a la insulina y el síndrome metabólico en general se asocian frecuentemente con niveles de PCR mayores a 10 mg/L.⁶⁴

En Colombia se tomaron muestras 159 personas, para un estudio transversal, entre empleados de una escuela de medicina, para correlacionar PCR con síntomas depresivos. El 55.4% de la muestra fueron hombres, con media de edad 40.8 años. En este estudio se encontró niveles altos de PCR con edad mayor a 48 años, o tener alteraciones inflamatorias en la cavidad, oral, sin embargo no se detectó que los niveles de citocinas estuviesen asociados con la presencia de síntomas depresivos.⁶⁵ En nuestro estudio la edad promedio fue de 27.6 años, ningún paciente mayor de 48 años, y ninguno reportó o se identificaron lesiones o infecciones bucales.

Una revisión sistemática y meta análisis investigaron la relación de PCR e IL-5 y síntomas depresivos. Se identificaron 8 artículos (14,832 participantes) para PCR, donde se encontró una pequeña pero significativa asociación entre los niveles elevados y síntomas depresivos, una vez ajustados edad y otros factores de riesgo asociados a depresión.⁶⁶ En la actual investigación, el grupo de pacientes con depresión mostró un mayor nivel de PCR-us, cuando la gravedad era mayor, evaluada con la escala de Hamilton, pasando de un nivel de 0.9 y 1.4 mg/L en depresión leve y moderada, a 3.6 en

depresión severa y muy severa. No sucede lo mismo con la escala de DSSS, en la cual no existe diferencias entre los niveles de PCR-us y la puntuación de la misma. Esto es relevante, hace pensar que la relación de la inflamación no se deba directamente con síntomas somáticos, como lo demuestra un estudio en 15 071 participantes con depresión, en el cual obtuvieron la asociación de PCR alta con síntomas específicos. La mayor relación se vio con síntomas asociado a problemas del sueño, cansancio o falta de energía y cambios en el apetito, es una evolutiva perspectiva, tales síntomas tienen el efecto beneficioso de preservar los recursos energéticos para su uso en la lucha contra la infección y la promoción de los procesos de curación.⁶⁷

Otro estudio en el 2014, con 241 adultos hombres y mujeres, con depresión mayor, se le asignó al azar escitalopram o nortriptilina. Después de 12 semanas de seguimiento, se midió la respuesta con la escala de depresión de Montgomery Asberg. Los pacientes con bajos niveles de PCR (menor 1 mg / L) tenían una respuesta de 3 puntos mejor con escitalopram que con nortriptilina. Para los pacientes con mayores niveles mejoraban en 3 puntos más con nortriptilina que con escitalopram. De esta manera un biomarcador de sangre de fácil acceso mejora en los resultados y ayuda a personalizar el tratamiento de elección.⁶⁸ Lo que hace reflexionar acerca del tratamiento que se les puede dar a los pacientes, dependiendo del grado de inflamación que presentan, siendo la PCR-us un marcador de fácil obtención y de un costo económico asequible para la mayoría de la población que acude al hospital, justificando su realización de manera regular, para una identificación temprana y mejorar la respuesta al tratamiento.

CONCLUSION

Lo último identificado en el estudio de estos temas es que la inflamación no es para todos. Ningún trastorno psiquiátrico en sí mismo es una enfermedad inflamatoria, lo difícil es identificar a los subgrupos de pacientes que presentan inflamación, ya que aún no existe un consenso acerca de qué enfermedades, gravedad de las mismas o qué manifestaciones clínicas nos pueden dar datos clave para reconocer la inflamación, parece aún muy útil y primordial la realización de estudios de laboratorio de sencillo alcance y bajo costo.

En caso de realizar ensayos de tratamiento con agentes de anti-inflamatorios, pero sobre todo en la parte clínica, antes de usar cualquier nuevo agente antiinflamatorio, primero se deben preseleccionar a pacientes con un aumento de inflamación.

