



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA 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 Vascolar**

Cerebral"

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

MEDICINA DE REHABILITACIÓN

PRESENTA:

DRA. BERENICE ESTRADA CORTES

PROFESOR TITULAR:

DR. DANIEL DAVID CHÁVEZ ARIAS

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 II

Departamento de Neurociencias, subdivisión de Neurobiología

Especialidad en "Neurología Clínica"

Asesores:

Dra. Jimena Quinzaños Fresnedo

Jefa de la División de Rehabilitación Neurológica

Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas SNI II

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"

Ciudad de México

2020

DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL

DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DRA. XOCHIQUETZAL HERNÁNDEZ LÓPEZ

SUBDIRECTORA DE EDUCACIÓN MÉDICA

DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL

JEFE DE SERVICIO DE ENSEÑANZA MÉDICA

DR. DANIEL DAVID CHÁVEZ ARIAS

PROFESOR TITULAR

DR. En C. PAUL CARRILLO MORA

TUTOR DE TESIS

Dra. En C. JIMENA QUINZAÑOS FRESNEDO

ASESORA CLÍNICA

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a Manolo por ser la persona que siempre ha estado a mi lado apoyándome y sobre todo por su amor incondicional. Eres lo mejor de mi vida.

A mis padres por siempre impulsarme a ser alguien mejor y superarme, gracias por ayudarme en todos los sentidos, los admiro mucho.

A Montse quien fue mi inspiración en el camino que tome de la rehabilitación, por demostrarme la fortaleza interna y la luz que llevas dentro.

A Paola T. por confiar en mí y permitirme seguir con este proyecto, muchas gracias

Al Dr Paul por sus enseñanzas, por impulsarme a ser mejor, por guiarme y enseñarme la importancia de la investigación, lo admiro mucho, gracias.

A los pacientes por haber participado en este protocolo sin ustedes esto no hubiera sido posible, gracias.

ÍNDICE

- I. RESUMEN
- II. MARCO TEÓRICO
 - a. Enfermedad Vascul ar Cerebral
 - b. Depresión posterior a la EVC agudo
 - c. Ansiedad posterior a la EVC agudo
 - d. Funcionalidad y discapacidad en depresión
 - e. Funcionalidad y discapacidad en depresión y ansiedad post-EVC
 - f. Neurobiológica de la depresión post-EVC
 - g. Diagnóstico de la depresión
 - h. Antecedentes inmediatos: Teoría de la neurobiología de la depresión post-EVC
 - i. Vía de la Kinurenina en el Sistema Nervioso Central
- JUSTIFICACIÓN
- III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN
- V. HIPÓTESIS
- VI. OBJETIVOS
 - a. Objetivo Principal
 - b. Objetivos Específicos
- VII. MATERIAL Y MÉTODO
 - a. Diseño del estudio
 - b. Descripción del universo de trabajo

- c. Criterios de inclusión
- d. Criterios de exclusión
- e. Criterios de eliminación
- f. Estimación del tamaño de muestra
- g. Instrumentos de medición
- h. Operacionalización de las variables
- i. Descripción operativa del estudio y flujograma general del estudio

VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

IX. CONSIDERACIONES ÉTICAS

X. RESULTADOS Y ANÁLISIS

XI. DISCUSIÓN

XII. CONCLUSIÓN

XIII. LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

XIV. ANEXOS

XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 los marcadores bioquímicos (kinureninas) con la presencia y severidad de los síntomas ansioso-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 Independencia Funcional (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 una muestra total de 90 pacientes de los cuales 36 son mujeres y 54 hombres, con una edad promedio de 58.09 con una desviación estándar de ± 13.00 , se encontró una frecuencia de depresión y ansiedad de 41.5% y 35.9% respectivamente. Se encontró una correlación significativa de la presencia y severidad de depresión y ansiedad (HADS) con la calidad del sueño (escala de Pittsburgh) ($r 0.08443$, $p 0.00108$), escolaridad ($r -0.528$, $p 0.0401$, cognición- MOCA ($r -0.6184$, $p 0.0031$), y nivel socioeconómico (NSE) ($r -0.5941$, $p 0.0069$).

Se procesaron 60 de las 90 muestras sanguíneas (66%) y al realizar los análisis de correlación se encontró correlación significativa entre los metabolitos de la vía de la kinurenina con la severidad de depresión y ansiedad: la 3-hidroxikinurenina (3HK) con el HADS: HADS-D ($r=0.34$) y HADS-T ($r=0.28$). Al comparar los niveles de 3HK y ácido kinurénico (KYNA) en deprimidos con no deprimidos se observó diferencia significativa en ambos ($p=0.04$ y $p=0.02$). Adicionalmente los niveles de 3HK se correlacionaron con las escalas funcionales: el índice de Barthel ($r=-0.31$) y el FIM ($r=-0.40$).

