



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
“LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA”

ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA DE REHABILITACIÓN

**“FACTORES DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS, FUNCIONALES,
COGNITIVOS Y MARCADORES BIOQUÍMICOS ASOCIADOS AL
DESARROLLO DE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD EN PACIENTES CON
SECUELAS DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL”**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:
MEDICINA DE REHABILITACIÓN

P R E S E N T A:
DRA. PAOLA TOUSSAINT GONZÁLEZ

PROFESOR TITULAR:
DR. LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA

TUTOR DE TESIS:
DR. EN C. PAUL CARRILLO MORA

ASESORES:
M. EN C. JIMENA QUINZAÑOS
FRESNEDO
DRA. VERÓNICA PÉREZ DE LA CRUZ



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.

Tutor de tesis:

Dr. en C. Paul Carrillo Mora

Investigador en Ciencias Médicas "D", SNI I

Departamento de Neurociencias, subdivisión de Neurobiología

Especialidad en "Neurología Clínica"

Asesores:

Dra. Jimena Quinzaños Fresnedo

Jefa de la División de Rehabilitación Neurológica

Maestría en Ciencias Médicas

Especialidad en "Medicina Física y Rehabilitación"

Dra. Verónica Pérez de la Cruz

Investigador en Ciencias Médicas "D", SNI II

Departamento de Neuroquímica/INNN

Doctorado en Ciencias

Especialidad en "Neuroquímica"

DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL

DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DRA. XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ

SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA

DR. LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA

PROFESOR TITULAR

DR. En C. PAUL CARRILLO MORA

TUTOR DE TESIS

M. En C. JIMENA QUINZAÑOS FRESNEDO

ASESORA CLÍNICA

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Gaby y Manolo, por su amor incondicional, por enseñarme que hay que luchar todos los días por las personas a las que amas, por demostrarme que la vida se vive mejor cuando la compartes. Soy muy afortunada de tenerlos a mi lado.

A mi esposo, Rodrigo, por inspirarme todos los días a ver lo hermoso y vibrante de todo aquello que nos rodea, gracias por ayudarme a encontrar mi camino en los momentos difíciles donde perdía la confianza en mi misma. Eres el amor de mi vida.

A mis hermanas, Lourdes y Gaby, porque son el mejor equipo que me pudo regalar la vida. Juntas hemos logrado lo inimaginable, gracias por su apoyo. Las quiero mucho.

A mi tutor de tesis, el Dr. Paul Carrillo, por abrirme las puertas y compartir sus enseñanzas conmigo. Lo admiro mucho por su bondad y paciencia al enseñar, por su sabiduría y su gran ojo clínico, por su perseverancia en buscar nuevo conocimiento.

A las doctoras Quinzaños, Martín del Campo, Hernández, Carrillo y Álvarez, por su asesoría y su apoyo para poder realizar este trabajo. Gracias por transmitirme la pasión por la Rehabilitación Neurológica.

A mis amigos de la vida y a todos mis compañeros de la Residencia Médica, por hacer divertido este camino, de todos he aprendido muchas cosas que me ayudan a seguir adelante. Muchas gracias por formar parte de esta aventura.

ÍNDICE

I.	RESUMEN	8
II.	MARCO TEÓRICO	
	a. Enfermedad Vascul ar Cerebral	9
	b. Depresión posterior a un EVC agudo	10
	c. Ansiedad posterior a un EVC agudo	12
	d. Funcionalidad y discapacidad en depresión	14
	e. Funcionalidad y discapacidad en depresión y ansiedad post-EVC ..	15
	f. Neurobiología de la depresión	16
	g. Diagnóstico de la depresión	21
	h. Antecedentes inmediatos: Teoría de la neurobiología de la depresión post-EVC	28
III.	JUSTIFICACIÓN	34
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
V.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	35
VI.	HIPÓTESIS	35
VII.	OBJETIVOS	
	a. Objetivo Principal	36
	b. Objetivos Específicos	36
VIII.	MATERIAL Y MÉTODO	
	a. Diseño del estudio	36
	b. Descripción del universo de trabajo	36
	c. Criterios de inclusión	36
	d. Criterios de exclusión	37

e.	Criterios de eliminación	38
f.	Estimación del tamaño de muestra	38
g.	Instrumentos de medición	38
h.	Operacionalización de las variables	41
i.	Descripción operativa del estudio y flujograma general del estudio .	43
IX.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	49
X.	CONSIDERACIONES ÉTICAS	49
XI.	RESULTADOS Y ANÁLISIS	51
XII.	DISCUSIÓN	62
XIII.	CONCLUSIÓN	74
XIV.	LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES	74
XV.	ANEXOS	76
XVI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89

I. RESUMEN:

Antecedentes: La enfermedad Vascul ar Cerebral es la primera causa de discapacidad tanto a nivel mundial como en nuestro país. La presencia de síntomas depresivos o ansiosos se presenta entre el 30-50% de los pacientes con secuelas de EVC. La presencia de depresión o ansiedad en este grupo de pacientes se relaciona con un pronóstico funcional y cognitivo adverso, así como con un incremento de la morbimortalidad. Distintos factores han sido asociados con el desarrollo de depresión post-EVC, sin embargo, aún se desconoce con precisión el papel de estos factores, por ejemplo: el estado proinflamatorio en sangre, el nivel de discapacidad, la calidad del sueño, el estado cognitivo, etc. Finalmente, aún no se cuenta con marcadores bioquímicos que además de estar involucrados en la fisiopatología de la depresión-ansiedad, permitan identificar el riesgo de presentar dicha complicación.

Objetivo: Conocer la asociación de distintas variables demográficas, clínicas, funcionales, cognitivas y bioquímicas con la presencia y severidad de los síntomas ansiosos-depresivos en pacientes con secuelas de EVC.

Material y métodos: Se realizó la evaluación del estado emocional empleando la escala HADS para depresión y ansiedad para dividir a los pacientes en dos grupos: con o sin ansiedad y depresión. Adicionalmente se realizó la evaluación cognitiva usando el MoCA, la funcionalidad empleando el índice de Barthel, escala de FIM y la escala de Rankin-modificada y la calidad del sueño usando el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh. Se tomó una muestra de sangre para la cuantificación de metabolitos de la vía de la kinurenina, la lipoperoxidación lipídica y glutatión. Posteriormente, se realizó un análisis de correlación entre los niveles séricos de estos metabolitos y las diferentes evaluaciones emocionales, cognitivas, funcionales y de calidad del sueño, así como con las variables demográficas y clínicas.

Resultados: En estos pacientes (n 63, 56% hombres, edad promedio 56.62 ± 11.94) se encontró una frecuencia de depresión y ansiedad de 15.8% y 26.9% respectivamente. No se encontró correlación entre los niveles de los metabolitos de la vía de la kinurenina, peroxidación lipídica y glutatión, con la severidad de depresión y ansiedad. Tampoco se encontró diferencia en estos niveles séricos cuando se comparó entre el grupo de pacientes con y el grupo de pacientes sin depresión y ansiedad. Encontramos una correlación significativa de la presencia y severidad de depresión y ansiedad (HADS) con la calidad del sueño (escala de Pittsburgh) (r 0.4688, p 0.0017), escolaridad (r -0.3753, p 0.0024), Índice de Barthel (r -0.3004, p 0.0151), Rankin Modificado (r 0.2913, p 0.0185), MOCA (r -0.2839, p 0.0241), tiempo de evolución (r -0.2660, p 0.0322), edad (r 0.2629, p 0.0344), FIM motor (r -0.2557, p 0.0398), FIM total (r -0.2555, p 0.0400) y nivel socioeconómico (NSE) (r -0.2513, p 0.0469).

Conclusión: Los niveles séricos de lipoperoxidación lipídica, glutatión, así como los metabolitos de la vía de la kinurenina no mostraron correlación con la presencia y severidad de depresión y ansiedad post-EVC, sin embargo pensamos que podremos encontrar resultados significativos aumentando el número de pacientes. Por otro lado, compatible con lo reportado en la literatura, encontramos una correlación significativa entre la presencia y severidad de depresión y ansiedad post-EVC con la mayor edad, trastornos del sueño, déficit cognitivo, menor escolaridad y mayor discapacidad.

II. MARCO TEÓRICO

Enfermedad Vascular Cerebral

La enfermedad vascular cerebral (EVC) es la muerte súbita de algunas células cerebrales secundario a la falta de oxígeno por la interrupción del flujo de sangre al cerebro por bloqueo o ruptura de una arteria al cerebro (Johnson, 2016).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en todo el mundo, el EVC es la segunda causa principal de muerte y la tercera causa principal de discapacidad. Es también una causa principal de demencia y depresión (Johnson, 2016).

A nivel mundial, el 70% de los pacientes con EVC aguda y el 87% de las muertes relacionadas con la EVC, así como la mayoría de años de vida ajustados a la discapacidad ocurren en los países de ingresos bajos y medianos. En las últimas cuatro décadas, la incidencia de accidentes cerebrovasculares en los países de ingresos bajos y medios se ha más que duplicado. Durante estas décadas, la incidencia de accidentes cerebrovasculares ha disminuido en un 42% en los países de altos ingresos. En promedio, los accidentes cerebrovasculares ocurren 15 años antes - y causan más muertes - en personas que viven en países de ingresos bajos y medios. Los accidentes cerebrovasculares afectan principalmente a los individuos en el momento más álgido de su vida productiva. A pesar de su enorme impacto en el desarrollo socioeconómico de los países, esta crisis creciente ha recibido muy poca atención hasta la fecha (Johnson, 2016).

El accidente cerebrovascular se clasifica en dos tipos principales:

- Isquemia cerebral secundaria a trombosis, embolismo o hipoperfusión sistémica.
- Hemorragia cerebral secundaria a hemorragia intracerebral o subaracnoidea.

De los casos reportados de EVC en el mundo, la incidencia de EVC isquémico es de 68%, mientras que la incidencia de EVC hemorrágico (hemorragia intracerebral

y hemorragia subaracnoidea) es de 32% (Krishnamurthi, 2013). En los Estados Unidos, la proporción de todos los EVC debido a isquemia, hemorragia intracerebral y hemorragia subaracnoidea es de 87, 10, y 3%, respectivamente. A edad más joven, los hombres tienen una mayor incidencia de EVC que las mujeres, pero en edades más avanzadas, la incidencia se invierte y es mayor para las mujeres de 75 años y mayores (Go, 2014).

Depresión posterior a un EVC agudo

De acuerdo al DSM-5, los trastornos depresivos abarcan al trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, el trastorno de depresión mayor (incluye el episodio depresivo mayor), el trastorno depresivo persistente (distimia), el trastorno disfórico premenstrual, el trastorno depresivo inducido por una sustancia/medicamento, el trastorno depresivo debido a otra afección médica, otro trastorno depresivo especificado y otro trastorno depresivo no especificado. El rasgo común de todos estos trastornos es la presencia de un ánimo triste, vacío o irritable, acompañado de cambios somáticos y cognitivos que afectan significativamente a la capacidad funcional del individuo. Lo que los diferencia es la duración, la presentación temporal o la supuesta etiología.

En este trabajo, es de nuestro interés el trastorno depresivo debido a otra afección médica, la EVC. El rasgo esencial del trastorno depresivo debido a otra afección médica es un periodo de tiempo importante y persistente de estado de ánimo deprimido, o una disminución notable del interés o del placer en todas o casi todas las actividades, que predomina en el cuadro clínico y que se piensa que está relacionado con los efectos fisiológicos directos de una afección médica general. Para determinar si las alteraciones del ánimo se deben a otra afección médica general, el clínico debe establecer primero la presencia de una afección médica general. Además, el clínico

debe establecer que la alteración del ánimo está etiológicamente relacionada con la afección médica general mediante un mecanismo fisiológico. Se necesita una evaluación exhaustiva e integral de múltiples factores para realizar el juicio clínico. Aunque no hay guías clínicas infalibles para determinar si la relación entre la alteración del ánimo y la afección médica es etiológica, algunas consideraciones sirven de guía en esta área. Una consideración es la presencia de una asociación temporal entre el comienzo, la exacerbación o la remisión de la afección médica general y la alteración del ánimo. Una segunda consideración es la presencia de rasgos que son atípicos en los trastornos del ánimo primarios (p. ej., una edad atípica de comienzo, un curso atípico o ausencia de historia familiar) (DSM-5).

La etiología (p. ej., la relación causal con otra afección médica basada en las mejores pruebas clínicas) es la variable esencial del trastorno depresivo debido a otra afección médica. La lista de afecciones médicas que se dice que pueden inducir una depresión mayor nunca está completa y la esencia del diagnóstico es el buen juicio del clínico. Existen asociaciones claras y algunos correlatos neuroanatómicos entre depresión e infarto cerebral, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y daño cerebral traumático (DSM-5).

Tras un infarto cerebral, el inicio de una depresión parece ser muy agudo, teniendo lugar al día o a los pocos días de la EVC en la mayor serie de casos. Sin embargo, en algunos casos, el comienzo de la depresión se produce tras semanas o meses del EVC. En la mayoría de los casos, la duración de los episodios depresivos mayores tras un infarto cerebral fue de 9-11 meses de promedio (DSM-5).

La depresión post-EVC es común, aunque es difícil de cuantificar con precisión debido a las diferencias metodológicas entre los estudios. En un metaanálisis del 2013, con los datos agrupados de 43 estudios y más de 20.000 pacientes, la

prevalencia de la depresión observada en cualquier momento después del EVC fue del 29% (IC del 95%: 25 a 32%) y no hubo diferencias significativas en las tasas de prevalencia de depresión en diferentes momentos después del EVC. En los datos agrupados de 10 estudios con más de 16.000 pacientes, los predictores de la depresión post-EVC fueron la discapacidad, la presencia de depresión previa al EVC, deterioro cognitivo, gravedad del EVC, y la presencia de ansiedad (Ayerbe, 2013).

En México, hay una escasez de información sobre el impacto de la enfermedad cerebrovascular en la salud pública y no hay información sobre el déficit cognitivo, la demencia y la depresión secundaria a EVC. En el 2014, se realizó un estudio en una muestra hospitalaria de pacientes supervivientes a un evento vascular cerebral agudo, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México, con el objetivo de evaluar la función cognitiva post-EVC. En este estudio, demostraron una frecuencia elevada de depresión post-EVC de un 56% (Arauz, 2014).

Ansiedad posterior a un EVC agudo

Según el DSM-5, los trastornos de ansiedad son los que comparten características de miedo y ansiedad excesivos, así como alteraciones conductuales asociadas. El miedo es una respuesta emocional a una amenaza inminente, real o imaginaria, mientras que la ansiedad es una respuesta anticipatoria a una amenaza futura. Es evidente que ambas respuestas se solapan, aunque también se pueden diferenciar, estando el miedo frecuentemente asociado a accesos de activación autonómica necesarios para la defensa o la fuga, pensamientos de peligro inminente y conductas de huida, y la ansiedad está más a menudo asociada con tensión muscular, vigilancia en relación a un peligro futuro y comportamientos cautelosos o evitativos. Los trastornos de ansiedad se diferencian del miedo o la ansiedad normal propios del desarrollo por ser excesivos o persistir más allá de los períodos de

desarrollo apropiados (DSM-5).

Las características principales del trastorno de ansiedad generalizada son una ansiedad persistente y excesiva y una preocupación sobre varios aspectos, como el trabajo y el rendimiento escolar, que la persona percibe difíciles de controlar. Además, el sujeto experimenta síntomas físicos, como inquietud o sensación de excitación o nerviosismo, fatiga fácil, dificultad para concentrarse o mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular y alteraciones del sueño (DSM-5).

La característica esencial del trastorno de ansiedad debido a otra afección médica, como puede ser un EVC, es una ansiedad clínicamente significativa cuya mejor explicación es el efecto fisiológico de una enfermedad orgánica. Los síntomas pueden ser manifestaciones de ansiedad o ataques de pánico prominentes. El juicio de que los síntomas se explicarían mejor por la afección física relacionada se ha de basar en las pruebas aportadas por la historia, la exploración física o los hallazgos de laboratorio. Además, se debe descartar que los síntomas no se expliquen mejor por otro trastorno mental, en particular por el trastorno de adaptación, donde el factor de estrés originario de la ansiedad sería la afección médica. En este caso, un individuo con trastorno de adaptación estaría especialmente angustiado por el significado o por las consecuencias de la afección médica asociada. Por el contrario, cuando la ansiedad se debe a otra afección médica, la ansiedad muestra a menudo un componente físico prominente (p. ej., sensación de falta de aire).

El diagnóstico no se realiza si los síntomas de ansiedad se producen sólo durante el curso de un delirium. Los síntomas de ansiedad deben causar un malestar clínicamente significativo, deterioro social o laboral, o deterioro de otras áreas importantes de actividad. Se diagnostica la ansiedad debida a otra afección médica

cuando se sabe que dicha afección médica induce ansiedad y ha precedido a su aparición (DSM-5).

La ansiedad es común y persistente después de un EVC, y se asocia con una peor calidad de vida. Dos tercios de los sobrevivientes a un EVC tienen síntomas de ansiedad (Chun, 2015). En una revisión sistemática de 44 estudios observacionales, el 18% de los sobrevivientes a un EVC cumplieron con los criterios diagnósticos para un trastorno de ansiedad, y el 25% presentó un "probable trastorno de ansiedad". Los trastornos de ansiedad coexisten frecuentemente con la depresión, y pueden ser más comunes en las mujeres y los pacientes más jóvenes (Campbell, 2013).

En un estudio observacional en Reino Unido, se evaluaron a 3831 pacientes que sobrevivieron a una EVC, buscando la prevalencia de ansiedad post-EVC (con la escala Hospital Anxiety and Depression Scale) y su asociación a la edad, el género y nivel socioeconómico. El 16.1% presentó una alteración en la escala. El 35.5% de pacientes menores de 50 años presentaron alteración en el HADS en comparación con un 7.2% en los mayores de 80 años; el 19.8% de las mujeres en comparación con un 13.1% de los hombres; y el 22.6% de los pacientes con nivel socioeconómico más bajo en comparación con el 7.6% de los pacientes con mejor nivel socioeconómico (Broomfield, 2015).

En una revisión sistemática donde se evaluaron 18 estudios, encontraron que la depresión post-EVC, la severidad del EVC, la ansiedad temprana, la demencia y el déficit cognitivo posterior a un EVC fueron los predictores principales de la presencia de ansiedad post-EVC. La mayor edad, mayor discapacidad física o el uso de antidepresivos no se asociaron a la presencia de ansiedad (Menlove, 2015).

Funcionalidad y discapacidad en depresión

La depresión es un problema importante de salud pública asociado con el aumento de la incapacidad funcional y la mortalidad. La depresión mayor unipolar fue la segunda causa de discapacidad en todo el mundo en 2010, y la distimia la 19ª causa (Ferrari, 2010).

El funcionamiento psicosocial en la depresión mayor es inversamente proporcional a la gravedad de los síntomas (Judd, 2000), y la mayoría de los episodios se asocian con un mal funcionamiento psicosocial y físico así como mala autopercepción de la salud (Adler, 2006). Los pacientes con depresión severa pueden no poder levantarse de la cama y dejar de realizar las actividades básicas de la vida, incluyendo el higiene personal, ir al baño, y la alimentación.

La depresión también se asocia con el deterioro de la calidad de vida, que se refiere a la satisfacción subjetiva con el propio funcionamiento físico, psicológico y social (IsHak, 2015). Así mismo, la depresión puede afectar negativamente a la salud general de los pacientes (Evans, 2005). La depresión se asocia con enfermedad coronaria, diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, EVC y con peores resultados en enfermedades médicas generales (Rudisch, 2003. Golden, 2008. Shen, 2013). Además, la depresión en la vejez puede ser un riesgo independiente para el posterior deterioro cognitivo (Singh-Manoux, 2010).

Finalmente, la mortalidad por todas las causas es de aproximadamente 50 a 100 % mayor en las personas con depresión, en comparación con los individuos no deprimidos (Cuijpers, 2013). La depresión también aumenta el riesgo de suicidio (Hawton, 2009), de homicidio y de muerte accidental (Crump, 2013).

Funcionalidad y discapacidad en depresión y ansiedad post-erc

La depresión a los tres meses después de la EVC se correlaciona con un mal funcionamiento al año de la EVC, aunque la causalidad no puede deducirse de esta

(Herrmann, 1998). Sin embargo, cuando los pacientes se clasifican de acuerdo al estado funcional inicial, la remisión de la depresión se asocia con un mejor resultado funcional a los tres y seis meses en comparación a lo que sucede con la depresión crónica (Chemerinski, 2001). También parece haber una relación entre la depresión y la mortalidad a los 12 y 24 meses, pero probablemente existen factores de confusión (House, 2001).

En un estudio por Shimoda et al, se observó que el trastorno de ansiedad incrementó de manera significativa la gravedad y el curso de la depresión, los resultados de las actividades de la vida diaria, y el mal funcionamiento social. El trastorno de ansiedad, sin embargo, no afectó el deterioro cognitivo, el cual se afectó únicamente por la depresión mayor (Shimoda, 1998).

Los pacientes con un "probable trastorno de ansiedad" en los primeros tres meses posterior a un EVC, presentaron una peor calidad de vida al primer, tercer y quinto año subsecuente después de ajustar por edad, sexo y gravedad del EVC, asimismo los síntomas de ansiedad persistieron hasta 10 años después (Ayerbe, 2014).

Neurobiología de la depresión

Múltiples líneas de evidencia demuestran una estructura y función cerebral alterada en la depresión. Sin embargo, no está claro si los cambios observados son etiológicos y conducen a la depresión, o si son la consecuencia de la depresión (Maan het Rot, 2009).

Neurotransmisores:

La depresión implica un funcionamiento anormal de muchos neurotransmisores, incluyendo:

- Monoaminas (serotonina, norepinefrina y dopamina)

- Ácido gamma-aminobutírico (GABA)
- Glutamato

Los primeros modelos teóricos postulan que la depresión se debe a la disminución de la neurotransmisión de monoaminas, en especial serotonina y norepinefrina. Ahora se piensa que mecanismos más complejos están implicados en la aparición de la depresión y la respuesta a los medicamentos antidepresivos, incluyendo cascadas intracelulares activadas por las monoaminas (Nutt, 2006).

El papel del sistema serotoninérgico en la depresión se ha demostrado repetidamente a través de un modelo experimental que agota rápidamente triptófano, el aminoácido precursor requerido para la síntesis central de serotonina (Booij, 2005). El papel del sistema de catecolaminas (noradrenalina y dopamina) también ha sido examinado utilizando un paradigma de depleción con alfa-metil-para-tirosina, que agota rápidamente catecolaminas mediante la inhibición de su síntesis (Delgado, 1993). También se ha asociado la disminución de la transmisión de dopamina con la depresión resistente al tratamiento con antidepresivos que actúan inicialmente en las vías de serotonina y norepinefrina (Dunlop, 2007).