Sin embargo por encima de todo, esta no hacer daño. Aunque el uso de anti-inflamatorios puede parecer algo lógico, aún no conocemos todos los cambios que realizan los medicamentos en el cuerpo humano, y como afectan de manera directa o indirecta el funcionamiento de otros sistemas. En estudios en modelos animales se ha demostrado la importancia de las citocinas inflamatorias para el aprendizaje y la memoria, así como para la neuro-génesis.⁶⁹

Debido a que la enfermedad mental es multidimensional, y multi-causal, se deben seguir estudiando a profundidad los factores protectores y predisponentes. Otros datos sugieren que la respuesta a los antidepresivos puede ser en parte dependiente de la inducción de citocinas inflamatorias. Por lo tanto, el uso indiscriminado de tratamientos anti-inflamatorios para pacientes psiquiátricos sin

inflamación no está recomendado, puede reducir la probabilidad de detectar una respuesta y podrían potencialmente conducir a la exacerbación de la enfermedad. En este estudio más de la mitad de los pacientes presentó un estado pro-inflamatorio, a pesar de no tener relación con síntomas somáticos, lo que nos hace pensar en un subtipo inflamatorio de la depresión.

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:

Síntoma	Ausente	Leve	Moderado	Severo
Opresión en el pecho				
Insomnio				
Tensión muscular				
Mareo				
Pérdida de interés en el sexo				
Falta de aliento o dificultad para respirar				
Palpitaciones o aumento del ritmo cardíaco				
Fatiga o pérdida de energía				
Pérdida o disminución del apetito				
Pérdida de interés en las actividades diarias o de ocio				
Estado de ánimo depresivo o con llanto fácil				
Sentimientos de autorreproche o culpa				
Estado de ánimo irritable				
Incapacidad de sentirse feliz o la capacidad para sentirse feliz disminuyó				
Ansiedad o nerviosismo				
Incapacidad para concentrarse				
Pensamientos de muerte o ideas suicidas				

ANEXO 2: ESCALA DE HAMILTON

A continuación se expresan varias respuestas posibles a cada uno de los 17 apartados. Marque con una x la casilla que mejor refleje su situación.

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 morirse	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	1
- Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales	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

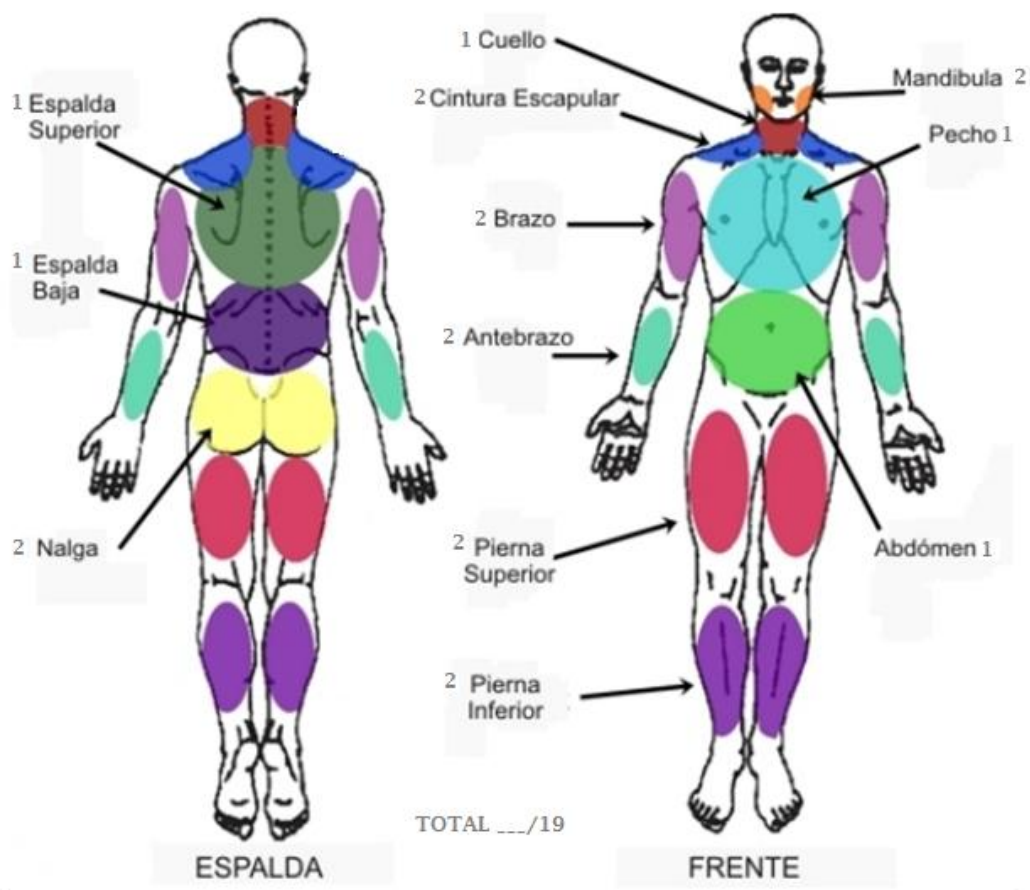
Folio: _____ Nombre _____ Edad _____
 Sexo M F
 Teléfono: _____
 Ocupación: _____ Escolaridad en años: _____
 Talla: _____ Peso _____ IMC _____ TA _____ FC _____ FR _____