Conclusión:

Encontramos una correlación significativa entre la presencia y severidad de los síntomas de depresión y ansiedad post-EVC con la mala calidad del sueño, el déficit cognitivo, una menor escolaridad y un mayor nivel de discapacidad.

Adicionalmente, se observó correlación significativa entre los niveles séricos de 3HK y KYNA con la severidad de los síntomas depresivos en pacientes con depresión posterior a enfermedad vascular cerebral. Finalmente existió asociación entre los metabolitos de la VK y el estado funcional del paciente.

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, la 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. La enfermedad vascular cerebral afecta 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).

La enfermedad vascular cerebral 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 la 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 disregulación 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 la 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).

Estudios de revisión sistemática estiman una prevalencia de depresión en un aproximado de 30% después los primeros 10 años de la enfermedad vascular cerebral causando un impacto negativo a nivel funcional, retardo en la recuperación además de una asociación con una alta mortalidad (Salma 2017).

DEPRESION POST EVC

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).

Afecta hasta una tercera parte de los sobrevivientes, los síntomas más frecuentes se desarrollan en el primer año. (Towfighy 2016).

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, el deterioro cognitivo, la gravedad de la EVC, y la presencia de ansiedad (Ayerbe, 2013).

En México, hay una escasez de información sobre el impacto de la EVC en la salud pública y no hay información sobre el déficit cognitivo, la demencia y la depresión secundarias a la EVC. En el 2014, se realizó un estudio en una muestra hospitalaria de pacientes sobrevivientes a una EVC aguda, 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, los autores 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. La ansiedad es una respuesta anticipatoria a una amenaza futura. 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).

La característica esencial del trastorno de ansiedad debido a otra afección médica, como puede ser una 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 serían situaciones psicosociales y ambientales.

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. (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: HADS) 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 la 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-EVC

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 ésta (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 otros 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 (M aan 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 el 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 las 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 subgenua- 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 meta análisis 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 a (TNF-a): 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 antidepressiva disminuyendo la neurogénesis del hipocampo o interfiriendo con las propiedades neurogénicas de los antidepressivos.

-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.

-Proteína C reactiva 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 disregulación 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 endocrinos, inmunes 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 Neurobiológica 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 disregulación 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).

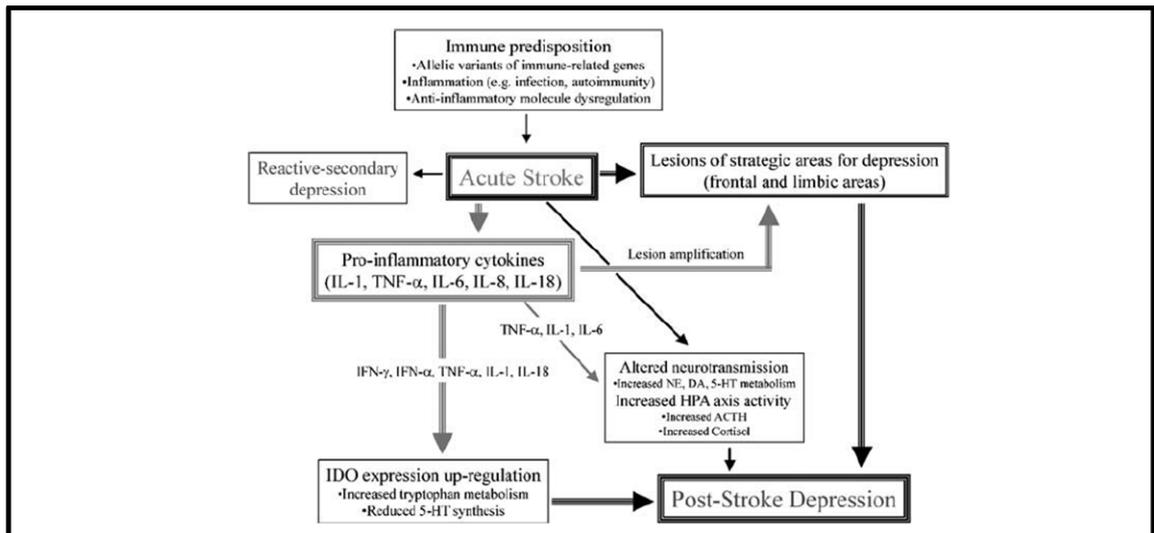
Las citocinas también pueden inducir síntomas depresivos al afectar el sistema serotoninérgico. De hecho, se ha demostrado que algunas citocinas, tales como IFN- γ , IFN- α , TNF- α y IL-1, elevan la expresión de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y, por lo tanto, causan un aumento del metabolismo 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 citocinas 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).