Numerosos estudios implican cambios en GABA y glutamato en la patofisiología de la depresión. Se han encontrado reducciones anormales en las concentraciones de glutamato / glutamina y GABA en la corteza prefrontal de pacientes depresivos no medicados (Hasler, 2007) sugiriendo que los cambios en el glutamato y GABA pueden variar según la región del cerebro. De esta manera, los antagonistas del glutamato pueden ser beneficioso en el tratamiento de la depresión mayor (Berman, 2000).

Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal:

Se cree que la sobreproducción de la hormona liberadora de corticotropina causa el exceso de actividad del eje hipotálamo-hipófisis-corteza suprarrenal en muchos pacientes deprimidos (Vreeburg, 2009). La secreción prolongada o excesiva de glucocorticoides puede conducir a la supresión de la neurogénesis y la atrofia del hipocampo (Sapolsky, 2000).

Alteraciones celulares:

En pacientes deprimidos, el número, densidad y tamaño de las neuronas y las células gliales son anormales. En estudios post-mortem encontraron reducción de la densidad de ciertas neuronas gabaérgicas en la corteza occipital y en la corteza prefrontal (Maciag, 2010), así como reducción del tamaño de las neuronas en la corteza prefrontal y en la corteza cingulada anterior (Rajkowska, 2007).

Las redes neuronales:

El modelo de red (circuito) neuronal de la depresión se basa en estudios de imagen estructural y funcional y estudios postmortem del cerebro. Esta red neuronal incluye las regiones del cerebro involucradas en el procesamiento de las emociones (proyecciones bidireccionales de la corteza prefrontal orbital y medial, y de la corteza cingulada anterior -incluyendo la corteza subgenual- a la amígdala y el núcleo accumbens), proyecciones serotoninérgicas que modulan este circuito, y la región del cerebro que es crucial en la regulación cognitiva de las emociones (corteza prefrontal dorsolateral) (Price, 2010).

Cambios anatómicos:

Los estudios de neuroimagen estructural realizados a pacientes con depresión de larga evolución y sin tratamiento muestran atrofia cerebral y menor volumen del lóbulo frontal (Lampe, 2003. Taylor, 2007).

Un metaanálisis de estudios de imagen de resonancia magnética (RM) mostró

que varias áreas se ven afectadas en pacientes con depresión mayor. El efecto más grande se observó en la corteza cingulada anterior, con volúmenes más pequeños en pacientes con depresión mayor en comparación con los sujetos control sanos. Otras áreas del lóbulo frontal que mostraron volúmenes reducidos fueron la corteza orbitofrontal y la corteza prefrontal subgenua; además, se encontró un volumen reducido en el hipocampo y en el cuerpo estriado de los pacientes. Los análisis del volumen del espacio intracraneal, total del cerebro, la corteza temporal, la amígdala (bilateral), y el tálamo no mostraron diferencias significativas entre los grupos (Koolschijn, 2009).

Hay evidencia de que la reducción de los volúmenes del hipocampo preceden al inicio de la depresión en algunos pacientes (Goodkin, 2015).

La neuroimagen también sugiere que el desarrollo neurológico relacionado con la edad (por ejemplo, la pérdida de sinapsis, de espinas dendríticas y de mielinización) en la depresión mayor puede acelerarse de manera anormal. En un estudio, realizaron RM a pacientes con depresión, encontrando una edad neuroanatómica mayor a la edad cronológica (cuatro años), identificando una brecha mayor en los pacientes con enfermedad de aparición temprana en comparación a los pacientes con inicio tardío (Koutsouleris, 2014).

También se encontró el volumen de las estructuras de materia gris del Sistema Nervioso Central (SNC) disminuido en la depresión mayor unipolar, así como en otras enfermedades mentales (Schmaal, 2015). A modo de ejemplo, un meta-análisis de 193 estudios de imagen de resonancia magnética comparó el volumen de las estructuras de materia gris en los pacientes psiquiátricos (n > 7000 pacientes con depresión unipolar mayor, trastorno bipolar, esquizofrenia, el trastorno obsesivo compulsivo, los trastornos por uso de sustancias o trastornos de ansiedad) con

controles sanos (n> 8000). La cantidad de materia gris en muchas estructuras cerebrales (por ejemplo, el hipocampo, la ínsula y la corteza cingulada anterior) fue menor en los pacientes que en los controles. Por el contrario, el volumen de materia gris fue similar entre los diferentes diagnósticos, a excepción de algunos efectos que distinguen la depresión (y la esquizofrenia) de otros trastornos (Goodkind, 2015).

La actividad cerebral:

Estudios de neuroimagen muestran una función alterada durante la depresión y también cambios en la función que se producen después del tratamiento.

Una revisión de estudios de imagen funcional encontró evidencia que sugiere que varias regiones del cerebro están involucradas en la fisiopatología de la depresión, incluyendo los lóbulos frontal y temporal junto con partes del cuerpo estriado, pallidum, y el tálamo (Drevets, 1998). La corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal subgenual probablemente juegan un papel clave en la mediación de la disfunción frontoestriatal (Mayberg, 2003). Además, los pacientes con depresión manifiestan actividad alterada en la amígdala (Gaffrey, 2013).

Los patrones de actividad metabólica cerebral regional cambian con el tratamiento de la depresión (Lis, 2009) y los cambios metabólicos regionales que se producen tras el tratamiento son diferentes, dependiendo de si los pacientes recibieron farmacoterapia o psicoterapia (Goldapple, 2004).

Inflamación:

La depresión mayor unipolar se asocia con niveles promedio más altos de marcadores inflamatorios periféricos tales como citocinas y proteína C reactiva (Howren, 2009), factor de necrosis tumoral y la interleucina-6 (Dowlati, 2010). La inflamación también puede estar relacionada con la depresión resistente al tratamiento (Friedrich, 2014. Miller, 2009).

Diagnóstico de la depresión

El diagnóstico y tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) se basa en evaluaciones relativamente subjetivas de síntomas diversos que representan múltiples endofenotipos. Hasta la fecha, las bases biológicas de la heterogeneidad del TDM siguen estando mal definidas. Es por esto que la identificación de marcadores biológicos podría mejorar el diagnóstico y la clasificación de los subtipos de TDM incluyendo a la depresión post-EVC, así como la estratificación de los pacientes en subpoblaciones más homogéneas, clínicamente distintas. A pesar de décadas de búsqueda, no se ha encontrado una prueba clínica no invasiva, cuantitativa para ayudar en el diagnóstico y el tratamiento del TDM (Lakhan, 2010).

Sin embargo, estudios recientes sobre el TDM proporcionan renovada esperanza. Si bien no existe claramente un biomarcador único, hay creciente evidencia de la desregulación de múltiples factores contribuyentes, incluyendo factores de crecimiento y/o citocinas pro-inflamatorias (Miller, 2009). Además, hay una larga historia y clara evidencia de factores endocrinos alterados (por ejemplo, eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA), tiroides, esteroides sexuales) y de desregulación metabólica (por ejemplo, resistencia a la insulina) en los trastornos del estado de ánimo (Hendrickx, 2005). Por lo tanto, una alternativa viable al enfoque de un solo biomarcador podría ser el desarrollo de paneles de biomarcadores que tienen como objetivo el perfil de un conjunto de diversos factores de crecimiento, citocinas, hormonas y marcadores metabólicos periféricos/en suero, para proporcionar una cobertura de múltiples anomalías biológicas que contribuyen a la heterogeneidad de el TDM, así como a la respuesta al tratamiento (Schmidt, 2011).

Los elementos que se ha encontrado pueden tener asociación con el TDM y pueden ser utilizados como biomarcadores para diagnosticar el TDM son los siguientes:

Factores de crecimiento:

Una gran cantidad de evidencia indica que el estrés afecta el apoyo trófico mientras que los antidepresivos funcionan, en parte, para mejorar la expresión de factores tróficos y neuroplasticidad (Schmidt, 2008).

Los estudios clínicos demuestran que los pacientes con TDM tienen niveles alterados de factores de crecimiento en sangre/suero. En consonancia con estos resultados, la creciente evidencia indica que la exposición crónica al estrés, que puede precipitar o exacerbar episodios depresivos, altera la expresión de factores de crecimiento y que el tratamiento antidepresivo produce efectos opuestos (Schmidt, 2011).

Algunos de los factores de crecimiento que se han relacionado con el TDM son:

-Factor neurotrófico derivado del cerebro (Brain-derived neurotrophic factor - BDNF): El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) regula la plasticidad sináptica en las redes neuronales implicadas en comportamientos depresivos (Pittenger y Duman, 2007). Estudios recientes demuestran que los niveles de BDNF disminuyen en la sangre de los pacientes con TDM y se invierten con el tratamiento antidepresivo (Sen et al, 2008).

-Factor de crecimiento parecido a la insulina-1 (Insulin-like growth factor-1 - IGF-1): Aunque el IGF-1 es producido principalmente por el hígado y circula en el torrente sanguíneo, también se produce en el sistema nervioso central, donde tiene un papel crítico en el crecimiento y diferenciación nerviosa, así como en la síntesis y

liberación de neurotransmisores (Anlar et al, 1999). La administración crónica de antidepresivos aumenta la expresión de IGF-1 en el cerebro de rata (Khawaja et al, 2004), e IGF-1 regula la neurogénesis del hipocampo adulto (Anderson et al, 2002) y produce respuestas de comportamiento antidepresivo (Hoshaw et al, 2005).

-Factor de crecimiento endotelial vascular (Vascular endothelial growth factor - VEGF): El VEGF es un mitógeno de células endoteliales y un factor de supervivencia que regula la función vascular, pero también se expresa en el cerebro y tiene efectos neuroprotectores y neurogénicos. Se ha demostrado que la exposición al estrés crónico disminuye (Heine et al, 2005) y la administración de antidepresivos aumenta el VEGF del hipocampo (Warner-Schmidt y Duman, 2007). Además, la alteración de la señalización del VEGF en el cerebro bloquea los efectos de los antidepresivos químicos (Warner-Schmidt y Duman, 2007) y el ejercicio (Fabel et al, 2003) sobre la neurogénesis del hipocampo.

-El factor neurotrófico de células gliales (Glial cell linederived neurotrophic factor - GDNF) y el factor de crecimiento de fibroblastos-2 (Fibroblast growth factor-2 - FGF-2): ambos están alterados en humanos con TDM (Kahl Et al, 2009, Takebayashi et al, 2006) y pueden servir también como biomarcadores de TDM y/o respuesta antidepresiva.

Citocinas y marcadores inflamatorios:

Como hemos visto anteriormente, el aumento de la evidencia indica que la inflamación puede tener un papel crítico en la fisiopatología del TDM (Miller, 2009). Los estudios clínicos demuestran que los pacientes con TDM tienen niveles elevados de marcadores inflamatorios en sangre/suero, incluyendo citoquinas pro-inflamatorias. En consonancia con estos resultados, la inhibición de la señalización de citoquinas pro-inflamatorias en pacientes con trastornos inflamatorios, así como en pacientes con

TDM, mejora el estado de ánimo y facilita la respuesta al tratamiento antidepresivo. Además, la exposición crónica al estrés altera la expresión de citocinas y el tratamiento antidepresivo neutraliza estos efectos.

Algunas citocinas y marcadores inflamatorios que podrían utilizarse para diagnosticar depresión serían:

-Interleucina-6 (IL-6) y el Factor de necrosis tumoral α (TNF- α): Las citocinas pro-inflamatorias interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) tienen efectos inhibitorios directos sobre la neurogénesis del hipocampo adulto (Monje et al, 2003) y, por lo tanto, pueden atenuar la eficacia antidepresiva disminuyendo la neurogénesis del hipocampo o interfiriendo con las propiedades neurogénicas de los antidepresivos.

-Interleucina-1 β (IL-1 β): La exposición al estrés aumenta la IL-1 β en el hipocampo (Johnson et al, 2005), la IL-1 β inhibe la neurogénesis del hipocampo adulto y el bloqueo de la IL-1 inhibe los efectos del estrés en la neurogénesis (Koo y Duman, 2008). El aumento de la IL-1 β en el hipocampo también se asocia con trastornos en la plasticidad sináptica inducidos por el estrés (Murray y Lynch, 1998).

-Interferón γ (IFN- γ): El riesgo de desarrollar TDM aumenta en pacientes sometidos a terapia con citocinas o IFN- γ para el tratamiento de cáncer o infección viral como la hepatitis C (Capuron y Dantzer, 2003). Se necesita trabajo adicional para determinar el papel de otras citocinas, incluyendo IL-4, IL-2, IL-8, IL-10 y / o IFN- γ , en el TDM.

-PCR de sensibilidad alta (High-sensitivity CRP - hs-CRP): la hs-CRP es un marcador de inflamación de bajo grado, es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y un biomarcador potencial de activación inmunológica, sintetizado en

el hígado en respuesta a la estimulación de IL-6 e IL-1.

Un metanálisis revela asociaciones positivas entre el TDM y la hs-CRP, IL-6 y, en menor medida, IL-1 (Howren et al, 2009a). Los trastornos del estado de ánimo también podrían resultar de trastornos inmunológicos adquiridos. La activación prolongada del sistema inmune periférico como ocurre durante infecciones sistémicas, cáncer o trastornos autoinmunes da como resultado una señalización inmunitaria en el cerebro que puede conducir al desarrollo de episodios depresivos (Dantzer et al, 2008).

Marcadores endocrinos y metabólicos:

Función neuroendocrina:

La depresión se asocia con la alteración de la regulación del eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HPA) que da como resultado un aumento de la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y en algunos casos una elevación sostenida del cortisol (Nestler, 2002).

Se ha propuesto que el cortisol elevado en pacientes con TDM es un mecanismo compensatorio en respuesta a la disminución de la función y expresión del receptor de glucocorticoides en el cerebro (Raison, 2003). Los estudios preclínicos demuestran que la administración crónica de antidepresivos conduce a la regulación positiva de la expresión y la función de los receptores de glucocorticoides y, por lo tanto, aumenta la regulación de retroalimentación negativa del eje HPA (Pariante y Miller, 2001).

La desregulación del equilibrio exquisito entre la sensibilidad del eje HPA a los glucocorticoides y el sistema inmune innato puede ser fácilmente monitorizada en pacientes con TDM. Por lo tanto, los paneles biomarcadores de el TDM deben dirigirse a las vías por las cuales el sistema inmunológico afecta al cerebro. El monitoreo de

estos biomarcadores putativos durante el tratamiento con antidepresivos puede ayudar a identificar las poblaciones de pacientes que responden a las terapias dirigidas a la inflamación (Miller, 2009).

Función metabólica:

Las hormonas circulantes como la leptina y la grelina transmiten información relacionada con los niveles homeostáticos de energía periférica al cerebro (Lutter y Nestler, 2009). Se ha encontrado que los bajos niveles de leptina están asociados con comportamientos depresivos en humanos y roedores (Lu, 2007), y la exposición al estrés crónico disminuye la leptina sérica (Lu et al, 2006). De acuerdo con estos resultados, la administración aguda de leptina produce respuestas antidepresivas (Liu et al, 2010) y la administración de leptina bloquea el comportamiento depresivo en ratones deficientes en leptina, efectos que están asociados con el aumento de la expresión del BDNF hipocampal (Yamada et al, 2011). Por el contrario, la exposición crónica al estrés aumenta los niveles séricos de grelina (Lutter et al, 2008). La restricción calórica produce respuestas antidepresivas que están asociadas con un aumento de los niveles de grelina circulante (Lutter et al, 2008). Colectivamente, estos resultados sugieren que la grelina contrarresta los déficits de comportamiento inducidos por el estrés mediante la promoción de respuestas antidepresivas. Por lo tanto, la leptina y la grelina pueden servir como biomarcadores putativos para TDM en general o en pacientes deprimidos con función metabólica alterada.

El síndrome metabólico también está asociado con TDM. Existe una hipótesis de que la dislipidemia media los episodios depresivos en los ancianos (Ancelin et al, 2010). Aunque se requieren estudios futuros para determinar el papel exacto de la dislipidemia en la etiología del TDM, los niveles de HDL pueden predecir el inicio de

un endofenotipo de TDM que se manifiesta más tarde en la vida.

Las elevaciones de la glucosa e insulina en sangre inducidas por la diabetes producen efectos inflamatorios en el cerebro y pueden contribuir al desarrollo de TDM (Hendrickx et al, 2005). Por lo tanto, un panel biomarcador de TDM debe rastrear la resistencia a la insulina y los niveles de glucosa como mediadores potenciales de TDM en pacientes pre-diabéticos y diabéticos, respectivamente. También deben considerarse los cambios en los perfiles lipídicos del suero y los radicales libres. Específicamente, la diabetes y el síndrome metabólico están asociados con una mayor actividad del eje HPA, y algunos de los factores que regulan el deterioro cognitivo relacionado con la diabetes incluyen el IGF-1 periférico y el cortisol (Hendrickx et al, 2005). Por lo tanto, la etiología y la fisiopatología del TDM parecen estar estrechamente regulados por interacciones complejas entre sistemas endocrino, inmune y metabólicos.

Factores genéticos:

Los factores genéticos tienen un papel crítico en el desarrollo del TDM y proporcionan información sobre los mecanismos subyacentes a la depresión. Los estudios de genes candidatos han implicado polimorfismos en los genes que codifican el transportador de serotonina, receptor de serotonina-2A, BDNF y triptofano hidroxilasa. Estos estudios, junto con los estudios de asociación en todo el genoma, no han identificado una sola variante genética común que incremente sustancialmente el riesgo de TDM (Lohoff, 2010). En cambio, es probable que la depresión resulte de complejas interacciones entre múltiples factores genéticos y ambientales.

Una literatura emergente indica que la exposición al estrés induce mecanismos epigenéticos, como la modificación de las histonas y la metilación del ADN, que

promueven comportamientos desadaptativos. Por lo tanto, las modificaciones epigenéticas permanentes tienen un papel crítico en las respuestas de comportamiento inducidas por el estrés y los antidepresivos.

Sin embargo, la identificación de biomarcadores genéticos y proteómicos para los trastornos psiquiátricos, incluyendo el TDM, está limitada por el costo, la falta de previsibilidad y la falta de fiabilidad debido a la herencia poligénica y las influencias ambientales (Lakhan et al, 2010).

En conclusión, el desarrollo de un panel de biomarcadores operacionales de TDM requerirá un esfuerzo y recursos significativos. La implementación exitosa de un panel de biomarcadores capaz de rastrear endofenotipos y respuesta al tratamiento debe proporcionar una cobertura completa de múltiples sistemas biológicos. Aunque se han identificado biomarcadores putativos de TDM, se necesitan estudios adicionales para clasificar estos factores como mediadores, moderadores o marcadores diagnósticos.

h. Antecedentes inmediatos:

Teoría de la neurobiología de la depresión post-EVC

Teniendo en cuenta la alta prevalencia de la depresión después de un EVC y su impacto negativo en el rendimiento cognitivo y funcional, la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos de la depresión post-EVC tiene importantes implicaciones clínicas para el tratamiento y la rehabilitación.

Sin embargo, basándose en el hecho de que tanto el tipo de lesión y las secuelas de la lesión (discapacidad secundaria) se han correlacionado con la existencia de la depresión post-EVC, parece razonable concluir que hay varios tipos de depresión después de la enfermedad vascular cerebral, incluyendo la reacción

psicológica secundaria a la deficiencia y los cambios biológicos en la función cerebral (G Spalletta, 2006).

Varios estudios han reportado cambios importantes en las citocinas proinflamatorias posterior a un EVC (Emsley, 2003). Las citocinas proinflamatorias como la interleucina-1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), IL-6 e IL-8, han demostrado estar involucrados en el inicio o la amplificación de la respuesta inflamatoria posterior a la isquemia cerebral aguda.

La evidencia de la participación de citocinas, en particular citocinas proinflamatorias, en la etiología de los trastornos psiquiátricos es numerosa y ha sido revisada por muchos autores.

La administración de citocinas proinflamatorias, tales como IL-1 β y TNF- α pueden inducir un comportamiento tipo depresivo en ratones, que se asemeja a los síntomas vegetativos de la depresión en humanos (Dantzer, 2001). Además, los trastornos que afectan al sistema inmunológico, tales como trastornos autoinmunes o infecciones virales crónicas como el VIH, son a menudo asociados con trastornos depresivos (G Spalletta, 2006).

Varios investigadores han encontrado niveles elevados de IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-18 en pacientes con distimia o trastorno depresivo mayor (Merendino, 2002). Además, probablemente como resultado de la desregulación inmune, las citocinas antiinflamatorias se han descrito estar alteradas en la depresión, ya que tanto IL-1RA e IL-10 se han encontrado incrementadas en el suero de los pacientes con depresión mayor (Kubera, 2000).

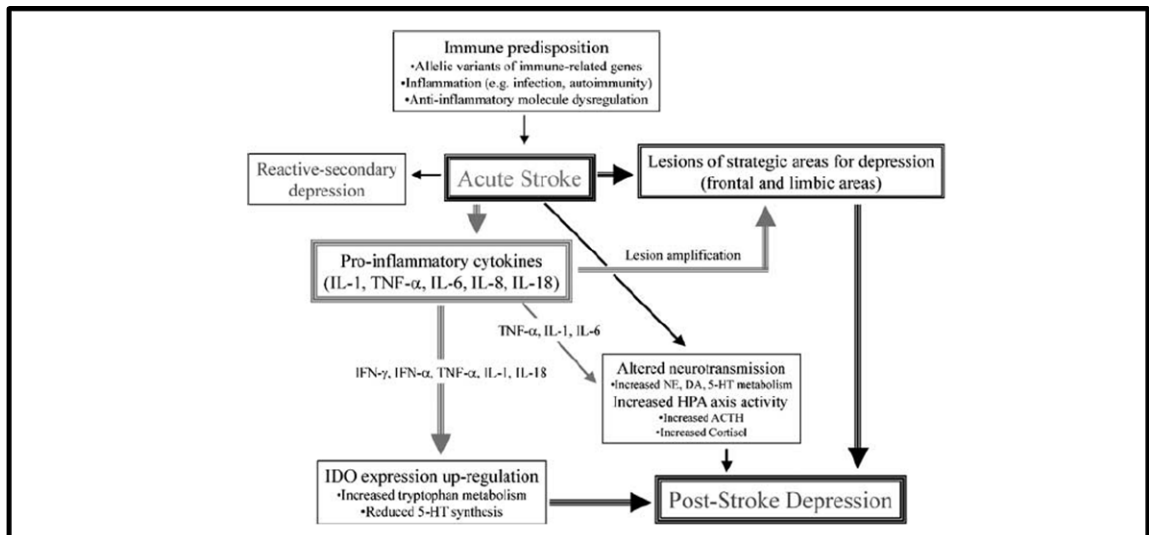
Las citocinas también pueden inducir síntomas depresivos al afectar el sistema serotoninérgico. De hecho, se ha demostrado que algunas citocinas, tales como IFN- γ , IFN- α , TNF- α y IL-1, elevan la expresión de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa

(IDO) y, por lo tanto, causan un aumento del metabolismo del triptófano, lo que resulta en una disminución de la disponibilidad de triptófano para sintetizar serotonina (5-HT). También se ha demostrado que los pacientes tratados con citocinas presentaban niveles sanguíneos bajos de triptófano y, por lo tanto, es muy probable que las citocinas pueden suprimir la serotonina mediante la activación de IDO que cataboliza triptófano. Por último, la participación de IL-18 en la depresión, aunque todavía no apoyada por datos experimentales, es intrigante y resultados recientes indican que la IL-18 es capaz de inducir la expresión de IDO (G Spalletta, 2006).