Personales no patológicos de importancia:
 Consumo de café _____ Tazas al día
 Realiza ejercicio SI NO Frecuencia _____
 Tabaquismo _____ Cigarros al día
 Alcoholismo _____ Copas en una sola ocasión _____ Copas por semana
 Medicamentos _____

Antecedentes de Enfermedades			
Diabetes Mellitus	SI	NO	
Hipertensión	SI	NO	
Infección dental	SI	NO	
Enfermedad cardiaca	SI	NO	
Artritis reumatoide	SI	NO	
Fibromialgia	SI	NO	
Enfermedad inflamatoria intestinal		SI	NO
Lupus	SI	NO	
Hiper/Hipotiroidismo	SI	NO	
Cáncer	SI	NO	
Hepatitis	SI	NO	
Enfermedades del hígado	SI	NO	

Otras _____

ANEXO 4. DIAGNOSTICO DE FIBROMIALGIA.



INDICE 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

TOTAL ___/9

INDICE 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

ANEXO 5. CRONOGRAMA

MES 2014-2015	ENERO-MAYO 2015	AGOSTO 2015	OCTUBRE 2015	DICIEMBRE 2015 ABRIL 2016	MAYO 2016
ACTIVIDAD					
PREPARACIÓN DEL PROYECTO	XXXXXXXXXX				
REVISIÓN DEL PROYECTO		XXXXXXX			
APROBACIÓN DEL PROYECTO POR LA COMISIÓN DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN DEL HPFBA			XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX		
APLICACIÓN DE INSTRUMENTOS Y RECOLECCIÓN DE PACIENTES.				XXXXXXXXXXXXXXXXXX	
ANÁLISIS ESTADÍSTICO					XXXXXXXXXX
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS					XXXXXXXXXXXX
TERMINACIÓN DE TESIS DE TITULACIÓN					XXXXXXXXXXXX
PRESENTACIÓN PARA PUBLICACIÓN					XXXXXXXXXXXX

ANEXO 6. CONSENTIMIENTO INFORMADO
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:

Lugar y fecha:	Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”. INICIO: 1º DICIEMBRE 2015, TERMINO: 1º MAYO 2016
Justificación y objetivo del estudio:	Observar si existe una asociación entre depresión con síntomas somáticos y niveles de PCR en sangre.
Procedimientos:	Se realizará una entrevista estructurada, se aplicará una escala específica para depresión con síntomas somáticos, y una muestra de sangre para determinación de PCR
Posibles riesgos y molestias:	Aparición de hematoma posterior a la toma de laboratorios. Se dará anti-inflamatorio al paciente.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Directamente el paciente no recibe ningún beneficio. Es posible un mejor control a futuro del trastorno, al identificar de mejor manera los síntomas somáticos.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Al término de la aplicación del instrumento se le dará a conocer al participante el resultado.
Participación o retiro:	Cada integrante tendrá la libertad de retirarse si así lo deseara, sin menoscabo de su tratamiento y seguimiento.
Privacidad y confidencialidad:	Todos los resultados se tratarán con confidencialidad. En caso de su publicación no aparecerá el nombre de los participantes.
Disponibilidad de tratamiento médico en pacientes:	No aplica.
Beneficios al término del estudio:	Conocer el resultado de la aplicación del instrumento, así como orientación sobre el resultado.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Luis Fernando Díaz López Residente de Psiquiatría HPFBA
Colaboradores:	Dr. Andrés Gerardo Roche Bergua Jefe de Psicogeriatría 6to piso Dr. Félix Armando Ambrosio Gallardo Maestro en ciencias/ Doctor en ciencias médicas