KINURENINAS Y DEPRESION POST-EVC

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 de IDO 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).

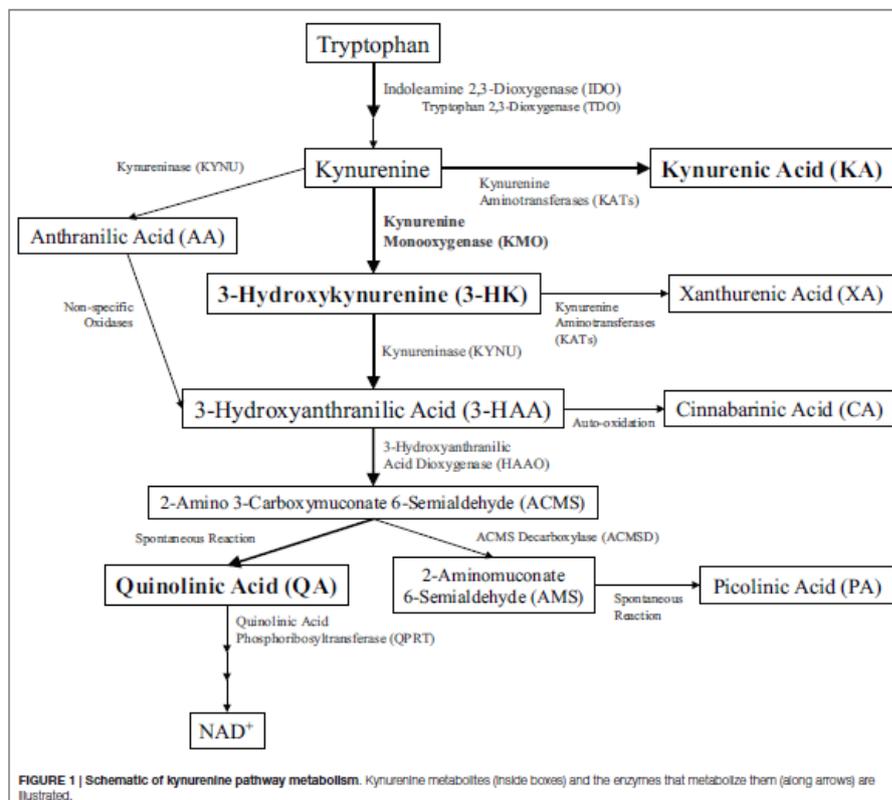
VIA DE LA KINURENINA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los metabolitos de la vía de la kynurenina se identificaron por primera vez en la orina (de ahí su nombre kin-ureninas), y se ha observado una correlación entre la alteración del metabolismo del triptófano en la dieta y las enfermedades neuropsiquiátricas. Por lo que se inició con el interés en el potencial papel patógeno de las kinureninas. La vía de las kinureninas se divide en dos principales grupos que producen metabolitos, ácido kinurénico (KA) y ácido quinolínico (QA), ambos se unen al receptor de N-metil-d-aspartato (NMDAR). La actividad y la señalización

glutamatérgica se hipotetiza para contribuir a la patogenia de múltiples trastornos neurológicos (Parrott et al 2015).

Metabolismo de la kinurenina en el cerebro

El triptófano se metaboliza a kinurenina por una de las 3 enzimas 2,3-dioxigenasa de triptófano (TDO), indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO1), o proteína indolamina-2,3-dioxigenasa (IDO2). La expresión de TDO aumenta en respuesta a los niveles de sustratos u hormonas corticosteroides. Mientras que los estímulos inflamatorios aumentan la expresión de (IDO). Las fluctuaciones en el metabolismo de la kinurenina tienen la capacidad de realizar cambios en la homeostasis del cuerpo. (Parrott et al 2015)



Metabolitos principales:

-Kinurenina

Hasta hace poco, la kinurenina, en sí misma, se consideraba biológicamente un metabolito inerte. Los niveles de kinurenina y la relación con el triptófano se han evaluado en gran medida por su utilidad como biomarcadores para enfermedades.