La fuerte asociación de las citocinas proinflamatorias con la lesión cerebral isquémica sugiere la existencia de un papel de las interleucinas con respecto a la patofisiología de ciertos subtipos de depresión. La interacción de las citocinas y la serotonina a través de la enzima IDO podría desempeñar un papel fundamental en la depresión post-EVC con la siguiente secuencia de eventos: el aumento de la producción de citocinas proinflamatorias (como la IL-1b, TNF-a e incluso la IL-18) como resultado de un enfermedad vascular cerebral conduce a la amplificación del proceso inflamatorio y a la activación generalizada de la enzima IDO y posteriormente a la disminución generalizada en la producción de serotonina (G Spalletta, 2006).

La depleción serotoninérgica en regiones cerebrales estratégicas como áreas paralímbicas de la corteza frontal y temporal izquierdas puede, en última instancia, conducir a la depresión (G Spalletta, 2006).

En el siguiente cuadro, realizado por Spalletta et al, se representa la teoría sobre la relación del estado proinflamatorio posterior a un EVC y la depresión post-EVC.



En esta figura, las flechas indican las probables vías mediadas por citosinas que podrían contribuir a la patogenia de la depresión post-EVC (IL= interleucina, TNF= factor de necrosis tumoral, IFN= interferón, NE= noradrenalina, DA= dopamina, 5-HT= 5-hidroxitriptamina, IDO= indolamina, 2,3-dioxigenasa, ACTH= hormona adrenocorticotropina) (G Spalletta, 2006).

Recientemente se encontró un aumento en la oxidación del triptófano (TRP), así como una capacidad de síntesis reducida de 5-HT y de catecolaminas en el cerebro después de un EVC agudo (Ormstad et al., 2013). Además, Ormstad et al indicaron que la respuesta proinflamatoria en un EVC agudo puede ser responsable de la capacidad reducida de biosíntesis de las catecolaminas cerebrales y también de una sobreactivación excitotóxica de los receptores de glutamato NMDA implicados en el daño cerebral necrótico después de EVC isquémico. Por el contrario, la IL-10 anti-inflamatoria parece facilitar una mayor biodisponibilidad de TRP para la síntesis de 5-HT en el cerebro y posee un potencial neuroprotector. Estos mecanismos pueden estar involucrados en varias secuelas después de la EVC aguda, incluyendo la depresión y la fatiga (Ormstad et al., 2014).

En el trabajo realizado por Ormstad et al en el 2014, tenían como objetivo determinar si la activación de la vía de la kinurenina (KYN) es predictor de la

presentación de depresión o fatiga posterior al EVC. Se incluyeron a 45 pacientes que presentaron su primer EVC agudo y tenían la función cognitiva suficiente para participar. Se buscó la presencia de fatiga con la escala “Fatigue Severity Scale “ (FSS) y de depresión con el “Beck Depression Inventory” (BDI-II) a los 6, 12 y 18 meses posterior al EVC. Se midieron los siguientes componentes en suero: 5-hidroxitriptamina (5-HT), triptófano (TRP), los catabolitos del triptófano (TRYCATs), kynurenina (KYN), ácido kinurénico (KA), ácido quinolínico (QA), y los aminoácidos competitivos de tirosina (TYR), valina, fenilalanina, leucina, e isoleucina. Con estos hallazgos, se calculó el índice de TRP [$TRPi = 100 \times TRP / (\text{tirosina} + \text{valina} + \text{fenilalanina} + \text{leucina} + \text{isoleucina})$] y el índice TYR [$TYRi = 100 \times TYR / (\text{triptofano} + \text{valina} + \text{fenilalanina} + \text{leucina} + \text{isoleucina})$].

El índice TRP fue significativamente menor en pacientes con una puntuación de Escala de Severidad de Fatiga (FSS) ≥ 4 a los 12 meses que en aquellos con una puntuación FSS de < 4 ($p = 0,039$). Además, el nivel sérico de ácido kinurénico en la fase aguda del EVC fue significativamente mayor en pacientes con un FSS de puntuación ≥ 4 a los 18 meses que en aquellos con una puntuación FSS < 4 ($p = 0,026$). Estos hallazgos indican que los pacientes con Fatiga post-EVC tienen una menor biodisponibilidad de TRP para la síntesis de 5-HT en el cerebro en la fase de EVC agudo. Sin embargo, también parecen tener mayor potencial neuroprotector en esa fase. En contraste con la Fatiga post-EVC, no se encontraron predictores de Depresión post-EVC. Estos hallazgos junto con los de estudios previos sugieren que la respuesta inmune y la inducción deIDO que sigue a un EVC agudo pueden predecir la Fatiga pero no la Depresión post-EVC (Ormstad et al., 2014).

En el trabajo por Bensimon et al, examinaron las relaciones entre el índice K/T

(kinurenina periférica / triptófano) y los síntomas de la depresión en los pacientes con EVC agudo, también exploraron las relaciones entre las proporciones de citocinas pro y anti-inflamatorias con síntomas depresivos. Los síntomas depresivos se midieron con la Escala “Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D)”, en la cual, un puntaje de 16 o más, es un indicador válido de Depresión Post-EVC.

En estos pacientes (n 86, 52,3% varones, edad media 71,7 14,2 años), no hubo diferencias en las proporciones de K/T entre los terciles de la escala CES-D (P 0,96) controlando las covariables relevantes. Para las citocinas (n 53), las concentraciones séricas de IL-1 (P 0,037) y relaciones séricas de IL-18/IL-10 (P 0,046), IFN/IL-10 (P 0,025), y IL-1/IL-10 (P 0,019) se elevaron en el tercil medio de la CES-D. Los análisis post hoc sugirieron que las proporciones séricas de IL-18/IL-10 (p 0,04) e IL-1/IL-10 (p 0,001), así como IL-1 (P 0,04) se asociaron significativamente con la fatiga. Por lo tanto, concluyen que las proporciones de kinurenina periférica/triptófano no se asociaron con síntomas depresivos en una población post-EVC, sin embargo, se identificó una tendencia proinflamatoria específicamente en pacientes con síntomas depresivos leves y con fatiga post-EVC, lo que sugiere una vía para futuras investigaciones (Bensimon et al. 2014).

En la tesis para obtener el grado de Maestría en Ciencias, Amy Wong realizó un estudio para evaluar si la actividad de la enzima indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO) aumenta después del EVC y contribuye al desarrollo de depresión post-EVC (PSD) a través de la depleción de triptófano (TRP) y la producción de metabolitos neurotóxicos de la kinurenina (KYN). La actividad de IDO se midió usando la relación KYN/TRP.

Los participantes fueron evaluados para la severidad de la depresión utilizando la escala del “Center for Epidemiological Studies Depression” (CES-D). Se midieron y

compararon niveles en sangre de TRP, KYN, citosinas y aminoácidos neutros y grandes (LNAA) (aminoácidos competidores de triptófano). Cincuenta y cuatro pacientes (edad media = $69,9 \pm 15,2$, hombres = 52,7%, NIHSS media = $7,3 \pm 4,6$) dentro de $28,9 \pm 40,3$ días posterior al EVC se separaron en dos grupos: aquéllos no deprimidos ($n = 38$, CES-D = $6,1 \pm 4,9$) y aquéllos con síntomas depresivos significativos ($n = 16$, CES-D = $26,8 \pm 10,8$). Se demostró una relación KYN/TRP más alta en pacientes con EVC con síntomas depresivos (sin depresión = $69,3 \pm 36,9$ frente a síntomas depresivos = $78,3 \pm 42,0$, $p = 0,006$) después de controlar LNAA ($p = 0,026$) y la hipertensión ($p = 0,039$). Por esto mismo, dicha autora postula que, como la relación KYN/TRP refleja una disminución de TRP así como un aumento de los metabolitos neurotóxicos de KYN, ambos mecanismos pueden desempeñar un papel etiológico en la depresión post-EVC (Wong A, 2010).

III. JUSTIFICACIÓN

- La importancia de los síntomas depresivo-ansiosos en los pacientes con secuelas de Enfermedad Vascul ar Cerebral radica en su elevada frecuencia y en el hecho de que su presencia se asocia con un pronóstico funcional y cognitivo adverso en estos pacientes, lo cual incrementa significativamente los niveles de discapacidad y los costos de atención.
- En estudios previos se han propuesto diversos factores asociados a la presencia de depresión o ansiedad, sin embargo, aún no existe consenso sobre cuál es el papel de algunos factores como el nivel de discapacidad, la edad, el sexo, comorbilidades, etc. Adicionalmente no existe un marcador bioquímico que además de estar relacionado con la fisiopatología de la depresión nos permita identificar el riesgo de desarrollar depresión o ansiedad post-EVC.

- Conocer cuáles son los factores que se relacionan con la presencia y severidad de los síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con secuelas de EVC permitirá identificar y tratar precozmente esta complicación permitiendo disminuir sus efectos pronósticos negativos.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Tras la revisión de la bibliografía, encontramos que hay muy pocos estudios donde se estudian los niveles séricos de los metabolitos de la vía de la kinurenina, así como otros marcadores inflamatorios, y su correlación con la presencia y severidad de los síntomas ansioso-depresivos en pacientes con secuelas de EVC.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores demográficos, clínicos, funcionales, cognitivos, así como los marcadores bioquímicos, que están asociados con la presencia y severidad de los síntomas ansioso-depresivos en pacientes con secuelas de EVC?

VI. HIPÓTESIS

- Las variables demográficas, clínicas, funcionales y cognitivas, se relacionarán significativamente con la presencia y severidad de los síntomas depresivos o ansiosos en pacientes con secuelas de EVC.
- Los niveles séricos de kinureninas y citocinas pro-inflamatorias serán significativamente más elevados en los pacientes con ansiedad-depresión después de un EVC.

VII. OBJETIVOS

a. **Objetivo general**

Conocer la asociación de distintas variables demográficas, clínicas, funcionales, cognitivas y bioquímicas con la presencia y severidad de los síntomas ansiosos-depresivos en pacientes con secuelas de EVC.

b. **Objetivos específicos:**

En una muestra de pacientes con secuelas de EVC subagudo y crónico investigar lo siguiente:

- La frecuencia y severidad de los síntomas ansioso-depresivos.
- La relación que existe entre las distintas variables demográficas, clínicas, funcionales y cognitivas con la presencia y severidad de los síntomas ansioso-depresivos.
- Las diferencias en los niveles séricos de kinureninas y sus metabolitos en pacientes con y sin depresión, y la correlación de estos niveles con la severidad de los síntomas ansioso depresivos.

VIII. MATERIAL Y MÉTODO

a. Diseño del estudio: Se trata de un estudio clínico, observacional, transversal, descriptivo y analítico.

b. Descripción del universo de trabajo: Todos los pacientes que acudan al área de consulta externa y hospitalización de las distintas áreas de la División de Rehabilitación Neurológica del INRLGII, ya sean pacientes de primera vez o subsecuentes, y que reúnan los criterios de inclusión/exclusión señalados más adelante, durante el periodo comprendido entre Enero de 2016 a Abril de 2017.

c. Criterios de inclusión:

1. Pacientes de cualquier sexo mayores de 18 años de edad.

2. Pacientes del INRLGII con diagnóstico de secuelas de EVC de cualquier severidad que haya sido corroborado mediante estudio de neuroimagen.
3. Tiempo de evolución desde el EVC mayor a 1 mes pero menor a 1 año.
4. Pacientes que puedan contestar de manera confiable las evaluaciones emocionales, funcionales y cognitivas.
5. Acepten su inclusión al proyecto mediante firma del consentimiento informado.

d. Criterios de exclusión:

1. Diagnóstico previo a el EVC de ansiedad-depresión u otra enfermedad psiquiátrica.
2. Tratamiento actual con fármacos antidepresivos o con fármacos que puedan afectar su estado de ánimo o su rendimiento cognitivo (benzodiazepinas, neurolépticos, anticolinérgicos, etc.)
3. Alguna condición médica que afecte su estado de ánimo o rendimiento cognitivo (desequilibrio hidroelectrolítico, hipotiroidismo, sepsis, etc.)
4. Estudio de neuroimagen sin lesiones identificables o con múltiples lesiones vasculares.
5. Afasia severa (2 puntos o más en la subescala de lenguaje de la NIHSS).
6. Tratamiento actual y regular con inmunosupresores, inmunomoduladores o anti-inflamatorios.
7. Patologías infecciosas o inflamatorias agudas

e. Criterios de eliminación: No aplica por tratarse de un estudio transversal.

f. Tamaño de muestra: a conveniencia, se estudiaron todos los pacientes que reunieron los criterios de inclusión que acudieron de Enero del 2016 a Abril del 2017.

g. Instrumentos de medición:

-National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS): Esta escala mide el deterioro neurológico utilizando una escala de 15 ítems. El NIHSS es confiable y válida, y se ha convertido en una escala estándar de deterioro de EVC para su uso en ensayos clínicos y como parte de la atención clínica en los Estados Unidos. Además, la puntuación NIHSS basal es predictiva del resultado a largo plazo después del EVC agudo (Wityk, 1994).

En nuestro trabajo, utilizamos únicamente el rubro de Lenguaje; todos los pacientes con puntaje de 2 y 3 en este rubro, fueron excluidos. Los criterios para calificar el lenguaje son los siguientes:

0 = Sin afasia: normal

1 = Afasia leve a moderada: existe un poco de disminución en la fluencia y facilidad para la comprensión, sin una limitación significativa para expresar ideas o en la forma de expresión. Sin embargo, la reducción en el lenguaje y/o la comprensión, hace la conversación sobre los materiales ofrecidos difícil o imposible.

2 = Afasia severa: toda la comunicación se logra a través de expresión fragmentaria; se requiere de mucha inferir, cuestionar y adivinar por parte del oyente. El rango de información que se puede intercambiar es limitado; el oyente lleva la carga de la comunicación.

3 = Afasia global, mudo: no hay lenguaje ni comprensión auditiva.

-Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale) (Anexo 2): es uno de los instrumentos más utilizados para evaluar y monitorizar la gravedad de los síntomas de ansiedad y depresión. Es sensible y específico en la identificación de la ansiedad y depresión patológica y tiene subescalas separadas para la ansiedad y la depresión (Bjelland, 2002). Para definir la presencia de depresión y/o ansiedad utilizando el HADS, se utilizaron los siguientes valores como punto de corte (Zigmond, 1983; Sagen, 2009):

-Subescala HADS para depresión y subescala HADS para ansiedad: ≥ 8 puntos para casos probables y ≥ 11 para casos definitivos.

-Escala HADS total: ≥ 15 puntos para casos probables y ≥ 19 para casos definitivos.

-Índice de Barthel (IB) (Anexo 3): mide 10 aspectos básicos del autocuidado y la dependencia física. Una puntuación normal es 100, y las puntuaciones más bajas indican una discapacidad creciente; un IB >60 corresponde a la independencia asistida, y un IB <40 corresponde a una severa dependencia (Granger, 1979). Una revisión sistemática y meta-análisis concluyó que la fiabilidad interobservador del IB es excelente (Duffy, 2013). Su desventaja es que es muy insensible al cambio en la función en los extremos de la discapacidad (Quinn, 2011).

-Medida de Independencia Funcional (FIM) (Anexo 4): es un instrumento patentado que evalúa la discapacidad del paciente en 13 aspectos de la función motora y 5 aspectos de la función cognitiva. La FIM se utiliza ampliamente para el seguimiento de la mejora funcional a través de la terapia de rehabilitación. Se puede evaluar tanto por teléfono como en persona. Una revisión sistemática concluyó que la FIM puede tener alguna utilidad para predecir el resultado después de la EVC aguda, aunque la evidencia de alta calidad era limitada (Chumney, 2010).

-Escala de Rankin Modificada (ERm) (Anexo 5): esta escala mide la independencia funcional en una escala de siete grados. La ERm se ha utilizado como una medida de la discapacidad relacionada con el EVC en muchos ensayos de intervención y se utiliza con frecuencia como una medida global del impacto funcional de un EVC. Una revisión sistemática publicada en 2009 encontró que la fiabilidad interobservador general de la ERm fue moderada (Quinn, 2009). Sin embargo, debido a que pone énfasis especial en la habilidad para caminar, así como en la función física, sus resultados tienen una alta correlación con el Índice de Barthel (De Haan, 1993).

-Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA) (Anexo 6): es una prueba de detección breve, diseñada para detectar el deterioro cognitivo en adultos mayores. Es una prueba de 30 puntos que tarda aproximadamente 10 minutos en administrarse. En comparación con el **Mini-Mental State Examination (MMSE)**, el MoCA es más sensible para la detección de deterioro cognitivo leve, e incluye ítems que estudian una gama más amplia de dominios cognitivos, incluyendo memoria, lenguaje, atención, funciones visuoespaciales y ejecutivas. En los estudios de validación de la mayoría de las poblaciones de referencia con deterioro cognitivo leve o demencia, una puntuación umbral de 26 (puntuaciones de 25 y menos consideradas anormales) tiene una alta sensibilidad ($\geq 94\%$) pero poca especificidad ($\leq 60\%$) (Davis, 2015)

-Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (PSQI - Pittsburgh Sleep Quality Index) (Anexo 7): es un cuestionario que puede ser auto-evaluado y se utiliza para evaluar la calidad y las alteraciones del sueño presentadas durante el último mes. Consta de 19 ítems para evaluar 7 componentes del sueño: calidad subjetiva del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia habitual del sueño, alteraciones del sueño, uso de medicamentos para dormir y disfunción durante el día. Este estudio cuenta con una confiabilidad interobservador aceptable, así como validez

aceptable. Un puntaje >5 muestra una sensibilidad del 89.6% y una especificidad del 86.5% para distinguir personas con alteración del sueño. Esta escala ha sido validada para su uso clínico en la práctica psiquiátrica, así como para actividades de investigación (Buysse, 1988).

h. Operacionalización de las variables:

Variable	Definición operacional	Unidad de medida	de	Tipo de variable
Sexo	Género del paciente	Masculino femenino	o	Cualitativa nominal dicotómica
Edad	Edad en años del paciente	Años		Cuantitativa discreta
Ocupación previa y actual	Fuente de ingresos del paciente	Desempleado Empleado Independiente económicamente	o	Cualitativa nominal
Escolaridad	Cantidad de años de estudio a partir de Primaria	Años de escolaridad formal		Cuantitativa ordinal
Nivel socioeconómico	Nivel socioeconómico asignado por Trabajo Social del INR	0,1,2,3,4,5,6,7		Cuantitativa discreta
Tiempo de evolución	Tiempo transcurrido desde el EVC	Meses		Cuantitativa discreta
Factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades	Factores de riesgo y comorbilidades que presenta el paciente en el momento del estudio	Diabetes mellitus Hipertensión Dislipidemia Tabaquismo Alcoholismo Otras		Cualitativa nominal
Depresión y ansiedad	≥ 19 puntos en la escala HADS (Anexo 2)	Con depresión o ansiedad	sin y	Cualitativa nominal
Depresión y ansiedad	Puntos en la escala HADS (Anexo 2)	Severidad de depresión o ansiedad	de y	Cuantitativa discreta
Depresión	≥ 11 puntos en la subescala HADS para depresión (Anexo 2)	Con depresión	o sin	Cualitativa nominal

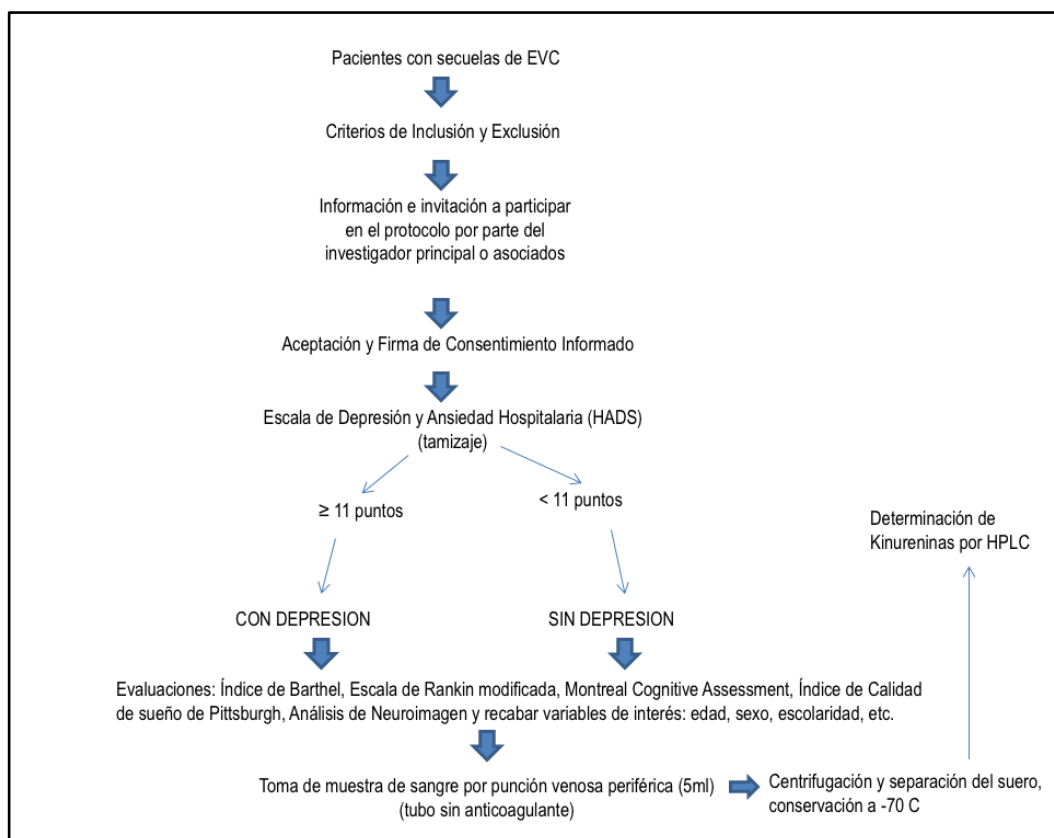
Depresión	Puntos en la subescala HADS para depresión (Anexo 2)	Severidad depresión	Cuantitativa discreta
Ansiedad	≥ 11 puntos en la subescala HADS para ansiedad (Anexo 2)	Con o sin ansiedad	Cualitativa nominal dicotómica
Ansiedad	Puntos en la subescala HADS para ansiedad (Anexo 2)	Severidad ansiedad	Cuantitativa discreta
Funcionalidad	Índice de Barthel (Anexo 3)	0-100	Cuantitativa discreta
Funcionalidad	Medida de Independencia Funcional (FIM) (Anexo 4)	0-126	Cuantitativa discreta
Funcionalidad	Escala de Rankin modificado (ERm) (Anexo 5)	0-6	Cuantitativa discreta
Estado cognitivo	Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA) (Anexo 6)	26-30 puntos: Estado cognitivo normal 0-25 puntos: Estado cognitivo alterado	Cuantitativa discreta
Calidad del sueño	Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (PSQI) (Anexo 7)	0-5 puntos: buena calidad de sueño 6-21 puntos: mala calidad del sueño	Cualitativa nominal dicotómica
Metabolitos de la vía de la kinurenina	Niveles séricos de: -triptófano (Trp) -kinurenina (L-Kyn) -ácido kinurénico (KYNA) -3 hidroxikinurenina (3HK) -ácido quinolínico (Quin)	Mmol Pmol Fmol	Cuantitativa continua
Peroxidación lipídica (LP): Marcador de estrés oxidativo	Niveles séricos	Mmol/ml	Cuantitativa continua

Glutación (GSH)	Niveles séricos	Mmol		Cuantitativa continua
Hemisferio	Localización topográfica de la lesión por RM	Derecho izquierdo	o	Cualitativa nominal dicotómica
Tipo de EVC	Etiología	Isquémico hemorrágico	o	Cualitativa nominal dicotómica

i. Descripción operativa del estudio y flujograma general del estudio:

En primera instancia a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión y previa firma del consentimiento informado (Anexo 1) se les aplicará la escala de depresión y ansiedad hospitalaria (HADS) (Anexo 4) y, en caso de una puntuación igual o mayor a 11 puntos en la subescala y 19 puntos en la escala completa, se considerarán como individuos con depresión y/o ansiedad.