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse directamente con el investigador responsable, el Dr Luis Fernando Díaz López
Tel 0445543 44 01 63 Correo: luislong_1805@hotmail.com

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1. Nombre y firma

Testigo 2. Nombre y firma

ANEXO 7. CARTA DE ACEPTACION DE JEFE DE SERVICIO

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

México, D.F. octubre 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 ultrasensible en pacientes con depresión asociado a síntomas somáticos en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez”, que se llevará a cabo de diciembre de 2015 a abril de 2016.

Gracias.

Atentamente
Luis Fernando Díaz López
Residente de Psiquiatría

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. octubre 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 ultrasensible en pacientes con depresión asociado a síntomas somáticos en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez", que se llevará a cabo de diciembre de 2015 a abril de 2016.

Gracias.

Atentamente
Luis Fernando Díaz López
Residente de Psiquiatría

Visto Bueno del Jefe de Servicio: _____

Firma

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Wagner F, González-Forteza C. Enfocando la depresión como problema de salud pública en México. *Salud Mental*. 2012;35:3-11.
- ² Pizzagalli D. Depression, Stress, and Anhedonia: Toward a Synthesis and Integrated Model. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2014;10:393-423.
- ³ Springal M, Bojalil R. Proteína C reactiva: más que un marcador sistémico de inflamación. *Contactos*. 2006; 60:37-41.
- ⁴ Lopresti A, Maker G, Hood S, Drummond P. A review of peripheral biomarkers in major depression: The potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2014; 48: 102-111.
- ⁵ Trivedi M. The Link Between Depression and Physical Symptoms. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry*. 2004;6(1):12-16.
- ⁶ Elovainio M, Aalto A. Depression and C-Reactive Protein: Population-Based Health 2000 Study. *Psychosomatic Medicine*. 2009; 71:423-430.
- ⁷ Duijs H, Vogelzangs N. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: Findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38: 1573-1585.
- ⁸ O'Connor M, Bower J. To assess, to control, to exclude: Effects of biobehavioral factors on circulating inflammatory markers. *Brain Behav Immun*. 2009; 23(7): 887-897.
- ⁹ Hung C, Weng L. Depression and somatic symptoms scale: A new scale with both depression and somatic symptoms emphasized. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2006; 60: 700-708.
- ¹⁰ Wagner F, González-Forteza C. Enfocando la depresión como problema de salud pública en México. *Salud Mental*. 2012;35:3-11.
- ¹¹ Guía de consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5. American Psychiatric Association. Traducción: Burg Translations, Inc. Chicago. 2014.
- ¹² Gelenberg A, Freeman M. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. Third edition. American psychiatric association. 2010.
- ¹³ Pérez A, López-Chamón S. Síntomas somáticos de la depresión. *Semergen*. 2009;35(1):39-42.
- ¹⁴ Guía de consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5. American Psychiatric Association. 2014.
- ¹⁵ Pizzagalli D. Depression, Stress, and Anhedonia: Toward a Synthesis and Integrated Model. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014.10:393-423.
- ¹⁶ Díaz BA, González C. Actualidades en neurobiología de la depresión. *Rev Latinoam Psiquiatría*. 2012;11(3):106-115.
- ¹⁷ Lopresti A, Maker G, Hood S, Drummond P. A review of peripheral biomarkers in major depression: The potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2014; 48: 102-111.
- ¹⁸ Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin*. 2004; 130:601-630.10.1037
- ¹⁹ Slavich G, Irwin M. From Stress to Inflammation and Major Depressive Disorder: A Social Signal Transduction Theory of Depression. *Psychol Bull*. 2014; 140(3): 774-815.
- ²⁰ Thiagarajah A, Guymer A et cols. The relationship between fibromyalgia, stress and depression. *International Journal of Clinical Rheumatology Future Medicine Ltd Int. J. Clin. Rheumatol*. 2014: 371-384.