En la siguiente figura se muestra el flujograma de actividades a realizar desde que llega el paciente con secuelas de EVC al Instituto Nacional de Rehabilitación LGII:



Técnica para la obtención, el procesamiento y análisis de la muestra sanguínea:

Técnica de obtención de sangre venosa periférica, conservación y transporte:

Siempre que fue posible, se prefirió la toma de la muestra de sangre del brazo izquierdo (no dominante), y previa elección de la vena a puncionar (cubital, cefálica o basílica), se procedió a realizar la asepsia y antisepsia de la región del pliegue antecubital con alcohol etílico. Se procedió a ligar el brazo 4-5 cms. por sobre el pliegue antecubital y se realizó la punción de la vena mediante un sistema de extracción al vacío (Vacutainer), obteniendo un volumen promedio de 5 ml de sangre total; se conservó en un tubo sin anticoagulante para la separación posterior del suero y los elementos formes de la sangre a través de centrifugación refrigerada. Las muestras de suero debidamente identificadas se conservaron a -70°C hasta su análisis posterior. Una vez reunidas un promedio de 20-30 muestras se transportaron en un recipiente térmico hermético refrigerado con hielo seco o nitrógeno líquido, para finalmente ser procesadas en el Departamento de Neuroquímica del INNN.

Determinación de kinureninas:

Las muestras fueron tratadas con HClO₄ 6% (1:1) y centrifugadas por 15 min a 20,000 x g. Los sobrenadantes fueron analizados por HPLC utilizando una columna C18 fase reversa (80 X 4.6 mm, Thermo Scientific) e isocráticamente eluidos usando un fase móvil que contiene 250 mM acetato de zinc, 50 mM acetato de sodio y 3% acetonitrilo (pH 6.2), con un flujo de 1 ml/min y detector de fluorescencia (S200; Perkin Elmer, Beaconsfield, UK) (Wu et al., 1992). L-KYN y KYNA fue detectado a 344 nm de excitación y 398 nm de emisión (tiempo de retención de 3 min y 7 min,

respectivamente); Trp a 246 nm excitación y 398 nm de emisión. La detección de QUIN y 3-HK se realizó en las mismas condiciones pero usando un detector UV PDA Perkin Elmer usando una longitud de onda de 238 nm.

Medición de la peroxidación lipídica (LP):

1. Los niveles de LP se detectarán en el plasma midiendo la formación del aducto derivado del ácido tiobarbitúrico (TBA-RS).
2. De manera breve, a 100 µL de suero se le agregan 210 µL de una mezcla X(200 µL de ácido sulfúrico 50mM + 10 µL de BHT 2 nM), posteriormente se agita la reacción y se le agregan 250 µL de TBA (0.75 g TBA + 15 g ácido tri-cloro acético + 2.54 mL HCl)
3. Posteriormente la mezcla se calienta a 94 °C por 60 minutos. Se colocan en hielo por 5 minutos y son centrifugadas a 14000 × g por 15 minutos a 4°C.
4. El sobrenadante (200 µL por poso) se colocan en una microplaca transparente de fondo plano y es medido a una longitud de onda de 532 nm.

Al mismo tiempo se estableció una curva entandar de MDA

Stock padre: 4.17 M (stock del kit) a partir de el se preparará 0.1 mM

Stock 1 (0.1 M): se toman 1 µL de MDA 4.17 M + 40.7 µL de H₂O

Stock 2 (0.4 mM): se toma 1 µL del stock 1 (0.1M) + 249 µL de H₂O

Stock 3 (0.04 mM): se toman 100 µL del stock 2 (0.4 mM) + 900 µL de H₂O

A partir del stock 3 (0.04 mM o 40 µM) se realizaron los siguientes puntos de MDA:

DMA	µL del 40 µM	H ₂ O
0.1	2.5	997.5
0.5	12.5	987.5
1	25	975
2	50	950
4	100	900
8	200	800
16	400	600

Para el caso de la reacción de TBARs de los puntos de la curva estándar, se tomaron 100 μ L del punto de estándar y se le adicionaron 250 μ L de la mezcla de TBA (0.75 g TBA + 15 g ácido tri-cloro acético + 2.54 mL HCl).

Las reacciones fueron realizadas por duplicado, se promediaron los duplicados se interpolaron los datos con la curva estándar y el resultado se expresó en []s μ M

Cálculos de solución de TBA (esta solución es muy estable por mucho tiempo almacenándola en congelación):

Reactivo	Para 50 mL	Para 150 mL
Agua bidestilada	48.75 mL	146.25 mL
Ácido tricloroacético	7.5 g	22.5 g
Ácido clorhídrico	1.25 mL	3.75 mL
Ácido tiobarbitúrico	0.1875 g	0.5625 g

Determinación de GSH en microplaca (método fluorométrico de o-ftalaldehído, Senft et. al., 2000 “Determining Glutathione and Glutathione Disulfide Using the Fluorescence Probe o-Phthalaldehyde”):

Procesamiento del tejido (suero):

1. A 50 μ L de suero son adicionados 150 μ L de ácido metafosforico al 5% (P/V), de preferencia fresco, para disolver el ácido metafosforico se calienta el agua a 40°C aproximadamente.
2. Se deja incubando por una hora en frío y posteriormente se centrifuga a 14,000 rpm por 15 minutos a 4°C.
3. El sobrenadante claro es usada para las determinaciones de GSH y GSSG.

Curva estándar “GSH”:

El GSH se prepara previo al uso (tiene una estabilidad de 7 días a -70°C), dado que se forman GSSG, se tienen que reducir agregando Zinc 25mg por cada mL de GSH 1 mM (se prepara en TCA-RQB) con posterior centrifugación suave y filtración ($\theta \leq 0.22 \mu$ m).

Las curvas de GSH, se tienen que establecer en cantidades de tal manera que las muestras a analizar caigan dentro de los puntos de la curva, para garantizar correcta evaluación de los niveles de GSH.

Para cada punto ya sea curva o muestra se realizan por duplicado (si se observa mucha variación se recomienda hacer triplicados). Se hacen dos reacciones una independiente de GSH (NEM) tubo A y otra dependiente de GSH (tubo B). Los reactivos se agregan en el siguiente orden:

Reactivos	Reacción A (independiente de GSH)							Reacción B (dependiente de GSH)						
GSH 0-2nmol (µL)	0	1	2	5	10	20	30	0	1	2	5	10	20	30
5% TCA-RQB (µL)	30	29	28	25	20	10	0	30	29	28	25	20	10	0
NEM (µL)	A todos se les agregan 4 µL							A todos se les agregan 4 µL de RQB						
Buffer de PK 1M pH: 7	A todos se les agregan 50 µL													
	<i>Se agitan un poco y se incuban por 5 minutos a temperatura ambiente y sin oscuridad</i>													
Buffer de PK 0.1M pH: 6.9	A todos se les agregan 200 µL													
OPA 5mg/mL	A todos se les agregan 30 µL													
	<i>Se incuban la placa en oscuridad por 30 minutos a temperatura ambiente y se lee a 365/5-nm excitación y 430/20-nm de emisión</i>													

Determinación de los valores de GSH:

Para la cuantificación de la muestra se tiene que buscar los µL necesarios de homogenado para que los valores de fluorescencia entren dentro de la curva estándar, agregando los reactivos en el siguiente orden y de forma similar a la curva estándar.

Para plasma el volumen fue de 5 µL.

Reactivos	Reacción A (independiente de GSH)	Reacción B (dependiente de GSH)
Homogenado 70°C (µL)	0-30	0-30
5% TCA-RQB (µL)	Compensa el volumen anterior, 30 µL en total	Compensa el volumen anterior, 30 µL en total

NEM (μL)	A todos se les agregan 4 μL	A todos se les agregan 4 μL de RQB
Buffer de PK 1M pH: 7	A todos se les agregan 50 μL	
<i>Se agitan un poco y se incuban por 5 minutos a temperatura ambiente y sin oscuridad</i>		
Buffer de PK 0.1M pH: 6.9	A todos se les agregan 200 μL	
OPA 5mg/mL	A todos se les agregan 30 μL	
<i>Se incuban la placa en oscuridad por 30 minutos a temperatura ambiente y se lee a 365/5-nm excitación y 430/20-nm de emisión</i>		

Se obtiene el valor promedio de cada punto de la curva, con ellos se hace una gráfica de dispersión con ecuación bajo la curva, obteniendo la correlación R², que es la linealidad de la reacción, y el valor del blanco que es la fluorescencia de fondo y la pendiente bajo la curva.

Se interpolan la fluorescencia de la muestra en base a la curva (cantidades conocidas de GSH). La cuantificación por g de tejido se hace de la siguiente manera:

$$\frac{\text{nmol obtenidos (curva)}}{\mu\text{L usados}} / 1000 \times 1000000 = \mu\text{mol/L}$$

Para el caso del plasma las unidades en las que se expresará serán μmol/L

Primero los nanomoles obtenidos en la curva se dividen entre los μL empleados para GSH 5 μL y para GSSG 30 μL.

Después se dividen entre 1000 para convertir los nanomoles en micromoles, y posteriormente por 1,000,000 para expresar los micromoles por microlitro en un Litro, que es como vi en algunos artículos que lo reportan.

$$\frac{\frac{\text{nmol obtenidos (curva interpolación)}}{\mu\text{L de homogenado}}}{1000} * 1000\ 000 = \mu\text{mol/L}$$

IX. Análisis estadístico propuesto

En primera instancia se utilizó estadística descriptiva, empleando medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar) para resumir las variables demográficas, clínicas, funcionales y cognitivas.

Posteriormente se utilizó la prueba de Shapiro Wilk para analizar los datos y definir si las variables presentan una distribución normal o anormal. Se realizó un análisis de correlación con la Prueba de Pearson (variables con distribución normal) y con la Prueba de Spearman (variables con distribución anormal) para identificar la correlación entre la severidad de depresión y ansiedad (HADS) y las variables demográficas, clínicas, funcionales y cognitivas. Así mismo, se realizaron las mismas pruebas para identificar la correlación entre la severidad de depresión y ansiedad (HADS) y los niveles séricos de Kinureninas.

Finalmente, se realizaron pruebas de T de Student (variables con distribución normal) o U de Mann-Whitney (variables con distribución anormal) para evidenciar las diferencias en las distintas evaluaciones entre el grupo de pacientes con o sin depresión o ansiedad.

X. Consideraciones éticas:

Método que se utilizó para obtener el consentimiento informado:

- Riesgos físicos, sociales o legales a los que pueden verse sometidos los pacientes
- Métodos utilizados para minimizar los riesgos principales
- Beneficios potenciales que pueden obtener los participantes en el estudio

Los investigadores realizaron el estudio de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. El estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo y cumpliendo con las normas de buena práctica clínica (BPC).

1. Durante la realización de este estudio se tomaron en cuenta los principios de la bioética como: beneficencia, no maleficencia, autonomía y justicia.

2. Se sometió a comité de ética del INR LGII

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.

4. Se otorgó una descripción completa del estudio a los posibles participantes, con un consentimiento informado escrito donde se explicó en qué consistió la toma de muestra sanguínea y con qué 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 participaron en el estudio.

8. Los resultados obtenidos se informaron a Médicos de Rehabilitación del INR LGII y se intentarán publicar 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 información recolectada fue registrada en base de datos de manera confidencial.

11. 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.

12. 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 de categoría II, riesgo mínimo.

XI. Resultados:

En primera instancia se utilizó estadística descriptiva, empleando medidas de tendencia central (promedio, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar) para resumir las variables demográficas y clínicas.

En este estudio se incluyeron 63 pacientes, de los cuales, 28 eran mujeres (44%) y 35 eran hombres (56%), el rango de edades abarcaba entre 27 y 92 años (56.62 ± 11.94).

Total pacientes	Género		Edad		
	Femenino	Masculino	Rango	Media	DS
63	28 (44%)	35 (56%)	27-92	56.62	± 11.94

De acuerdo al tipo de Evento Vascular Cerebral, 54 pacientes (86%) presentaron un EVC de tipo isquémico y 9 pacientes (14%) de tipo hemorrágico; de éstos, 33 pacientes (52%) lo presentaron en el hemisferio derecho, 26 pacientes (42%) en el hemisferio izquierdo y 4 pacientes (6%) de forma bilateral.

Total de pacientes	Tipo de EVC		Sitio de la lesión: hemisferio cerebral		
	Isquémico	Hemorrágico	Derecho	Izquierdo	Bilateral
63	54 (86%)	9 (14%)	33 (52%)	26 (42%)	4 (6%)

En cuanto a la escolaridad, 20 pacientes (32%) tenían 0-6 años de escolaridad, 23 pacientes (36%) tenían 7-12 años de escolaridad y 20 pacientes (32%) tenían 13-21 años de escolaridad. Posterior al EVC, 34 pacientes (54%) se encontraban

desempleados, 16 pacientes (25%) empleados, 11 pacientes (18%) trabajaban en el hogar y 2 pacientes (3%) se encontraban pensionados.

Total de pacientes	Escolaridad			Situación laboral			
	0-6 años	7-12 años	13-21 años	Desempleo	Empleo	Ama casa	Pensionado
63	20 (32%)	23 (36%)	20 (32%)	34 (54%)	16 (25%)	11 (18%)	2 (3%)

También se registró el Nivel Socioeconómico (NSE) de los pacientes, tomando en cuenta la clasificación otorgada por el servicio de Trabajo Social de la institución. Dicha clasificación otorga un nivel socioeconómico del 0-6, donde el 0 es el nivel más bajo y el 6 más alto. De 63 pacientes, encontramos 11 pacientes (17.4%) con el NSE 1, 28 pacientes (44.4%) con el NSE 2, 17 pacientes (26.9%) con el NSE 3, 4 pacientes (6%) con NSE 4, 1 paciente (1.5%) con NSE 5, ningún paciente con NSE 6 y 2 pacientes (3%) no contaban con clasificación debido a que fueron referidos por otra institución.

Total de pacientes	NSE 0	NSE 1	NSE 2	NSE 3	NSE 4	NSE 5	NSE 6
63	0	11 (17.4%)	28 (44.4%)	17 (26.9%)	4 (6%)	1 (1.5%)	0

De acuerdo a las comorbilidades, 61 pacientes (97%) presentaron 1 o más de las siguientes enfermedades o factores de riesgo para EVC: Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), dislipidemia, tabaquismo y alcoholismo. De éstos, 25 pacientes (39%) presentaban Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2), 41 pacientes (65%) Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) y 40 pacientes (63%) dislipidemia. Asimismo, 17 pacientes (27%) fumaban y 19 pacientes (30%) contaban con el antecedente de alcoholismo. 10 pacientes (16%) presentaban otras comorbilidades, dentro de las cuales destacan 6 pacientes con cardiopatía (fibrilación auricular, valvulopatía mitral, cardiopatía isquémica) 1 paciente con anemia aplásica, 2

pacientes con insuficiencia renal, 1 paciente con migraña y 1 paciente con cáncer gástrico en remisión.

Comorbilidades					
DM 2	HAS	Dislipidemia	Tabaquismo	Alcoholismo	Otras
25 (39%)	41 (65%)	40 (63%)	17 (27%)	19 (30%)	10 (16%)

En cuanto a otras variables clínicas que se midieron con escalas:

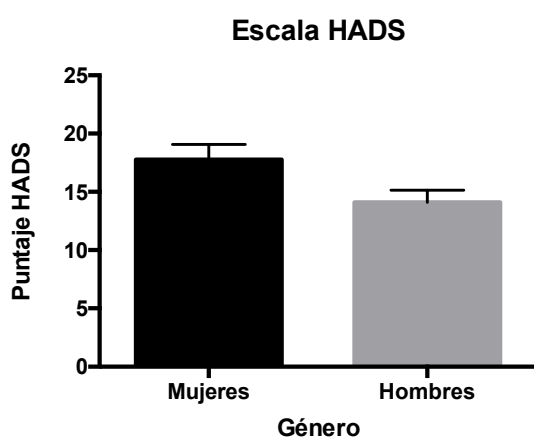
-Aplicamos la escala de Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA) para detectar alteración cognitiva, tomando como valor de referencia <26 puntos para detectar alteración cognitiva. De los 50 pacientes a quienes se les aplicó esta escala, 50 pacientes (82%) presentaron alteración cognitiva.

-Aplicamos la escala de Pittsburgh para detectar trastornos en la calidad del sueño. Se tomó como valor de referencia para detectar alteraciones del sueño un puntaje ≥ 6 puntos (Buysse, 1988). De los 42 pacientes a quienes se les aplicó la escala, 31 pacientes (73.8%) presentaron un trastorno del sueño.

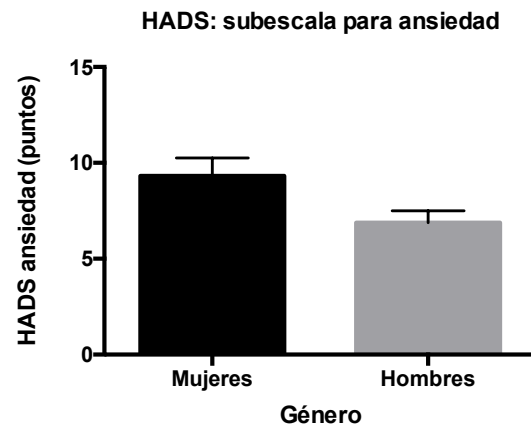
En cuanto a la presencia de depresión y ansiedad de acuerdo al puntaje obtenido en el HADS, se encontró: 10 pacientes (15.8%) con depresión (subescala de depresión), 17 pacientes (26.9%) con ansiedad (subescala de ansiedad) y 23 pacientes (36.5%) con depresión y ansiedad (HADS total); únicamente 7 pacientes (11%) presentaron ambas subescalas positivas, es decir, la coexistencia de ansiedad y depresión. En cuanto a la presencia de depresión y ansiedad en las mujeres (28), 8 (28.5%) presentaron depresión (subescala de depresión), 12 (42.8%) presentaron ansiedad y 15 (53.5%) presentaron depresión y ansiedad (HADS total). En cuanto a la presencia de depresión y ansiedad en los hombres (35), 2 (5.7%) presentaron depresión, 5 (14.2%) presentaron ansiedad, y 8 (22.8%) presentaron depresión y ansiedad (HADS total).

	Total	Subescala Depresión positiva	Subescala Ansiedad positiva	HADS total positivo
Total pacientes	63	10 (15.8%)	17 (26.9%)	23 (36.5%)
Mujeres	28	8 (28.5%)	12 (42.8%)	15 (53.5%)
Hombres	35	2 (5.7%)	5 (14.2%)	8 (22.8%)

Comparamos el puntaje obtenido en la escala y subescalas HADS de hombres y mujeres. En este análisis encontramos un puntaje significativamente mayor en las mujeres en cuanto a la escala HADS total (p 0.0324) y la subescala para ansiedad (p 0.0262). Sin encontrar diferencia significativa en la subescala para depresión.



*Prueba T de Student paramétrica p 0.0324
*Error Estándar



*Prueba T de Student paramétrica p 0.0262
*Error Estándar

En cuanto a la presencia de depresión y ansiedad de acuerdo al hemisferio afectado, de 33 pacientes con lesión en hemisferio derecho, 15 (45%) presentaron depresión y ansiedad y, de 26 pacientes con lesión en el hemisferio izquierdo, 7 (27%) presentaron ansiedad y depresión. Se realizó la prueba T de Student paramétrica para comparar el puntaje del HADS total en ambos grupos, sin encontrar diferencia significativa.

Hemisferio donde se encuentra la lesión	Escala HADS positiva para depresión y/o ansiedad
Hemisferio derecho (Total 33)	15 (45%)
Hemisferio izquierdo (Total 26)	7 (27%)

En el análisis bioquímico de las muestras sanguíneas, se midieron los niveles de peroxidación lipídica (marcador de estrés oxidativo) y de glutatión (GSH, mmol) (el antioxidante más potente a nivel cerebral).

Molécula	Abreviatura	Unidad	Niveles séricos (Promedio +- DS)
Peroxidación lipídica	PL		0.4424 ± 0.5545
Glutatión	GSH	Micromolar (mmol)	182.3 ± 48.27

Asimismo, se midieron los siguientes metabolitos de la vía de la kinurenina:

Molécula	Abreviatura	Unidad	Niveles séricos (Promedio +- DS)
L-triptófano	Trp	Picomoles (pmol)	2161 ± 6133
L-Kinurenina	L-kyn	Picomoles (pmol)	8563 ± 5042
Ácido Kinurénico	KYNA	Femtomoles (fmol)	407 ± 570.4
3-Hidroxikinurenina	3HK	Picomoles (pmol)	1202 ± 540.1
Ácido Quinolínico	Quin	Picomoles (pmol)	159.5 ± 159

Para su análisis, también se calcularon varios índices, los cuales están ampliamente reportados en la literatura como marcadores de recambio de los metabolitos de la vía de la kinurenina. Dichos índices se muestran en la siguiente tabla:

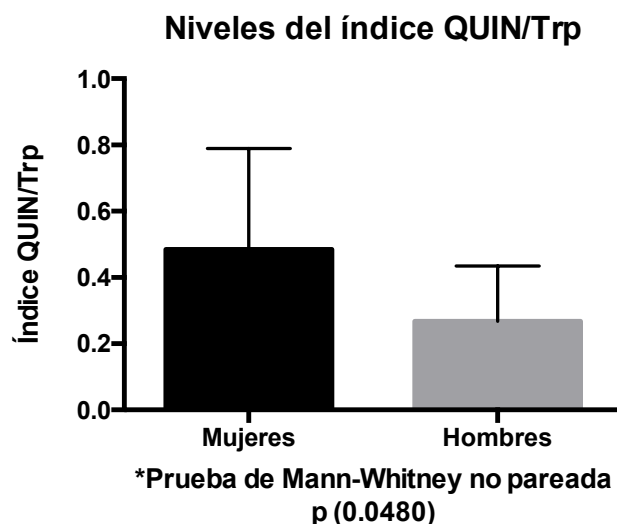
Índice	Índice en abreviatura
Metabolito de la vía de la kinurenina / Precursor Triptófano (Trp)	L-kyn/Trp
	KYNA/Trp
	Quin/Trp
	3HK/Trp
Metabolito de la vía de la kinurenina / Precursor Kinurenina (L-Kyn)	KYNA/L-kyn
	Quin/L-kyn
	3HK/L-kyn

Para su análisis estadístico, se aplicó la prueba de Shapiro Wilk para definir la distribución de cada variable. Se realizó un análisis de correlación con la Prueba de Pearson (variables con distribución normal) y con la Prueba de Spearman (variables con distribución anormal) para identificar la correlación entre la puntuación de depresión y ansiedad (HADS) y los niveles séricos de los metabolitos de la vía de la

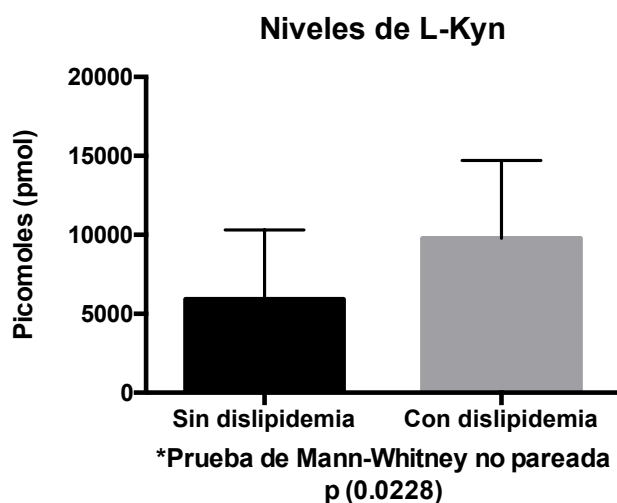
Kinurenina, los niveles de peroxidación lipídica y los niveles de glutatión, sin encontrar correlación significativa entre estas variables. Se realizó el mismo análisis tomando en cuenta únicamente los pacientes con HADS positivos para depresión y/o ansiedad, sin encontrar correlación con los niveles séricos de las moléculas ya mencionadas.

Posteriormente, se utilizó la prueba T de Student (variables con distribución normal) o U de Mann-Whitney (variables con distribución anormal) para evidenciar las diferencias en los niveles séricos de los metabolitos de la vía de la Kinurenina, los niveles de peroxidación lipídica y los niveles de glutatión entre el grupo de pacientes con y el grupo de pacientes sin depresión y/o ansiedad (HADS), sin encontrar diferencias significativas.

Al analizar las diferencias en los niveles séricos de estos metabolitos entre hombres y mujeres, únicamente se encontró significativamente más elevado el **índice QUIN/Trp (p 0.0480)** en mujeres.



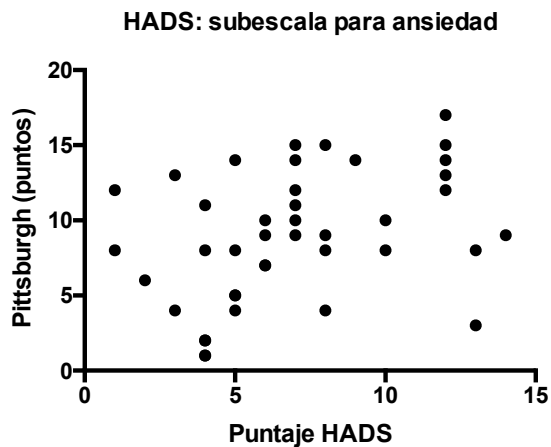
También se realizó el análisis de acuerdo a la presencia o ausencia de Diabetes Mellitus tipo 2, sin encontrar una diferencia significativa y de acuerdo a la presencia o ausencia de dislipidemia, encontrando significativamente más elevados los niveles de **L-Kyn (p 0.0228)** en pacientes con dislipidemia.



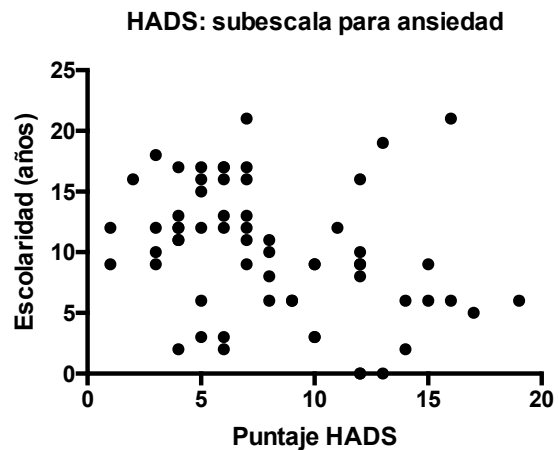
Se utilizaron las mismas pruebas de correlación entre la severidad de depresión y ansiedad (HADS) y distintas variables demográficas (edad, nivel socioeconómico, escolaridad), clínicas (tiempo de evolución, calidad del sueño), funcionales (Barthel, FIM, Ranking Modificado) y cognitivas (MOCA).

Se obtuvo una correlación significativa, aunque débil, de la **subescala de HADS para ansiedad** con las siguientes variables:

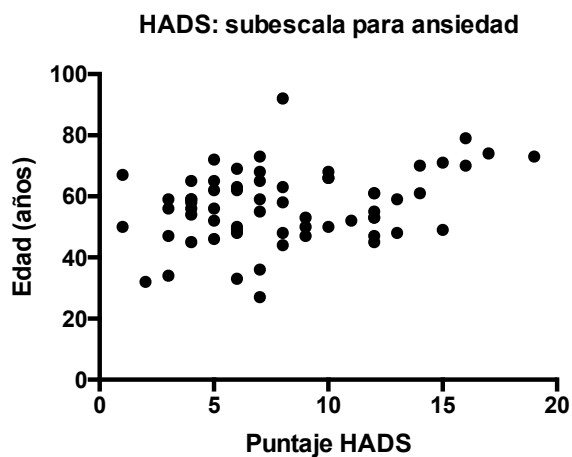
Variable	p	r
Correlación positiva		
Puntaje en la escala de Pittsburgh	0.0066	0.4127
Edad	0.0079	0.3266
Correlación negativa		
Años de escolaridad	0.0065	-0.3391
Tiempo de evolución	0.0407	-0.2546



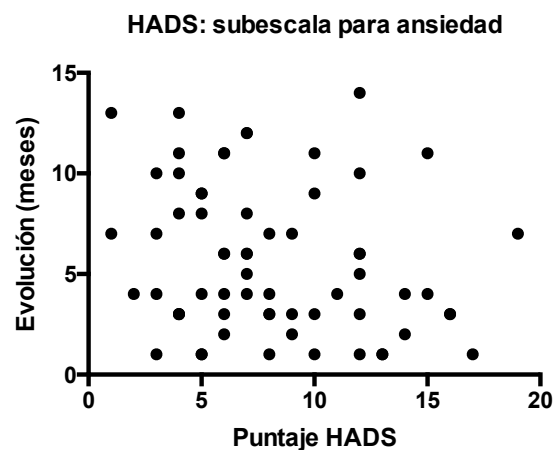
*Prueba de Pearson paramétrica
r 0.4127 p 0.0066



*Prueba de Pearson paramétrica
r -0.3391, p 0.0065



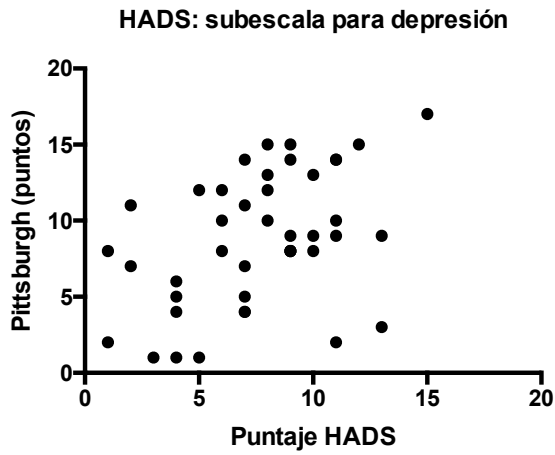
*Prueba de Pearson paramétrica
r 0.3266, p 0.0079



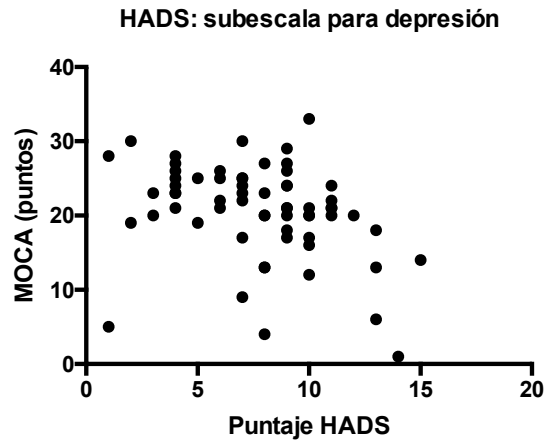
*Prueba de Spearman no paramétrica
r -0.2546, p 0.0407

También se encontró una correlación significativa, aunque débil también, de la **subescala de HADS para depresión** con las siguientes variables:

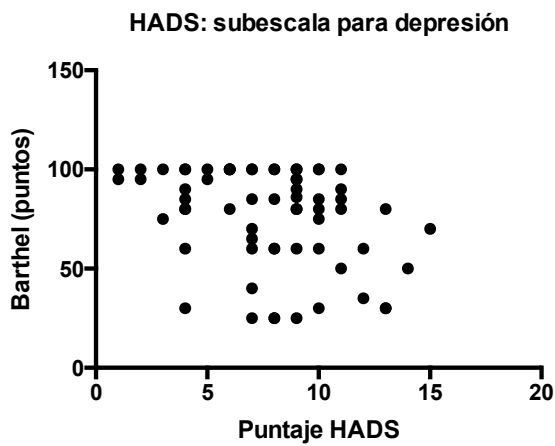
Variable	p	r
Correlación positiva		
Puntaje en la escala de Pittsburgh	0.0038	0.4367
Rankin Modificado	0.0063	0.3355
Correlación negativa		
MoCA	0.0021	-0.3803
Barthel	0.0059	-0.3382
Años de escolaridad	0.0085	-0.3289
FIM total	0.0076	-0.3283
FIM motor	0.0199	-0.2882
Tiempo de evolución	0.0386	-0.2572



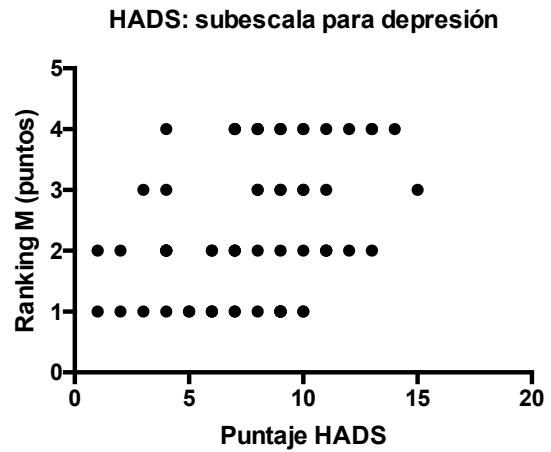
*Prueba de Pearson paramétrica
 r 0.4367, p 0.0038



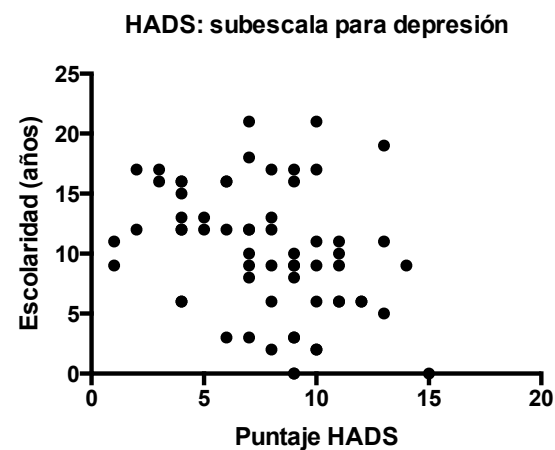
*Prueba de Spearman no paramétrica
 r -0.3803, p 0.0021



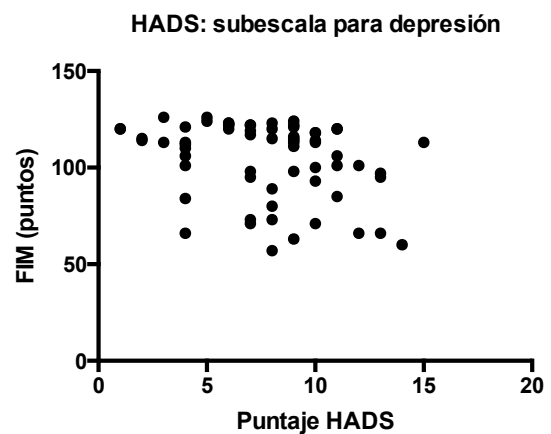
*Prueba de Spearman no paramétrica
 r -0.3382, p 0.0059



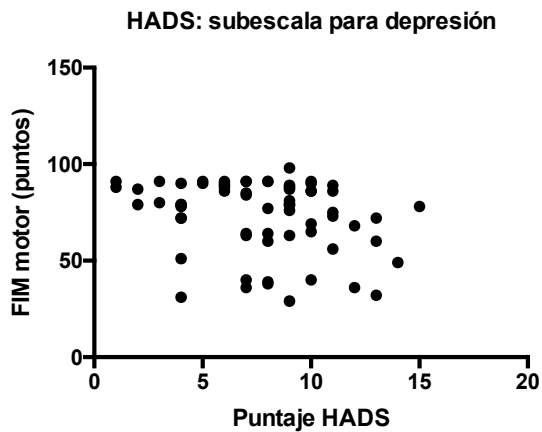
*Prueba de Spearman no paramétrica
 r 0.3355, p 0.0063



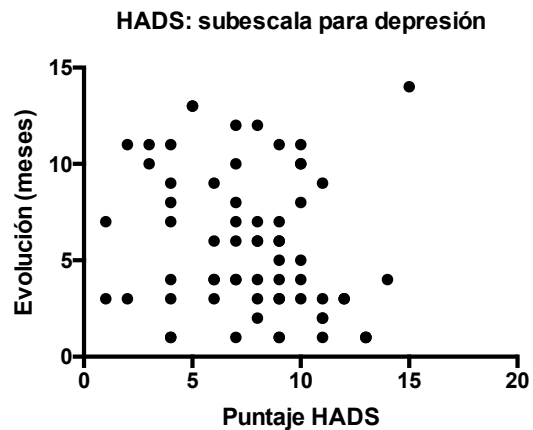
*Prueba de Pearson paramétrica
 r -0.3289, p 0.0085



*Prueba de Spearman no paramétrica
 r -0.3283, p 0.0076



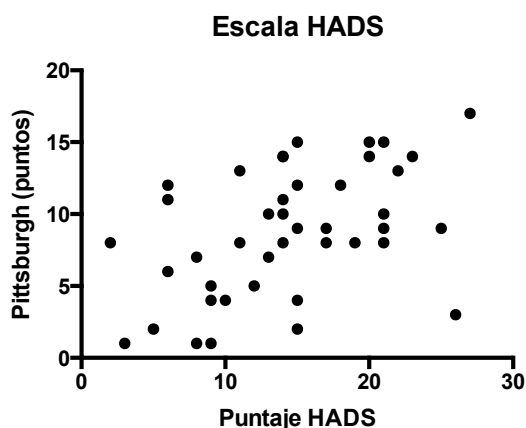
*Prueba de Spearman no paramétrica
r -0.2882, p 0.0199



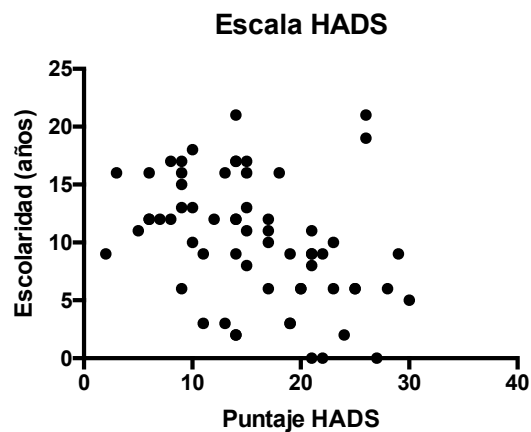
*Prueba de Spearman no paramétrica
r -0.2572, p 0.0386

En cuanto al **HADS total** se encontró una correlación significativa, aunque débil también, con las siguientes variables:

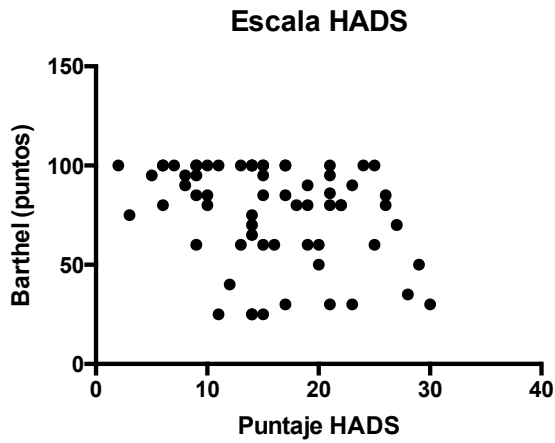
Variable	p	r
Correlación positiva		
Puntaje en la escala de Pittsburgh	0.0017	0.4688
Rankin Modificado	0.0185	0.2913
Edad	0.0344	0.2629
Correlación negativa		
Años de escolaridad	0.0024	-0.3753
Barthel	0.0151	-0.3004
MoCA	0.0241	-0.2839
Tiempo de evolución	0.0322	-0.2660
FIM motor	0.0398	-0.2557
FIM total	0.0400	-0.2555
Nivel socioeconómico	0.0469	-0.2513



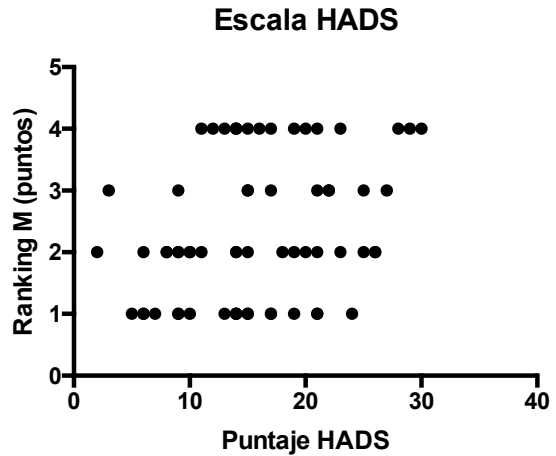
*Prueba de Pearson paramétrica
r 0.4688, p 0.0017



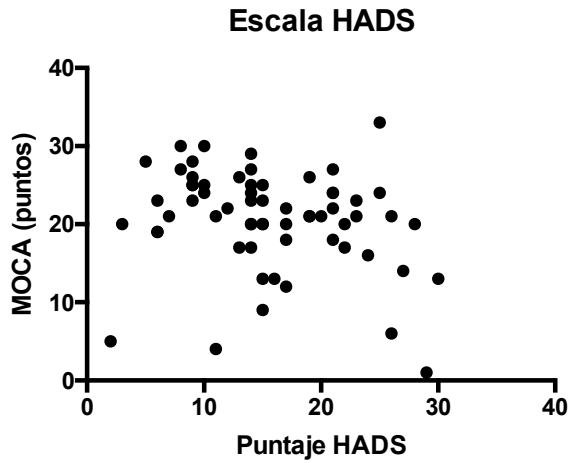
*Prueba de Pearson paramétrica
r -0.3753, p 0.0024



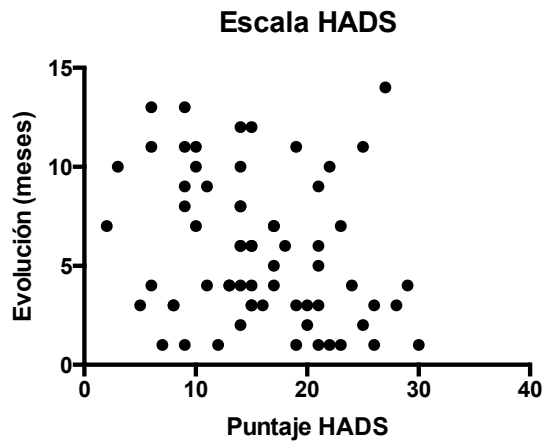
*Prueba de Spearman paramétrica
r 0.3004, p 0.0151



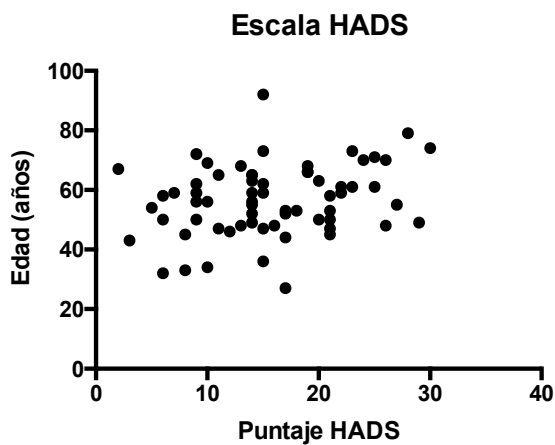
*Prueba de Spearman no paramétrica
r 0.2913, p 0.0185