-
- ²¹ Bellato E, Marini E, et cols. *Fibromyalgia Syndrome: Etiology, Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. Hindawi Publishing Corporation, Pain Research and Treatment. 2012; 1-17.
- ²² Soriano-Maldonado A, Amris K, et cols. *With symptomatology, overall disease severity, and quality of life in women with fibromyalgia*. Springer International Publishing Switzerland. 2015; 1-20.
- ²³ Schultz DR, Arnold PI. Properties of four acute phase proteins: CRP, serum amyloid A protein, α 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. *Semin Arthritis Rheum*. 1990;20:129-47.
- ²⁴ Springal M, Bojalil R. Proteína C reactiva: más que un marcador sistémico de infamación. *Contactos*. 2006; 60: 37-41.
- ²⁵ Esquivel JA, Salinas MC, Rodriguez J, Rendón A, Garza, M. Proteína C reactiva, marcador inflamatorio asociado con ANCA en tuberculosis pulmonar. *Medicina Universitaria*. 2007;9(35):58-63.
- ²⁶ Du Clos TW. Function of CRP. *Ann Med*. 2000; 32:274-8.
- ²⁷ Tietz NW. *Clinical guide to laboratory tests*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders. 1995:358.
- ²⁸ Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of CRP and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*. 1998;98:731-3.
- ²⁹ Prueba directa de aglutinación en placa para la determinación de Proteína C Reactiva. Wiener Lab. Rosario Argentina, 2000.
- ³⁰ Amezcua-Guerra L, Springall R, Bjalil R. Proteína C reactiva: aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda. *Arch Cardiol Mex*. 2007; 77: 58-66.
- ³¹ Chambers J, Eda S. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation*. 2001; 104: 145-59.
- ³² Luppino F, Wit L. Overweight, Obesity, and Depression A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):220-229.
- ³³ Howren B, Lamkin D. Associations of Depression With C-Reactive Protein, IL-1, and IL-6: A Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine*. 2009; 71:171-186.
- ³⁴ O'Connor M, Bower J. To assess, to control, to exclude: Effects of biobehavioral factors on circulating inflammatory markers. *Brain Behav Immun*. 2009; 23(7): 887-897.
- ³⁵ Pepys M. *The acute phase response and C-reactive protein*. Oxford Textbook of Medicine, 4th edn. Oxford, Oxford University Press. 2003; 150-156.
- ³⁶ Pasco J, Nicholson G. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *The British Journal of Psychiatry*. 2010; 197, 372-377.
- ³⁷ Copeland W, Shanahan L. Cumulative Depression Episodes Predicts Later C-Reactive Protein Levels: A Prospective Analysis. *Biol Psychiatry*. 2012; 71(1): 15-21.
- ³⁸ Ford D; Erlinger T. Depression and C-Reactive Protein in US Adults Data From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2004;164:1010-1014.
- ³⁹ Liukkonen T; Silvennoinen-Kassinen. The Association Between C-Reactive Protein Levels and Depression: Results from the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *Biol Psychiatry*. 2006;60:825-830.
- ⁴⁰ Pikhart H, Hubacek J. Depressive symptoms and levels of C-reactive protein A population-based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2009; 44:217-222.