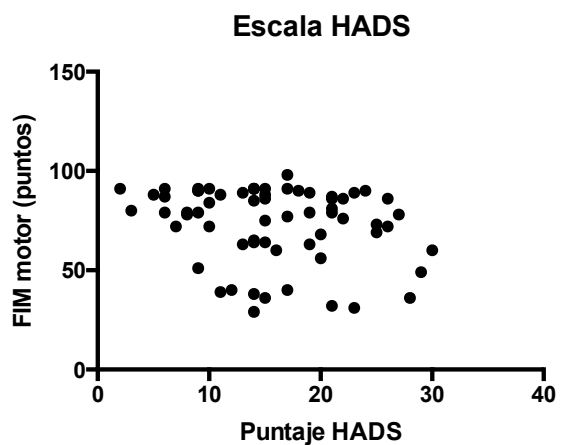
*Prueba de Spearman no paramétrica
r -0.2839, p 0.0241



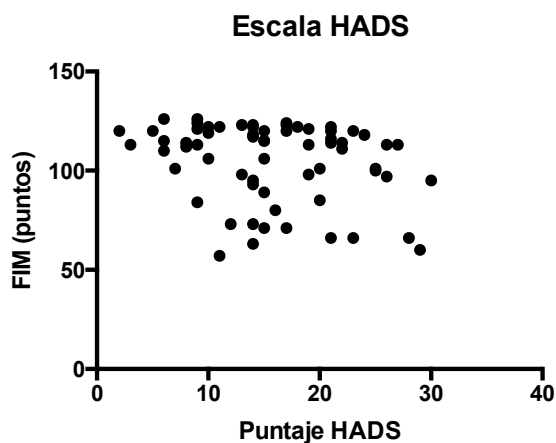
*Prueba de Spearman no paramétrica
r -0.2660, p 0.0322



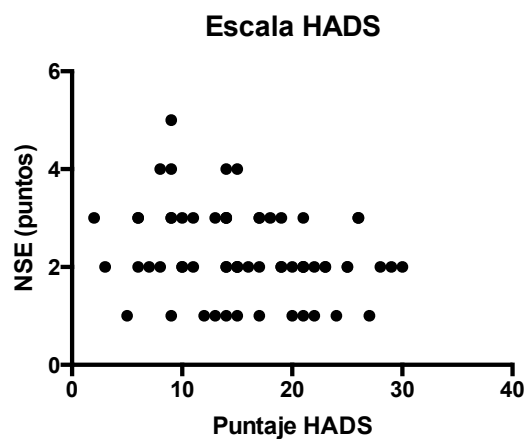
*Prueba de Pearson paramétrica
r 0.2629, p 0.0344



*Prueba de Spearman no paramétrica
r -0.2557, p 0.0398



*Prueba de Spearman no paramétrica
 $r = -0.2555$, $p = 0.0400$



*Prueba de Spearman no paramétrica
 $r = -0.2513$, $p = 0.0469$

XII. Discusión:

1.- Discusión sobre el análisis descriptivo de la población estudiada

En nuestra población de estudio podemos ver que las características demográficas son favorables para nuestro análisis, ya que la distribución por género es bastante equitativa, sin embargo, encontramos un discreto predominio del género masculino (44% mujeres y 56% hombres), lo cual es esperado debido a que la incidencia de EVC es mayor en los hombres durante la edad productiva (Go, 2014), y la mayoría de nuestra población de estudio se encuentra en dicha etapa de la vida (edad promedio 56.62 ± 11.94 años).

En cuanto al tipo de EVC, encontramos una frecuencia similar a la de la población general en el mundo (Krishnamurthi, 2013); en nuestro estudio, el 86% presentaron un EVC de tipo isquémico y el 14% un EVC de tipo hemorrágico. De nuestro grupo de pacientes, el 97% presentaron uno o más enfermedades o factores de riesgo para un EVC isquémico o hemorrágico, lo cual concuerda con lo que reporta la literatura en cuanto a las causas principales de esta enfermedad (O'Donnell, 2016).

En cuanto a los factores socioeconómicos, podemos observar la distribución del Nivel Socioeconómico (NSE) de nuestros pacientes, donde la mayoría presentan

niveles bajos: el más común siendo el nivel 2 (44.4%) y posteriormente nivel 3 (26.9%) y nivel 1 (17.4%). Asimismo, el 68% de los pacientes cuentan con menos de 12 años de escolaridad, lo cual implica que no cuentan con estudios de licenciatura y es más probable que dependan de actividades laborales que implican trabajo físico. Probablemente, debido a esto, encontramos que el 54% se encuentra desempleado y, un 11% más, con actividades en el hogar no remuneradas. Como reportamos en los antecedentes, la incidencia del EVC se ha duplicado en los países de ingresos bajos y medios, y la prevalencia de pacientes con secuelas de EVC tiene un alto impacto económico en el desarrollo socioeconómico de los países (Johnson, 2016), así como de la familia, lo cual puede explicar la situación socioeconómica de nuestros pacientes. Debido a estos factores, es de vital importancia reintegrar a su vida laboral a esta población vulnerable, siendo que la mayoría de estas personas se encuentran en una edad productiva.

2.- Discusión sobre la frecuencia de depresión y ansiedad

Las personas que presentaron un EVC agudo, tienen un alto riesgo para presentar depresión y ansiedad. En México, hay una escasez de información sobre el impacto de la enfermedad cerebrovascular en la salud pública y no hay información sobre el déficit cognitivo, depresión y ansiedad secundaria a EVC. En el 2014, en el Instituto de Neurología y Neurocirugía de la Ciudad de México, Arauz et al estudiaron a 165 pacientes con secuelas de EVC con el objetivo de evaluar la presencia de demencia post-EVC; utilizaron el Beck's Depression Inventory (BDI) para identificar la presencia de síntomas depresivos, reportando una frecuencia elevada de depresión post-EVC de un 56%.

En cuanto a la ansiedad post-EVC, se han reportado en otros países prevalencias del 18% al 35% (Campbell, 2013; Broomfield, 2015). En nuestro estudio,

utilizando la “Escala para Ansiedad y Depresión Hospitalaria” (HADS) (Sagen, 2009), encontramos una frecuencia del 36.5% para depresión y/o ansiedad. Los trastornos de ansiedad coexisten frecuentemente con la depresión (Campbell, 2013), sin embargo, en nuestro estudio, únicamente 7 pacientes (11%) presentaron ambas subescalas para depresión y ansiedad positivas.

También se ha reportado que estos trastornos emocionales suelen ser más comunes en las mujeres (Campbell, 2013); en nuestro estudio encontramos una mayor frecuencia en las mujeres (53.5%) que en los hombres (22.8%) y, no solamente encontramos mayor frecuencia, sino también mayor severidad de los síntomas, reportando una diferencia significativa con la prueba T de Student en el puntaje obtenido en la escala de HADS total (p 0.0324) y la subescala para ansiedad (p 0.0262).

Es difícil comparar resultados entre los diferentes estudios en cuanto a la frecuencia de la depresión post-EVC. En la literatura, hay una gran variabilidad en la frecuencia reportada de depresión y ansiedad post-EVC, probablemente esto se debe al uso de diferentes escalas, como la “Escala para Ansiedad y Depresión Hospitalaria” (HADS), el “Beck’s Depression Inventory (BDI)” (Arauz, 2014; Ormstad, 2014) o la escala de “Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D)” (Bensimon, 2014; Amy Wong, 2010); todas estas escalas con diferentes niveles de sensibilidad y especificidad en sí mismas. También se puede deber a diferencias en los criterios de selección de los pacientes (a las diferentes comorbilidades de los participantes), a la severidad del EVC agudo, el nivel de discapacidad posterior al EVC, así como al tiempo de evolución transcurrido posterior al EVC (Ayerbe, 2013; Ayerbe, 2014; Jorgensen, 2016).

En nuestro estudio, no reportamos el sitio anatómico específico de la lesión por EVC, sin embargo, reportamos el hemisferio afectado. Encontramos una mayor frecuencia de lesiones en el hemisferio derecho (33 pacientes) que en el izquierdo (26 pacientes); y encontramos mayor frecuencia de depresión y ansiedad en los pacientes con lesiones en el hemisferio derecho (45%) que en los pacientes con lesiones en el hemisferio izquierdo (27%), sin embargo, al tomar en cuenta el puntaje total del HADS en ambos grupos no se observaron diferencias significativas. En la literatura encontramos muchos trabajos que reportan la asociación de sitios anatómicos específicos, con la presencia de depresión y ansiedad (Koolschijn, 2009). Sin embargo, en cuanto a la asociación de la lateralidad de la lesión con la presencia de síntomas depresivos y ansiosos, los reportes son controversiales. Al igual que nosotros, algunos estudios han reportado asociación de dichos síntomas con lesiones grandes en el hemisferio derecho ($p < 0.01$) (MacHale, 1998). Otros estudios han reportado la asociación de depresión con lesiones de predominio en el hemisferio izquierdo (Robinson, 1982), mientras que dos revisiones sistemáticas más recientes, no encontraron asociación con la lateralidad de la lesión (Carson AJ, 2000; Singh A, 1998).

3.- Discusión sobre los hallazgos obtenidos en el análisis bioquímico y su relación con la presencia y severidad de depresión y ansiedad:

Como podemos ver, la depresión y ansiedad es un problema frecuente en pacientes con secuelas por EVC. La depresión y ansiedad afecta de manera muy importante la calidad de vida y recuperación de los pacientes con EVC (Herrmann, 1998; Ayerbe, 2014), y es por esto que es importante diagnosticarla y tratarla tempranamente. Se sabe que el tratamiento farmacológico da buenos resultados (Williams, 2007), sin embargo, se ha reportado que muchos pacientes con depresión

no responden a tratamiento farmacológico, y se piensa que esto se debe a la presencia de diferentes mecanismos fisiopatológicos de la depresión (G Spalletta, 2006). Es por esto, que resulta importante estudiar la neurobiología de la depresión post-EVC.

En la fisiopatología de la EVC y sus factores de riesgo (comorbilidades que conforman el síndrome metabólico) sabemos que existe un componente inflamatorio muy importante (G Spalletta, 2006; Koh, 2005); es por esto que desde hace algunas décadas se ha estudiado el posible papel de la inflamación en la génesis de la depresión en general y en la depresión post-EVC en particular, aunque en esta última patología ha sido muy poco estudiado. En este sentido la vía de la kinurenina (VK), la vía más importante de catabolismo del triptófano en el SNC, resulta fuertemente estimulada por el ambiente proinflamatorio sistémico, y debido a que algunos de sus metabolitos han demostrado poseer propiedades neuroactivas sobre los receptores glutamatergicos NMDA, sus metabolitos pueden estar implicados en el origen de la depresión, ansiedad y otras alteraciones cognitivas en pacientes con secuelas de EVC (Lapin, 1973; Ormstad, 2014; Bensimon, 2014).

En nuestro estudio medimos los niveles de los metabolitos de la vía de la kinurenina (triptófano (Trp), kinurenina (L-Kyn), ácido kinurénico (KYNA), 3 hidroxikinurenina (3HK), ácido quinolínico (Quin)), la peroxidación lipídica y el glutatión. Con los niveles de metabolitos de la vía de kinurenina calculamos los índices de dichos metabolitos entre sus precursores (triptófano y kinurenina) para tener mayor información sobre la actividad metabólica de dicha vía. Con estos resultados, realizamos todos los análisis estadísticos descritos en nuestros resultados sin encontrar correlaciones o diferencias significativas entre grupos.

En este sentido, consideramos que no se observó una correlación o asociación significativa entre los distintos niveles de kinureninas con las mediciones de ansiedad y depresión por varias razones; la principal razón pudiera ser el tamaño de la muestra. Otra causa importante es que el análisis bioquímico se realizó con una muestra de sangre periférica; y previamente se ha demostrado que no todos los metabolitos de la vía de la kinurenina logran atravesar fácilmente la Barrera Hematoencefálica (BHE). Por ejemplo, el KYNA, 3HK y QUIN no atraviesan la BHE, por lo tanto, los niveles séricos obtenidos en nuestro análisis, representan a los metabolitos periféricos y no sabemos con certeza si son representativos de lo que ocurre en el SNC (Schwarcz, 2002). Por otro lado, en la literatura encontramos tres estudios similares al nuestro en donde se ha tratado de relacionar los niveles de kinureninas con la severidad de los síntomas depresivos; al comparar los resultados obtenidos en dichos estudios encontramos lo siguiente:

1.- En el estudio por Ormstad et al, en el 2014, incluyeron a 45 pacientes, una muestra similar a la nuestra; realizaron sus evaluaciones a los 6,12 y 18 meses de evolución, en una etapa subaguda y crónica, de manera similar a nosotros, sin embargo, utilizaron un instrumento diferente el “Beck Depression Inventory” (BDI-II) para medir la presencia y severidad de la depresión. A diferencia de nuestro estudio buscaron la relación de los metabolitos de la vía de la kinurenina no solo con la depresión, sino también con la fatiga post-EVC. En el análisis sérico, midieron también los aminoácidos competitivos del triptófano (tirosina + valina + fenilalanina + leucina + isoleucina) y calcularon el índice de TRP [$TRP_i = 100 \times TRP / \text{aminoácidos}$] y el índice TYR [$TYR_i = 100 \times TYR / \text{aminoácidos}$]. Únicamente encontraron una correlación significativa entre el índice de TRP y los niveles de ácido kinurénico (KYNA) con la

presencia de fatiga post-EVC, sin encontrar ninguna asociación con la presencia de depresión o ansiedad post-EVC.

2.- En el estudio por Bensimon et al, en el 2014, incluyeron a 86 pacientes, el doble de nuestra muestra; al igual que Ormstad, no solo midieron la depresión, sino también la fatiga post-EVC, pero no refieren el tiempo de evolución posterior al EVC agudo; también utilizaron una escala diferente para medir la presencia de síntomas depresivos, utilizando la escala del “Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D)”. Al igual que Ormstad et al, no encontraron correlación entre la vía de la kinurenina (índice Kinurenina/triptófano) y la presencia de síntomas depresivos, sin embargo, encontraron una tendencia proinflamatoria, es decir, correlación de las proporciones séricas de IL-18/IL-10 (p 0,04) e IL-1/IL-10 (p 0,001), con síntomas depresivos leves y con fatiga post-EVC.

3.- El tercer estudio que encontramos es la tesis de Wong en el 2010, estudio que no ha sido publicado hasta el momento. En este estudio se incluyeron a 54 pacientes, también utilizó la escala del “Center for Epidemiological Studies Depression (CES-D)” para medir la depresión, pero en este caso se realizaron las evaluaciones durante el primer mes de evolución posterior al EVC agudo. En este estudio, a diferencia de los otros estudios, se demostraron niveles más elevados del índice kinurenina/triptófano (KYN/TRP) en pacientes con síntomas depresivos (p 0.006), lo cual apoya el papel de la vía de la kinurenina en la neurobiología de la depresión post-EVC.

En nuestro estudio, a diferencia de los estudios previos, utilizamos la escala HADS para detectar síntomas de depresión y ansiedad, debido a que ha sido una escala muy utilizada en pacientes con EVC y se ha validado su uso en estos pacientes (Sagen, 2009; Broomfield, 2015; Kang, 2013; Turner, 2012). Esta diferencia en la

valoración clínica podría dificultar la comparación de nuestros resultados. En cuanto al análisis bioquímico, medimos diferentes metabolitos de la vía de la kinurenina, sin embargo, al igual que Bensimon et al y Amy Wong, calculamos el índice de kinurenina/triptófano (Kyn/Trp). En este caso, podemos observar que, al igual que Bensimon et al, no encontramos correlación del índice Kyn/Trp con la presencia de depresión; Amy Wong, encontró una correlación significativa, sin embargo, su estudio se realizó en pacientes en etapa aguda, a diferencia de nuestro estudio.

Por otro lado, en nuestro estudio no fue posible medir los niveles de citocinas inflamatorias como lo realizó Bensimon et al, quien encontró una correlación significativa entre los niveles de citocinas y la presencia de depresión post-EVC, por lo cual, en estudios futuros, será de ayuda incluir en el análisis un perfil bioquímico más amplio para poder tener más claridad sobre los mecanismos fisiopatológicos de la depresión post-EVC.

Al comparar los niveles de kinureninas entre hombres y mujeres, encontramos únicamente un nivel significativamente mayor del índice QUIN/Trp (p 0.0480) en las mujeres. Esto podría explicar parcialmente porqué la depresión y ansiedad resultan más prevalentes en las mujeres. Sin embargo, sería importante identificar otras comorbilidades o factores biológicos que podrían influir en las mujeres, como es la menopausia. La mayoría de las mujeres en nuestro estudio se encuentran en una edad perimenopáusica o postmenopáusica; varios reportes indican que existe un riesgo aumentado de desarrollar depresión en mujeres que se encuentran en su transición a la menopausia, por todo esto, sería de interés tomar en cuenta esta variable para futuros estudios (Avis, 1994; Cohen, 2006).

Finalmente, cuando comparamos los niveles de kinureninas en pacientes con y sin dislipidemia, encontramos únicamente un nivel significativamente mayor de L-

Kyn (p 0.0228) en los pacientes con dislipidemia. Esto se puede explicar debido al estado proinflamatorio presente en el síndrome metabólico. Llama la atención que no encontramos diferencia significativa de ninguno de los metabolitos o moléculas en los pacientes con o sin Diabetes Mellitus 2, contrario a lo esperado por ser también parte del Síndrome Metabólico. En estos casos, esperamos que al aumentar la muestra de pacientes, también podamos obtener resultados significativos.

4.- Discusión sobre la presencia y severidad de depresión y ansiedad y su relación con otras variables clínicas, funcionales y cognitivas:

En cuanto a la calidad del sueño, estimada a través del “Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh” (Buysse, 1988), 31 pacientes (73.8%) presentaron una mala calidad del sueño. Esta fue la variable clínica que presentó mayor correlación con el puntaje obtenido en la subescala para depresión (r 0.4367 p 0.0038), en la subescala para ansiedad (r 0.4127, p 0.0066), y en la escala HADS total (r 0.4688, p 0.0017); es decir, es evidente que a peor calidad del sueño, mayor frecuencia y severidad de depresión y ansiedad, o viceversa. Los trastornos del sueño son comunes en los pacientes con EVC. Los trastornos respiratorios del sueño son los más comunes, presentes en hasta el 72%; también se pueden presentar otros trastornos del sueño (insomnio, hipersomnias, trastornos del movimiento del sueño y parasomnias) en el 10% -50% de los pacientes con EVC. A pesar del impacto adverso en el resultado general, los trastornos del sueño son comúnmente subdiagnosticados en los pacientes con EVC (Hermann, 2009). En el estudio por Wang et al, en el 2016, demostraron que una historia de insomnio y el grado de déficit neurológico se asociaron con el desarrollo de depresión post-EVC en un grupo de ancianos chinos. Se sabe que la liberación de serotonina (5-HT) en el diencefalo y el cerebro puede tener un papel inhibitorio que promueve el sueño, y el núcleo del rafe contiene el 80%

de todas las neuronas serotoninérgicas del cerebro (Dugovic, 2001); también se ha demostrado que la destrucción de las neuronas serotoninérgicas en el sistema del rafe inducen insomnio severo (Portas, 2000); esto podría explicar la relación del insomnio con la depresión post-EVC. También se ha descrito que los pacientes con EVC isquémico agudo y apnea obstructiva del sueño (AOS) tienen resultados peores que aquellos sin OSA, incluyendo un mayor riesgo de deterioro neurológico temprano, mortalidad, disminución de la recuperación funcional, eventos cardiovasculares no fatales, estancias hospitalarias más prolongadas, delirio y estado de ánimo deprimido. Se ha demostrado que el uso de presión positiva continua en la vía aérea en pacientes con EVC isquémico agudo con AOS mejora ciertos resultados posteriores al EVC, sin embargo, la mayoría de los pacientes que sufrieron un EVC no son referidos para una polisomnografía (Stahl, 2015).

La relación entre la depresión y el deterioro cognitivo es complicada. El deterioro cognitivo puede ser un síntoma de presentación de la depresión, denominada pseudodemencia, y la depresión también puede ser una manifestación temprana del deterioro cognitivo (Vinkers, 2004; Geda, 2006; Goveas, 2011). Con la finalidad de evaluar de manera general la función cognitiva de nuestros pacientes, se aplicó la escala de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA) versión en español (Davis, 2015), encontrando a un 82% de los pacientes con algún grado de alteración cognitiva. También encontramos una correlación significativa, aunque débil, entre el déficit cognitivo (puntos en la escala de MoCA) y la presencia y severidad de depresión y ansiedad (puntos en la escala HADS). La demencia y el déficit cognitivo posterior a un EVC son predictores importantes para la presencia de ansiedad post-EVC (Menlove, 2015). Desde el punto de vista cognitivo, la enfermedad cerebrovascular puede ser la causa más común de demencia (Román, 2002). La prevalencia de

demencia vascular (DVa) en los supervivientes de un EVC es de alrededor del 30% y la incidencia de demencia se duplica después un EVC (Gorelick, 2011). El deterioro cognitivo vascular (DCV) post-EVC es mucho más común que la DVa y a menudo no se detecta en las evaluaciones neurológicas de rutina, particularmente cuando se afectan áreas cognitivas específicas, tales como la disfunción ejecutiva que causa deterioro de las actividades de la vida diaria y retraso en la rehabilitación (Arauz, 2014). En el estudio por Arauz et al, 2014, 41% de los pacientes presentaron DCV que va desde la afectación de un único dominio a múltiples dominios cognitivos. Los déficits incluyeron la función ejecutiva (69%), la memoria verbal (49%), el lenguaje (38%), la percepción (36%) y la atención (38%). Los pacientes con discapacidad cognitiva presentaban mayor edad que los sujetos sin discapacidad (edad media 65,6 años frente a 49,3, $p < 0,001$), tenían un menor nivel de escolaridad ($p < 0,001$) y eran en su mayoría mujeres ($p 0,05$) y diabéticos ($p 0,004$). Asimismo, la presencia de depresión post-EVC se asoció con un descenso significativo en las pruebas cognitivas en comparación con los pacientes no deprimidos ($p 0,001$).

En nuestro estudio, también encontramos una correlación entre el grado de discapacidad, medido con el índice de Barthel (Granger, 1979), el FIM motor (Chumney, 2010) y Rankin modificado (De Haan, 1993) y la presencia y severidad de depresión y ansiedad ($p < 0,05$); a mayor discapacidad mayor severidad de depresión y ansiedad (HADS).

Se ha comprobado constantemente que la discapacidad física grave después del EVC se asocia con un mayor riesgo de desarrollar depresión post-EVC (Paolucci, 20016). Incluso, se piensa que las discapacidades moderadas o graves podrían aumentar el riesgo de desarrollar la depresión post-EVC en un 20%. Además, la discapacidad severa puede estar relacionada con lesiones más grandes que

involucran regiones cerebrales que procesan el estado de ánimo, pero también los pacientes con discapacidades graves pueden desarrollar depresión debido a la preocupación por las consecuencias sociales del EVC (Carota, 2005).

Por otro lado, la depresión post-EVC causa mayor discapacidad. Se ha demostrado que la depresión a los tres meses después del EVC se correlaciona con un mal funcionamiento al año del EVC, aunque la causalidad no puede deducirse de esta (Herrmann, 1998). Además, la remisión de la depresión se asocia con un mejor resultado funcional a los tres y seis meses en comparación a lo que sucede con la depresión crónica (Chemerinski, 2001). También parece haber una relación entre la depresión y la mortalidad a los 12 y 24 meses, pero probablemente existen factores de confusión (House, 2001). En un estudio por Shimoda et al, se observó que el trastorno de ansiedad incrementó de manera significativa la gravedad y el curso de la depresión, los resultados de las actividades de la vida diaria, y el mal funcionamiento social (Shimoda, 1998).

Finalmente, en nuestro estudio, también encontramos una correlación entre la edad, el nivel socioeconómico y el tiempo de evolución y la severidad de depresión y ansiedad (HADS). En un estudio observacional en Reino Unido, evaluaron a 3831 pacientes que sobrevivieron a un EVC, buscando la prevalencia de ansiedad post-EVC (con la escala HADS) y su asociación a la edad y nivel socioeconómico. El 35.5% de pacientes menores de 50 años presentaron alteración en el HADS en comparación con un 7.2% en los mayores de 80 años; en nuestro estudio encontramos que, a mayor edad, mayor puntaje en la escala HADS. Broomfield et al también reportaron ansiedad en un 22.6% de los pacientes con nivel socioeconómico más bajo en comparación con el 7.6% de los pacientes con mejor nivel socioeconómico (Broomfield, 2015); estos resultados son compatibles con nuestro estudio.

XIII. Conclusión:

Los niveles séricos de lipoperoxidación lipídica, glutatión, así como los metabolitos de la vía de la kinurenina no mostraron correlación significativa con la presencia y severidad de depresión y ansiedad post-EVC, sin embargo, en el estudio realizado por Amy Wong se encontró una relación entre el índice K/T y la depresión, por lo que pensamos que podremos encontrar resultados significativos aumentando el número de pacientes. Por otro lado, compatible con lo reportado previamente en la literatura, encontramos una correlación significativa de la severidad de los síntomas depresivos y ansiosos, con edad mayor, mala calidad del sueño, déficit cognitivo, menor escolaridad y mayor discapacidad. Dichos resultados nos permitirán reafirmar nuestras acciones de salud para prevenir y limitar el impacto de los trastornos emocionales en la recuperación y rehabilitación de los pacientes que sufrieron un EVC.

XIV. Limitaciones y Recomendaciones:

La primera limitación en nuestro estudio fue el tamaño de la muestra, particularmente con el grupo de pacientes con depresión; esto fue debido a que la muestra se realizó por conveniencia con los pacientes que acudieron en cierto periodo de tiempo. En estudios futuros, será importante realizar un cálculo de muestra, para garantizar mayor potencia estadística. También, una muestra mayor, nos permitirá hacer un análisis estratificado por subgrupos de severidad en cuanto a la depresión y ansiedad, déficit cognitivo, grado de discapacidad, etc. Adicionalmente, será conveniente realizar un análisis de regresión logística para determinar el riesgo de depresión asociado a cada una de las variables.

Otra limitación es que algunas muestras de suero presentaron niveles de metabolitos no detectables. Amy Wong resolvió este problema asignando el nivel

sérico mínimo detectable a todas estas muestras; aunque este método generaba niveles diferentes a los reales, ella refiere que esto no afectaba el propósito de su estudio ya que el objetivo era encontrar los niveles séricos más elevados, no los niveles séricos más bajos. En nuestro caso, la cantidad de muestras con niveles indetectables fueron pocas, lo cual pensamos no afectó mucho nuestros resultados, y tendrá menor efecto al aumentar la muestra de pacientes.

Otro factor a considerar es que desconocemos la severidad del EVC en su etapa aguda, en estudios futuros sería importante tomar en cuenta el puntaje que obtuvieron en la escala National Institutes of Health Stroke Scale en las primeras 2 semanas de evolución así como la extensión de la lesión vascular, y poder compararlo con los resultados funcionales posteriores. En un estudio posterior será importante tomar en cuenta la valoración clínica inicial, así como un estudio del tamaño de la lesión.

Otro factor en nuestro estudio es el hecho de que las comorbilidades y medicamentos que toman los pacientes podrían estar afectando los niveles séricos de los metabolitos de la vía de la kinurenina y contribuir a la gran variabilidad en los niveles de las kinureninas. Con una muestra de pacientes más grande, podríamos realizar un análisis estratificado tomando en cuenta las comorbilidades y los medicamentos que toman los pacientes y, de esta manera, obtener resultados más certeros. Otros factores que podrían afectar estos niveles séricos y podrían controlarse en futuros estudios sería tomar la muestra sanguínea en ayuno y por la mañana.

Asimismo, otra dificultad que tuvo nuestro estudio, es poder descartar la presencia de depresión y ansiedad, así como de demencia y trastornos del sueño

previos a que los pacientes presentaran un EVC agudo. La única fuente que teníamos para este fin era la descripción del estado de salud previo por parte de el mismo paciente o de sus familiares; es muy probable que, a pesar de no contar con el diagnóstico de depresión, ansiedad o demencia, y de no tomar medicamentos para dicho efecto, algunos de nuestros pacientes ya padecieran de estos trastornos sin saberlo debido a que pasan fácilmente desapercibidos.

XV. Anexos:

Anexo 1: Carta de consentimiento informado

Anexo 2: Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS)

Anexo 3: Índice de Barthel (IB)

Anexo 4: Medida de Independencia Funcional (FIM)

Anexo 5: Escala de Rankin modificada (ESm)

Anexo 6: Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA)

Anexo 7: Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (PSQI)

Anexo 1: Formato de consentimiento informado

Nombre del Paciente: _____

Edad: _____ Fecha: _____

Nombre de la Institución: Instituto Nacional de Rehabilitación

No. de registro de caso: _____

No. de Expediente del INR: _____

Título del estudio: **“FACTORES NEUROANATÓMICOS, FUNCIONALES, COGNITIVOS Y MARCADORES BIOQUÍMICOS ASOCIADOS AL DESARROLLO DE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD EN PACIENTES CON SECUELAS DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL”**

Investigador responsable: Dr. en C. Paul Carrillo Mora

Yo, el paciente: _____ (o en su defecto) el Sr(a) _____, familiar responsable o representante legal del paciente arriba señalado, he sido **invitado** a participar en el proyecto de investigación médica denominado: **“FACTORES NEUROANATÓMICOS, FUNCIONALES, COGNITIVOS Y MARCADORES BIOQUÍMICOS ASOCIADOS AL DESARROLLO DE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD EN PACIENTES CON SECUELAS DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL”** que se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Rehabilitación. Manifiesto que he sido informado ampliamente y comprendo en qué consiste el estudio, así como cuál es la justificación y objetivos que persigue el mismo. Por lo que manifiesto lo siguiente:

- He sido informado y comprendo que este estudio no persigue ningún fin de lucro y que sólo pretende conocer más acerca de las causas que pueden provocar depresión o ansiedad en los pacientes que como yo, han sufrido un infarto o embolia cerebral, con la finalidad de poder identificarlas, prevenirlas y atenderlas oportunamente. Se buscará conocer la asociación de distintas variables demográficas, clínicas, de neuroimagen, funcionales, cognitivas y bioquímicas con la presencia y severidad de los síntomas ansiosos-depresivos en pacientes con secuelas de un evento vascular cerebral.
- Al aceptar mi inclusión en el estudio como paciente me comprometo a lo siguiente: 1) Acudir a una cita médica donde debo responder y completar las evaluaciones clínicas que se me realicen (duración de 1.5 horas), 2) Acudir puntualmente a la cita para realizar la Resonancia Magnética de Cráneo (duración de 2 horas) y 3) Aceptar la toma de una muestra de sangre venosa periférica de 15 ml (duración de 10 minutos).
- Asimismo, se me ha informado que la resonancia magnética y la toma de la muestra sanguínea son procedimientos que se hacen rutinariamente en la práctica médica y que son seguros y bien tolerados. El investigador me explicó que la punción venosa puede producir sangrado escaso, un hematoma,

inflamación y/o dolor local. Asimismo, me explicaron que el procedimiento de resonancia magnética puede ser molesto para personas con claustrofobia e implica un riesgo para la salud únicamente en pacientes con implantes metálicos en su cuerpo.

- En caso de sufrir daños que lo ameriten, directamente causados por la punción venosa para la toma de muestra de sangre, estoy informado que recibiré tratamiento médico por parte de el investigador, el cual consta de medidas para detener el sangrado, administración de analgésicos-desinflamatorios y aplicación de frío local para disminuir la inflamación y dolor secundaria a la punción. Los efectos secundarios de una punción venosa no dejan secuelas permanentes, por lo cual no será necesario una indemnización por parte del INR.
- Por otro lado, he sido informado que la cita de evaluación, así como el estudio de imagen y el análisis de sangre no representará ningún costo adicional para mí.
- Se me ha explicado que el beneficio de participar en este estudio es recibir la evaluación médica y el estudio de imagen sin ningún costo; sin embargo, entiendo que no habrá compensaciones económicas por participar en este estudio.
- Se me indicó puntualmente que el (o los) investigador(es) en atención a mi participación, se comprometen a resolver cualquier duda o inquietud que en cualquier momento tenga yo o mis familiares respecto a los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación. Estoy enterado y se me ha garantizado que toda la información que yo o mis familiares proporcionen sobre mí, será manejada con estricta confidencialidad.
- Además comprendo que debido a que mi inclusión en este estudio es completamente voluntaria, puedo retirar mi consentimiento de continuar en el estudio en cualquier momento si así lo deseo, avisando previamente al investigador responsable. En caso de no aceptar participar en este estudio, se me ha informado que ello no demeritará de ninguna manera en la calidad de atención que recibiré en el Instituto Nacional de Rehabilitación.
- De la misma forma tengo derecho a conocer los resultados preliminares o finales de la investigación, los cuales serán informados de manera personal por el investigador responsable.
- Afirmo que fui invitado a participar en el estudio posterior a recibir mi valoración médica e indicaciones médicas y que este documento de Consentimiento Informado se realizó por duplicado y se me entregó un ejemplar.

- En el caso de pacientes menores de edad (Asentimiento), o bien de incapaces legales para tomar la decisión de participar en este estudio, no se aceptará su participación en este estudio.
- La información para contactar al Investigador responsable es:

DR. EN C. PAUL CARRILLO MORA
Neurólogo/Doctor en Ciencias UNAM
Investigador en Ciencias Médicas "D"
División de Neurociencias Subdivisión de Neurobiología. Instituto Nacional de Rehabilitación.
Av. México Xochimilco No. 289 Col. Arenal de Guadalupe, Deleg. Tlalpan CP. 14398 Tel. 59-99-10-00 Ext. 19204 Cel. 55 58 18 19 74 Correo electrónico: neuropolaco@yahoo.com.mx

DRA. PAOLA TOUSSAINT GONZÁLEZ
Médico Residente de Medicina en Rehabilitación
División de Rehabilitación. Instituto Nacional de Rehabilitación.
Av. México Xochimilco No. 289 Col. Arenal de Guadalupe, Deleg. Tlalpan CP. 14398 Tel. 59-99-10-00 Ext. 19204 Cel. 55 29 72 78 03 Correo electrónico: paolatoussaint@gmail.com

Habiendo considerado todo lo anterior de forma libre **ACEPTO** ingresar al estudio y firmo de conformidad...

Firma del paciente o familiar responsable _____

Firma de Investigador que aplica el consentimiento

TESTIGO 1

Firma _____

Nombre _____

Dirección _____

Parentesco o relación _____

TESTIGO 2

Firma _____

Nombre _____

Dirección _____

Parentesco o relación _____

Anexo 2: Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS)

Versión original de Zigmond y Snaith, 1983.

Este cuestionario ha sido diseñado para ayudarnos a saber cómo se siente usted. Lea cada frase y marque la respuesta que más se ajusta a cómo se sintió durante la semana pasada. No piense mucho las respuestas. Lo más seguro es que si responde de prisa sus respuestas se ajustarán mucho más a cómo realmente se sintió.

1. Me siento tenso o nervioso.

- Todos los días
- Muchas veces
- A veces
- Nunca

2. Todavía disfruto con lo que antes me gustaba.

- Como siempre
- No lo bastante
- Sólo un poco
- Nada

3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder.

- Definitivamente y es muy fuerte
- Sí, pero no es muy fuerte
- Un poco, pero no me preocupa
- Nada

4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas.

- Al igual que siempre lo hice
- No tanto ahora
- Casi nunca
- Nunca

5. Tengo mi mente llena de preocupaciones.

- La mayoría de las veces
- Con bastante frecuencia
- A veces, aunque no muy a menudo
- Sólo en ocasiones

6. Me siento alegre.

- Nunca
- No muy a menudo
- A veces
- Casi siempre

7. Puedo estar sentado confortablemente y sentirme relajado.

- Siempre
- Por lo general
- No muy a menudo
- Nunca

8. Me siento como si cada día estuviera más lento.
- Por lo general, en todo momento
 - Muy a menudo
 - A veces
 - Nunca
9. Tengo una sensación extraña, como si tuviera mariposas en el estómago.
- El Nunca
 - En ciertas ocasiones
 - Con bastante frecuencia
 - Muy a menudo
10. He perdido interés en mi aspecto personal.
- Totalmente
 - No me preocupo tanto como debiera
 - Podría tener un poco más de cuidado
 - Me preocupo al igual que siempre
11. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme.
- Mucho
 - Bastante
 - No mucho
 - Nada
12. Me siento optimista respecto al futuro.
- Igual que siempre
 - Menos de lo que acostumbraba
 - Mucho menos de lo que acostumbraba
 - Nada
13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico.
- Muy frecuentemente
 - Bastante a menudo
 - No muy a menudo
 - Rara vez
14. Me divierto con un buen libro, la radio, o un programa de televisión.
- A menudo
 - A veces
 - No muy a menudo
 - Rara vez

Anexo 3: Índice de Barthel (IB)

ÍNDICE DE BARTHEL

ITEM	PUNTOS
ALIMENTACIÓN Autónomo (10) Con ayuda (5) Dependiente (0)	
BAÑO Autónomo (5) Con ayuda (0)	
HIGIENE PERSONAL Autónomo (5) Con ayuda (0)	
VESTIRSE / DESVESTIRSE Autónomo (10) Con ayuda (5) Dependiente (0)	
CONTROL RECTAL Sin problemas (10) Algún accidente (5) Incontinente (0)	
CONTROL VESICAL Sin problemas (10) Algún accidente (5) Incontinente (0)	
USO DEL WC Autónomo (10) Con ayuda (5) Dependiente (0)	
TRANSFERENCIA CAMA - SILLA Autónomo (15) Ayuda mínima (10) Puede sentarse pero no desplazarse (5) Dependiente (0)	
CAMINAR Autónomo (15) Con ayuda (10) Autónomo en silla de ruedas (5) Dependiente (0)	
SUBIR Y BAJAR ESCALERAS Autónomo (10) Con ayuda (5) No puede (0)	
TOTAL	

Anexo 4: Medida de Independencia Funcional (FIM)

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN DIVISION DE REHABILITACIÓN NEUROLÓGICA

Nombre: _____ Edad: _____
 Servicio: _____ Expediente: _____ Cama: _____
 Diagnóstico: _____

Escala de Independencia Funcional (FIM)

Independiente		Sin ayuda
7	Independencia total (siempre y de forma segura)	
6	Independiente modificada (con dispositivo)	Ayuda
Dependiente Modificada		
5	Supervisión	
4	Asistencia mínima (sujeto 75% o más)	
3	Asistencia moderada (sujeto 50 a 75%)	
Dependiente Completa		
2	Dependencia máxima (sujeto 25 a 50%)	
1	Asistencia total (sujeto 0 a 25%)	

	INICIO					METAS PARA EL ALTA
FECHA						
AUTOCUIDADO						
A. Comida						
B. Arreglo personal						
C. Baño						
D. Vestido (superior)						
E. Vestido (inferior)						
F. Ir al baño (WC)						
CONTROL DE ESFINTERES						
G. Manejo vejiga						
H. Manejo intestino						
MOBILIDAD						
I. Cama, silla, silla de ruedas						
J. W.C.						
K. Tina o regadera						
LOCOMOCIÓN						
L. Camina/silla de ruedas						
M. Escaleras						
COMUNICACIÓN						
N. Comprensión						
O. Expresión						
RECONOCIMIENTO DEL MEDIO						
P. Interacción social						
Q. Solución de problemas						
R. Memoria						
TOTAL						
OBSERVACIONES						
Médico que realizó FIM						

Anexo 5: Escala de Rankin modificada (ESm)

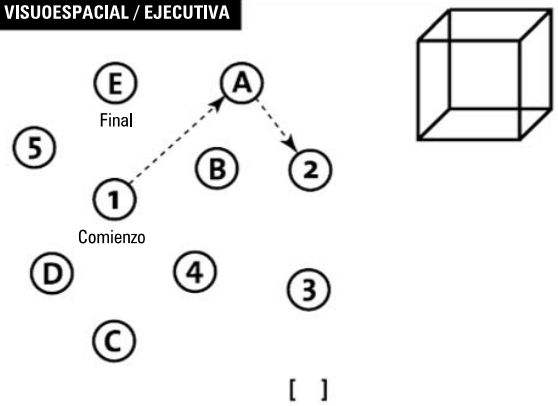
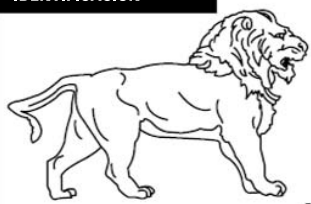
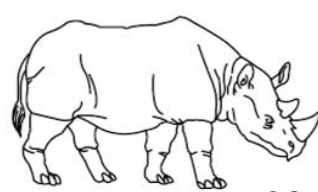
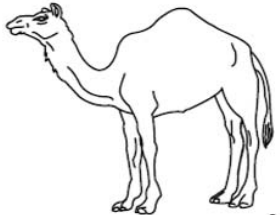
Puntos	Descripción	
0	Sin ningún síntoma	
1	Sin discapacidad significativa a pesar de los síntomas; capaz de realizar todas sus actividades y deberes usuales.	
2	Discapacidad leve; incapaz de realizar todas sus actividades previas, pero capaz de realizar actividades de autocuidado sin asistencia.	
3	Discapacidad moderada; requiere algo de asistencia, pero capaz de caminar sin asistencia.	
4	Discapacidad moderada-severa; incapaz de caminar sin asistencia e incapaz de realizar actividades de autocuidado sin asistencia.	
5	Discapacidad severa; está postrado en cama, es incontinente, requiere de cuidador y atención constante.	
6	Muerte	

Anexo 6: Evaluación Cognitiva Montreal (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:
Nivel de estudios:
Sexo:

Fecha de nacimiento:
FECHA:

VISUOESPACIAL / EJECUTIVA							Copiar el cubo Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)		Puntos	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					<input type="checkbox"/> Contorno <input type="checkbox"/> Números <input type="checkbox"/> Agujas		___/5	
IDENTIFICACIÓN										
										___/3
MEMORIA		Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.					ROSTRO SEDA IGLESIA CLAVEL ROJO		Sin puntos	
1er intento										
2º intento										
ATENCIÓN		Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. <input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. <input type="checkbox"/> 7 4 2					___/2			
Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.		<input type="checkbox"/> F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B					___/1			
Restar de 7 en 7 empezando desde 100.		<input type="checkbox"/> 93 <input type="checkbox"/> 86 <input type="checkbox"/> 79 <input type="checkbox"/> 72 <input type="checkbox"/> 65					___/3			
4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.										
LENGUAJE		Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. <input type="checkbox"/> Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. <input type="checkbox"/>					___/2			
Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min.		<input type="checkbox"/> _____ (N ≥ 11 palabras)					___/1			
ABSTRACCIÓN		Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta <input type="checkbox"/> tren-bicicleta <input type="checkbox"/> reloj-regla					___/2			
RECUERDO DIFERIDO		Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS					ROSTRO SEDA IGLESIA CLAVEL ROJO		Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente	
Optativo		Pista de categoría					<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
		Pista elección múltiple								
ORIENTACIÓN		<input type="checkbox"/> Día del mes (fecha) <input type="checkbox"/> Mes <input type="checkbox"/> Año <input type="checkbox"/> Día de la semana <input type="checkbox"/> Lugar <input type="checkbox"/> Localidad					___/6			
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30					TOTAL ___/30 Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios			

Anexo 7: Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh (PSQI)

INDICE DE CALIDAD DEL SUEÑO DE PITTSBURGH (PSQI)

Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index. A New instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Res 1989; 28: 193-213.

Nombre: _____
 Fecha: _____
 No. Expediente: _____ Edad: _____ Sexo: _____
 Masc _____ Fem _____

Instrucciones:

1. Responda las siguientes preguntas tomando en cuenta sus costumbres habituales de sueño durante el último mes. Sus respuestas deben reflejar de la forma más cercana posible lo que ocurre en la **mayoría** de las noches y los días del último mes.
2. Por favor no deje ninguna pregunta sin contestar y si tiene alguna duda pregunte al médico que le dio el cuestionario.

PREGUNTAS

1. Durante el último mes, ¿A que hora acostumbra acostarse por la noche?
 _____ (use horas completas y/o fracciones de 15min)
2. Durante el ultimo mes, ¿Cuanto tiempo le toma quedarse dormido después de que se ha acostado? _____ (minutos)
3. Durante el último mes, ¿A que hora acostumbra levantarse por la mañana?
 _____ (use horas completas y/o fracciones de 15min).
4. Durante el ultimo mes ¿Cuántas horas permanece realmente dormido durante la noche? _____ (Numero de horas).