-
- ⁴¹ Trivedi M. The Link Between Depression and Physical Symptoms. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry*. 2004;6(1):12-16.
- ⁴² Simon G, Vonkorff M. An international study of the relation between somatic symptoms and Depression. *The New England journal of medicine*. 1999; 18: 1329-1335.
- ⁴³ Elovainio M, Aalto A. Depression and C-Reactive Protein: Population-Based Health 2000 Study. *Psychosomatic Medicine*. 2009;71:423-430.
- ⁴⁴ Duivis H, Vogelzangs N. Differential association of somatic and cognitive symptoms of depression and anxiety with inflammation: Findings from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38: 1573-1585.
- ⁴⁵ Hung C, Weng L. Depression and somatic symptoms scale: A new scale with both depression and somatic symptoms emphasized. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2006; 60: 700-708.
- ⁴⁶ Wagner F, González-Forteza C. Enfocando la depresión como problema de salud pública en México. *Salud Mental*. 2012;35:3-11.
- ⁴⁷ Lopresti A, Maker G, Hood S, Drummond P. A review of peripheral biomarkers in major depression: The potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2014; 48: 102-111.
- ⁴⁸ Trivedi M. The Link Between Depression and Physical Symptoms. *Prim Care Companion. J Clin Psychiatry*. 2004;6(1):12-16.
- ⁴⁹ Elovainio M, Aalto A. Depression and C-Reactive Protein: Population-Based Health 2000 Study. *Psychosomatic Medicine*. 2009;71:423-430.
- ⁵⁰ Hung C, Weng L. Depression and somatic symptoms scale: A new scale with both depression and somatic symptoms emphasized. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2006; 60: 700-708.
- ⁵¹ Purriños MJ. Escala de Hamilton. Servicio de Epidemiología. Dirección Xeral de Saúde Pública. Servicio Galego de Saúde.
- ⁵² Londoño C, Rodríguez I, Gantiva C. Cuestionario para la clasificación de consumidores de cigarrillo para jóvenes. *Diversitas*. 2011; 7:2.
- ⁵³ Hung C, Weng L. Depression and somatic symptoms scale: A new scale with both depression and somatic symptoms emphasized. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2006; 60: 700-708.
- ⁵⁴ Ramos-Brieva JC. Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*. 1986(14): 324-334.
- ⁵⁵ Guía de práctica clínica sobre el manejo de la depresión mayor en el adulto. Ministerio de Sanidad y Consumo. España. 2008: 94-9.
- ⁵⁶ Wolfe F, Clauw DJ. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62:600-10.
- ⁵⁷ Galli E, Feijoó L, Roig I, Romero S. Aplicación del "MINI" como orientación diagnóstica psiquiátrica en estudiantes de medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Informe preliminar epidemiológico. *Rev Med Hered*. 2002; 13 (1).
- ⁵⁸ Immulite/immulite 1000 High Sensitivity CRP (PILKCR-10, 2005-12-22).
- ⁵⁹ Macy EM, Hayes TE, Tracy RP. Variability in the measurement of CRP in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem*. 1997;43:52-8.
- ⁶⁰ Springal M, Bojalil R. Proteína C reactiva: más que un marcador sistémico de inflamación. *Contactos*. 2006; 60: 37-41.
- ⁶¹ Du Clos TW. Function of CRP. *Ann Med*. 2000; 32:274-8.
- ⁶² Tietz NW. *Clinical guide to laboratory tests*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders. 1995:358.

⁶³ Ma Y, Chiriboga D. Association between Depression and C-Reactive Protein. *Cardiology Research and Practice*. 2011: 1-8.

⁶⁴ Chambers J, Eda S. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation*. 2001; 104: 145-59.

⁶⁵ Díaz-Martínez L, Serrano-Díaz N. Ausencia de asociación entre marcadores inflamatorios y síntomas depresivos en adultos colombianos: un estudio transversal. *Med UNAB*. 2009;12: 3.

⁶⁶ Valkanova V, Ebmeier K. CPR,IL-6 depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Affective Disorders*. 2013; 150: 736-744.

⁶⁷ Jokela M, Virtanen M. Research Letter. *JAMA Psychiatry* Published online. 2015.

⁶⁸ Uher R, Tansey K. An Inflammatory Biomarker as a Differential Predictor of Outcome of Depression Treatment With Escitalopram and Nortriptyline. *Am J Psychiatry*. 2014; 171:12.

⁶⁹ Miller A, Raison C. Are Anti-inflammatory Therapies Viable Treatments for Psychiatric Disorders? Where the Rubber Meets the Road. *JAMA Psychiatry* Published online. 2015.