En las siguientes preguntas marque con una cruz la respuesta que mejor describa su situación según la pregunta (solo marque una de ellas, y no deje ninguna pregunta sin contestar)

5. Durante el ultimo mes, ¿Que tanto ha tenido problemas para dormir debido a...?

6.

a) Una vez que me acuesto no puedo dormirme antes de 30 minutos			
Nunca durante el ultimo mes	Menos de una vez a la semana	Una vez o dos veces por semana	Tres o mas veces a la semana
b) Me despierto durante la noche o muy temprano			
Nunca durante el ultimo mes	Menos de una vez a la semana	Una vez o dos veces por semana	Tres o mas veces a la semana
c) Me tengo que levantar para usar el baño			
Nunca durante el ultimo mes	Menos de una vez a la semana	Una vez o dos veces por semana	Tres o mas veces a la semana
d) No puedo respirar de manera confortable			
Nunca durante el ultimo mes	Menos de una vez a la semana	Una vez o dos veces por semana	Tres o mas veces a la semana

e) Tengo tos o ronquidos muy intensos			
Nunca durante el ultimo mes	Menos de una vez a la semana	Una vez o dos veces por semana	Tres o mas veces a la semana
f) Siento mucho calor durante la noche			
Nunca durante el ultimo mes	Menos de una vez a la semana	Una vez o dos veces por semana	Tres o mas veces a la semana
g) Siento mucho frío durante la noche			
Nunca durante el ultimo mes	Menos de una vez a la semana	Una vez o dos veces por semana	Tres o mas veces a la semana
h) Tengo pesadillas durante la noche			
Nunca durante el ultimo mes	Menos de una vez a la semana	Una vez o dos veces por semana	Tres o mas veces a la semana
i) Tengo dolor durante la noche			
Nunca durante el ultimo mes	Menos de una vez a la semana	Una vez o dos veces por semana	Tres o mas veces a la semana
j) Describa alguna otra causa que usted identifique que la ha impedido dormir bien en el ultimo mes y abajo señale que tan frecuentemente ocurre:			
Nunca durante el ultimo mes	Menos de una vez a la semana	Una vez o dos veces por semana	Tres o mas veces a la semana

7. Durante el último mes, señale ¿Como calificaría la calidad del sueño que ha tenido?

Muy bueno Un poco bueno Un poco malo Muy malo

8. Durante el ultimo mes ¿Que tanto ha necesitado tomar medicamentos para dormir?

Nunca durante el ultimo mes	Menos de una vez a la semana	Una vez o dos veces por semana	Tres o mas veces a la semana
-----------------------------	------------------------------	--------------------------------	------------------------------

9. Durante el ultimo mes, ¿Que tanto le ha costado trabajo mantenerse despierto, mientras maneja, después de comer o en alguna actividad social?

Nunca durante el ultimo mes	Menos de una vez a la semana	Una vez o dos veces por semana	Tres o mas veces a la semana
-----------------------------	------------------------------	--------------------------------	------------------------------

10. Durante el mes pasado ¿Que tanto ha tenido problema para tener suficiente energía o entusiasmo en sus actividades diarias?

Ningún problema
Excepcionalmente
Ocasionalmente
Frecuentemente

11. Al dormir, ¿Comparte la cama o habitación con alguien?

Duermo completamente solo

Una persona duerme en la misma casa pero en otra habitación.
 Una persona duerme en la misma habitación pero en distinta cama.
 Una persona comparte la cama conmigo.

12. Si hay alguna persona que comparta casa, habitación o cama con usted pregúntele si usted en el último mes...

a) Ha roncado de forma muy ruidosa.			
Nunca durante el último mes	Menos de una vez a la semana	Una vez o dos veces por semana	Tres o más veces a la semana
b) Hace pausas o deja de respirar por periodos durante la noche.			
Nunca durante el último mes	Menos de una vez a la semana	Una vez o dos veces por semana	Tres o más veces a la semana
c) Mueve o sacude frecuentemente las piernas durante la noche			
Nunca durante el último mes	Menos de una vez a la semana	Una vez o dos veces por semana	Tres o más veces a la semana
d) Tiene episodios de desorientación o confusión cuando se despierta por la noche			
Nunca durante el último mes	Menos de una vez a la semana	Una vez o dos veces por semana	Tres o más veces a la semana
e) Describa algún otro problema que su compañero identifique mientras usted duerme y abajo señale la frecuencia con la que ocurre:			
Nunca durante el último mes	Menos de una vez a la semana	Una vez o dos veces por semana	Tres o más veces a la semana

XVI. Referencias Bibliográficas:

- Adler DA, McLaughlin TJ, Rogers WH, et al. Job performance deficits due to depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163:1569.
- Ancelin ML, Carriere I, Bouleenger JP, Malafosse A, Stewart R, Cristol JP et al (2010). Gender and genotype modulation of the association between lipid levels and depressive symptomatology in community-dwelling elderly (the ESPRIT study). *Biol Psychiatry* 68: 125–132.
- Anderson MF, Aberg MA, Nilsson M, Eriksson PS (2002). Insulin-like growth factor-I and neurogenesis in the adult mammalian brain. *Brain Res Dev Brain Res* 134: 115–122.
- Anlar B, Sullivan KA, Feldman EL (1999). Insulin-like growth factor-I and central nervous system development. *Horm Metab Res* 31: 120–125.
- Arauz A, Y. Rodríguez-Agudelo. Vascular Cognitive Disorders and Depression After First-Ever Stroke: The Fogarty-Mexico Stroke Cohort. *Cerebrovasc Dis* 2014;38:284–289.
- Avis NE, Brambilla D. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol.* 1994;4(3):214.
- Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CD, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2013; 202:14.
- Ayerbe L, Ayis SA, Crichton S, Wolfe CDA, Rudd AG. Natural history, predictors and associated outcomes of anxiety up to 10 years after stroke: the South London Stroke Register. *Age Ageing* 2014; 43:542–7.
- Babcock TA, Carlin JM. Transcriptional activation of indoleamine dioxygenase by interleukin 1 and tumor necrosis factor alpha in interferon-treated epithelial cells. *Cytokine* 2000; 12: 588–594.
- Bensimon et al. (2014). Kynurenine and depressive symptoms in a poststroke population. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2014;10 1827–1835
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47:351.
- Bjelland I, Dahl AA. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* 2002 Feb;52(2):69-77.
- Booij L, van der Does AJ, Haffmans PM, et al. Acute tryptophan depletion as a model of depressive relapse: behavioural specificity and ethical considerations. *Br J Psychiatry* 2005; 187:148.
- Broomfield NM1, Scoular A2, et al. Poststroke anxiety is prevalent at the population level, especially among socially deprived and younger age community stroke survivors. *Int J Stroke.* 2015 Aug;10(6):897-902. doi: 10.1111/ijss.12109. Epub 2013 Nov 10.
- Buysse D., Reynolds Ch. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Research*, 1988; 28:193-213.
- Campbell Burton CA, Murray J, Holmes J, Astin F, Greenwood D, Knapp P. Frequency of anxiety after stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke* 2013; 8:545–59.
- Capuron L, Dantzer R (2003). Cytokines and depression: the need for a new paradigm. *Brain Behav Immun* 17(Suppl 1): S119–S124.
- Carota A, Berney A. A prospective study of predictors of poststroke depression.

Neurology 2005; 64(3):428–433.

- Carson AJ, MacHale S, Allen K, Lawrie SM, Dennis M, House A, Sharpe M. Depression after stroke and lesion location: A systematic review. *Lancet*. 2000;356:122-126
- Chemerinski E, Robinson RG, Kosier JT. Improved recovery in activities of daily living associated with remission of poststroke depression. *Stroke* 2001; 32:113.
- Chumney D, Nollinger K. Ability of Functional Independence Measure to accurately predict functional outcome of stroke-specific population: systematic review. *J Rehabil Res Dev*. 2010;47(1):17.
- Chun HY1, Whiteley WN1, et al. Anxiety after stroke: time for an intervention. *Int J Stroke*. 2015 Jul;10(5):655-6. doi: 10.1111/ijss.12493.
- Cohen LS, Soares CN. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):385.
- Cotter D, Mackay D, Chana G, et al. Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb Cortex* 2002; 12:386.
- Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Mental disorders and vulnerability to homicidal death: Swedish nationwide cohort study. *BMJ* 2013; 346:f557.
- Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Mental disorders and risk of accidental death. *Br J Psychiatry* 2013; 203:297.
- Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, et al. Differential mortality rates in major and subthreshold depression: meta-analysis of studies that measured both. *Br J Psychiatry* 2013; 202:22.
- Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun* 2001; 15: 7–24.
- Dantzer R, O'Connor JC. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46–56
- Davis DH, Creavin ST. Montreal Cognitive Assessment for the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015
- De Haan R, Horn J. A comparison of five stroke scales with measures of disability, handicap, and quality of life. *Stroke*. 1993;24(8):1178.
- Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, et al. Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29:389.
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67:446.
- Drevets WC. Functional neuroimaging studies of depression: the anatomy of melancholia. *Annu Rev Med* 1998; 49:341.
- DSM-5. Asociación Americana de Psiquiatría, Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-®), 5aEd. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2014.
- Duffy L, Gajree S. Reliability (inter-rater agreement) of the Barthel Index for assessment of stroke survivors: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013 Feb;44(2):462-8.
- Dugovic C. Role of serotonin in sleep mechanisms. *Rev Neurol* 2001; 157:S16–S19.

- Emsley HC, Smith CJ, Gavin CM, Georgiou RF, Vail A, Barberan EM et al. An early and sustained peripheral inflammatory response in acute ischemic stroke: relationships with infection and atherosclerosis. *J Neuroimmunol* 2003; 139: 93–101.
- Evans DL, Charney DS, Lewis L, et al. Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 2005; 58:175.
- Fabel K, Fabel K, Tam B, Kaufer D, Baiker A, Simmons N et al (2003). VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci* 18: 2803–2812.
- Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med* 2013; 10:e1001547.
- Friedrich MJ. Research on psychiatric disorders targets inflammation. *JAMA* 2014; 312:474.
- Gaffrey MS, Barch DM, Singer J, et al. Disrupted amygdala reactivity in depressed 4- to 6-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013; 52:737.
- Geda YE, Knopman DS. Depression, apolipoprotein E genotype, and the incidence of mild cognitive impairment: a prospective cohort study. *Arch Neurol*. 2006;63(3):435.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129:e28.
- Goldapple K, Segal Z, Garson C, et al. Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61:34.
- Golden SH, Lazo M, Carnethon M, et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 2008; 299:2751.
- Goodkind M, Eickhoff SB, Oathes DJ, et al. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. *JAMA Psychiatry* 2015; 72:305.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al: Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2672–2713.
- Goveas JS, Espeland MA. Depressive symptoms and incidence of mild cognitive impairment and probable dementia in elderly women: the Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(1):57.
- Granger CV, Dewis LS. Stroke rehabilitation: analysis of repeated Barthel index measures. *Arch Phys Med Rehabil*. 1979;60(1):14.
- Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, et al. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:193.
- Hawton K, van Heeringen K. Suicide. *Lancet* 2009; 373:1372.
- Heine VM, Zareno J, Maslam S, Joels M, Lucassen PJ (2005). Chronic stress in the adult dentate gyrus reduces cell proliferation near the vasculature and VEGF and Flk-1 protein expression. *Eur J Neurosci* 21: 1304–1314.
- Hendrickx H, McEwen BS, Ouderaa F (2005). Metabolism, mood and cognition in aging: the importance of lifestyle and dietary intervention. *Neurobiol Aging*

26(Suppl 1): 1–5.

- Herrmann N, Black SE, Lawrence J, et al. The Sunnybrook Stroke Study: a prospective study of depressive symptoms and functional outcome. *Stroke* 1998; 29:618.
- Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology* 284. 2009;73:1313-1322.
- Hoshaw BA, Malberg JE, Lucki I (2005). Central administration of IGF-I and BDNF leads to long-lasting antidepressant-like effects. *Brain Res* 1037: 204–208.
- House A, Knapp P, Bamford J, Vail A. Mortality at 12 and 24 months after stroke may be associated with depressive symptoms at 1 month. *Stroke* 2001; 32:696.
- Howren MB, Lamkin DM, Suls J. Associations of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2009; 71:171-186.
- IsHak WW, Mirocha J, James D, et al. Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand* 2015; 131:51.
- Johnson JD, Campisi J. Catecholamines mediate stress- induced increases in peripheral and central inflammatory cytokines. *Neuroscience* 2005; 135: 1295–1307.
- Johnson W., Onuma O. Stroke: a global response is needed. *Bulletin of the World Health Organization* 2016;94:634-634A.
- Jorgensen TS, Wium-Andersen IK. Incidence of Depression After Stroke, and Associated Risk Factors and Mortality Outcomes, in a Large Cohort of Danish Patients. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(10):1032.
- Judd LL, Akiskal HS, Zeller PJ, et al. Psychosocial disability during the long-term course of unipolar major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:375.
- Kahl KG, Bens S, Ziegler K, Rudolf S, Kordon A, Dibbelt L et al (2009). Angiogenic factors in patients with current major depressive disorder comorbid with borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology* 34: 353–357.
- Kang HJ1, Stewart R. Comparative validity of depression assessment scales for screening poststroke depression. *J Affect Disord*. 2013 May;147(1-3):186-91.
- Khawaja X, Xu J, Liang JJ, Barrett JE (2004). Proteomic analysis of protein changes developing in rat hippocampus after chronic antidepressant treatment: implications for depressive disorders and future therapies. *J Neurosci Res* 75: 451–460.
- Koh KK, Han SH. Inflammatory markers and the metabolic syndrome: insights from therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(11):1978.
- Koo JW, Duman RS (2008). IL-1beta is an essential mediator of the antineurogenic and anhedonic effects of stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 751–756.
- Koolschijn PC, van Haren NE, Lensvelt-Mulders GJ, et al. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2009; 30:3719.
- Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA* 2014; 312:259.
- Koutsouleris N, Davatzikos C, Borgwardt S, et al. Accelerated brain aging in

schizophrenia and beyond: a neuroanatomical marker of psychiatric disorders. *Schizophr Bull* 2014; 40:1140.

- Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health* 2013; 1:e259.
- Kubera M, Kenis G, Bosmans E, Zieba A, Dudek D, Nowak G et al. Plasma levels of interleukin-6, interleukin-10, and interleukin-1 receptor antagonist in depression: comparison between the acute state and after remission. *Pol J Pharmacol* 2000; 52: 237–241.
- Lakhan SE, Vieira K, Hamlat E. Biomarkers in psychiatry: drawbacks and potential for misuse. *Int Arch Med* 2010; 3: 1.
- Lampe IK, Hulshoff Pol HE, Janssen J, et al. Association of depression duration with reduction of global cerebral gray matter volume in female patients with recurrent major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2003; 160:2052.
- Lapin IP. Kynurenines as probable participants of depression. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol.* 1973; 6:273–9.
- Liu J, Garza JC, Bronner J, Kim CS, Zhang W, Lu XY (2010). Acute administration of leptin produces anxiolytic-like effects: a comparison with fluoxetine. *Psychopharmacology* 207: 535–545.
- Lohoff FW (2010). Overview of the genetics of major depressive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 12: 539–546.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380:2095.
- Lu XY (2007). The leptin hypothesis of depression: a potential link between mood disorders and obesity? *Curr Opin Pharmacol* 7: 648–652.
- Lui S, Parkes LM, Huang X, et al. Depressive disorders: focally altered cerebral perfusion measured with arterial spin-labeling MR imaging. *Radiology* 2009; 251:476.
- Lutter M, Nestler EJ (2009). Homeostatic and hedonic signals interact in the regulation of food intake. *J Nutr* 139: 629–632.
- Lutter M, Sakata I et al (2008). The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nat Neurosci* 11: 752–753.
- M aan het Rot M, Mathew SJ, Charney DS. Neurobiological mechanisms in major depressive disorder. *CMAJ* 2009; 180:305.
- MacHale S, J O'Rourke S. Depression and its relation to lesion location after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:371–374.
- Maciag D, Hughes J, O'Dwyer G, et al. Reduced density of calbindin immunoreactive GABAergic neurons in the occipital cortex in major depression: relevance to neuroimaging studies. *Biol Psychiatry* 2010; 67:465.
- Mayberg HS. Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimaging Clin N Am* 2003; 13:805.
- Menlove L1, Crayton E2, et al. Predictors of anxiety after stroke: a systematic review of observational studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Jun; 24(6):1107-17. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis. 2014.12.036. Epub 2015 Mar 25.
- Merendino RA, Di Rosa AE, Di Pasquale G, Minciullo PL, Mangraviti C, Costantino A et al. Interleukin-18 and CD30 serum levels in patients with

- moderate-severe depression. *Mediators Inflamm* 2002; 11: 265–267.
- Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry* 2009; 65:732-741.
 - Monje ML, Toda H, Palmer TD (2003). Inflammatory blockade restores adult hippocampal neurogenesis. *Science* 302: 1760–1765
 - Murray CA, Lynch MA (1998). Evidence that increased hippocampal expression of the cytokine interleukin-1 beta is a common trigger for age- and stress-induced impairments in long-term potentiation. *J Neurosci* 18: 2974–2981.
 - Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM (2002). Neurobiology of depression. *Neuron* 34: 13–25.
 - Nutt DJ, Baldwin DS, Clayton AH, et al. Consensus statement and research needs: the role of dopamine and norepinephrine in depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 Suppl 6:46.
 - O'Donnell MJ, Chin SL. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet*. 2016;388(10046):761.
 - Ormstad H. et al. (2013) Inflammation-induced catabolism of tryptophan and tyrosine in acute ischemic stroke. *J Mol Neurosci*.
 - Ormstad, et al. (2014) Activation of the Kynurenine Pathway in the Acute Phase of Stroke and its Role in Fatigue and Depression Following Stroke. *J Mol Neurosci*.
 - Paolucci S, Gandolfo C. The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). *J Neurol* 2006; 253:556–562
 - Pariante CM, Miller AH (2001). Glucocorticoid receptors in major depression: relevance to pathophysiology and treatment. *Biol Psychiatry* 49: 391–404.
 - Pittenger C, Duman RS (2007). Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 33: 88–109.
 - Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35:192.
 - Portas CM, Bjorvatn B. Serotonin and the sleep–wake cycle: special emphasis on microdialysis studies. *Prog Neurobiol* 2000; 60:13–35.
 - Quinn TJ, Dawson J. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(10):3393.
 - Quinn TJ, Langhorne P. Barthel index for stroke trials: development, properties, and application. *Stroke*. 2011;42(4):1146.
 - Raison CL, Miller AH (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 160: 1554–1565.
 - Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ. Gliogenesis and glial pathology in depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6:219.
 - Robinson R G, Price T. Post-stroke depressive disorders: a follow-up study of 103 patients. *Stroke*. 1982;13:635-641.
 - Román G: Vascular dementia may be the most common form of dementia in the elderly. *J Neurol Sci* 2002;203–204:7–10.
 - Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54:227.
 - Sagen U., Gunnar T. Screening for anxiety and depression after stroke:

Comparison of the Hospital Anxiety and Depression Scale and the Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale. *Journal of Psychosomatic Research* 67 (2009) 325–332.

- Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:925.
- Schmaal L, Veltman DJ, van Erp TG, et al. Subcortical brain alterations in major depressive disorder: findings from the ENIGMA Major Depressive Disorder working group. *Mol Psychiatry* 2015.
- Schmidt HD, Banasr M, Duman RS (2008). Future antidepressant targets: neurotrophic factors and related signaling cascades. *Drug Discov Today Ther Strateg* 5: 151–156.
- Schmidt, Shelton. Functional Biomarkers of Depression: Diagnosis, Treatment, and Pathophysiology. *Neuropsychopharmacology* (2011) 36, 2375–2394.
- Schwarcz R; Pellicciari R. Manipulation of Brain Kynurenines: Glial Targets, Neuronal Effects, and Clinical Opportunities. *JPET* 2002; 303:1–10.
- Sen S, Duman R, Sanacora G (2008). Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry* 64: 527–532.
- Shen CC, Tsai SJ, Perng CL, et al. Risk of Parkinson disease after depression: a nationwide population-based study. *Neurology* 2013; 81:1538.
- Shimoda K1, Robinson RG. Effects of anxiety disorder on impairment and recovery from stroke. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998 Winter;10(1):34-40.
- Singh-Manoux A, Akbaraly TN, Marmot M, et al. Persistent depressive symptoms and cognitive function in late midlife: the Whitehall II study. *J Clin Psychiatry* 2010; 71:1379.
- Singh A, Herrmann N, Black SE. The importance of lesion location in poststroke depression: A critical review. *Can J Psychiatry.* 1998;43:921-927
- Spalletta, P. Bossu. The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines. *Molecular Psychiatry* (2006) 11, 984–991.
- Stahl S, Klar Y. Infarct Location and Sleep Apnea: Evaluating the Potential Association in Acute Ischemic Stroke. *Sleep Med.* 2015 October ; 16(10): 1198–1203.
- Takebayashi M, Hisaoka K, Nishida A, Tsuchioka M, Miyoshi I, Kozuru T et al (2006). Decreased levels of whole blood glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in remitted patients with mood disorders. *Int J Neuropsychopharmacol* 9: 607–612.
- Taylor WD, Macfall JR, Payne ME, et al. Orbitofrontal cortex volume in late life depression: influence of hyperintense lesions and genetic polymorphisms. *Psychol Med* 2007; 37:1763.
- Turner A; Hambridge J. Depression Screening in Stroke. A Comparison of Alternative Measures With the Structured Diagnostic Interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (Major Depressive Episode) as Criterion Standard. *Stroke*, April, 2012.
- Vinkers DJ, Gussekloo J. Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *BMJ.* 2004;329(7471):881.
- Vreeburg SA, Hoogendijk WJ, van Pelt J, et al. Major depressive disorder and

hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66:617.

- Wang L., Tao Y. Association of post stroke depression with social factors, insomnia, and neurological status in Chinese elderly population. *Neurol Sci*, 2016.
- Warner-Schmidt JL, Duman RS (2007). VEGF is an essential mediator of the neurogenic and behavioral actions of anti-depressants. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 4647–4652.
- Williams LS, Kroenke K, Bakas T, et al. Care management of poststroke depression: a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007; 38:998.
- Wityk RJ, Pessin MS. Serial assessment of acute stroke using the NIH Stroke Scale. *Stroke*. 1994;25(2):362.
- Wong A. Neuropathology of Post-Stroke Depression: Possible Role of Inflammatory Molecules and Indoleamine 2,3-dioxygenase. MSc Candidate, 2010. Graduate Department of Pharmacology and Toxicology, University of Toronto.
- Yamada N, Katsuura G, Ochi Y, Ebihara K, Kusakabe T, Hosoda K et al (2011). Impaired CNS leptin action is implicated in depression associated with obesity. *Endocrinology* 152: 2634–2643.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361-70.