La kinurenina se transporta fácilmente a través de la barrera hematoencefálica, y es el sustrato para la síntesis de muchos metabolitos que ejercen los efectos neurotóxicos, neuroactivos y oxidativos, que han sido implicadas en una amplia gama de neuropatologías.

-Ácido kinurénico

En condiciones fisiológicas, la mayor parte de la kinurenina en el cerebro es metabolizado a Ácido Kinurénico (KA), el único antagonista endógeno de NMDAR que existe; el (KA) periférico no cruza la barrera hematoencefálica en cantidades apreciables y por lo tanto se piensa que no contribuya en acciones a nivel central.

La enzima que cataliza la reacción de kinurenina a ácido kinurénico está catalizada por la Kynurenina aminotransferasa (KAT) esta reacción se caracteriza porque no responde a los estímulos inflamatorios como las otras enzimas de la vía de la kinurenina.

-3-Hidroxikinurenina

Durante condiciones inflamatorias o daño tisular la enzima indolamina (IDO) aumenta y se produce un aumento en la expresión de kinurenina y de 3-hidroxikinurenina (3-HK). La 3-HK generada periféricamente es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica aumentando su biodisponibilidad en el cerebro. La 3-HK

originalmente se pensó que podrá ser un metabolito citotóxico a través de la generación de especies reactivas de oxígeno. En el cerebro, 3-HK funciona principalmente como un modulador del estado redox.

-Ácido quinolínico

Durante afecciones inflamatorias, es un producto final importante del metabolismo de la kinurenina. Con la capacidad de estimular la señalización glutamatérgica excitatoria, las concentraciones extra-fisiológicas de (QA) pueden resultar en neurotoxicidad o muerte neuronal, lesiones tisulares y convulsiones. Además, la neurotoxicidad QA también se atribuye a la generación de especies reactivas de oxígeno y peroxidación lipídica. Debido a sus potentes propiedades neurotóxicas, cualquier elevación o acumulación de QA puede tener efectos perjudiciales no solo en el entorno celular local sino que también pueden impactar en el comportamiento.

Recientemente se propuso que la expresión de la enzima vía kinurenina podría ser un sistema de clasificación etiológica válido para pacientes diagnosticados con depresión (Parrott et al 2015).

Por toda esta evidencia, la determinación de los metabolitos de la VK puede representar un excelente biomarcador que además está estrechamente relacionado con la neurobiología de la depresión; sin embargo, las kinureninas aun han sido muy poco estudiadas en depresión post EVC.

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, vital 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, factores clínicos, demográficos 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 (kinureninas), que están asociados con la

presencia y severidad de los síntomas ansioso-depresivos en pacientes con secuelas de EVC?

VI. HIPÓTESIS

- Las variables demográficas (edad, género, escolaridad, nivel socioeconómico) clínicas (tipo de enfermedad vascular cerebral, localización, tiempo de evolución, comorbilidades), 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 síntomas elevados de ansiedad-depresión después de un EVC.

VII. OBJETIVOS

a. Objetivo general

Conocer la asociación de distintas variables demográficas, clínicas, funcionales, cognitivas y bioquímicas (kinureninas) 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 Mayo 2018.

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 la 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 o inmunomoduladores.
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 Mayo del 2018.

g. **Instrumentos de medición:**

-**National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) (Anexo 1):** 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.

De acuerdo a la literatura hay diversos estudios en donde se ha utilizado la escala de HADS, específicamente para la población de pacientes con enfermedad vascular cerebral (Salma A. Ayisa, 2017) los cuales reportan puntos de corte para la subescala HADS-D depresión desde 6 a 8 (Vinicius S, 2016), sin embargo diversos estudios (Joey C Prisnie, 2016) reportan un punto de corte validado en este tipo de población en 6.

En nuestro estudio se utilizó este punto de corte para poder dividir la muestra de acuerdo al puntaje en pacientes con síntomas depresivos, y pacientes que no presentaban síntomas depresivos.

-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 visoespaciales 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	de	Cuantitativa ordinal
Nivel socioeconómico	Nivel socioeconómico asignado por Trabajo Social del INR	0,1,2,3,4,5,6		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 o sin depresión y ansiedad	Cualitativa nominal
Depresión y ansiedad	Puntos en la escala HADS (Anexo 2)	Severidad de depresión y ansiedad	Cuantitativa discreta
Depresión	≥ 8 puntos en la subescala HADS para depresión (Anexo 2)	Con o sin depresión	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	0-5 puntos: buena calidad de sueño	Cualitativa nominal

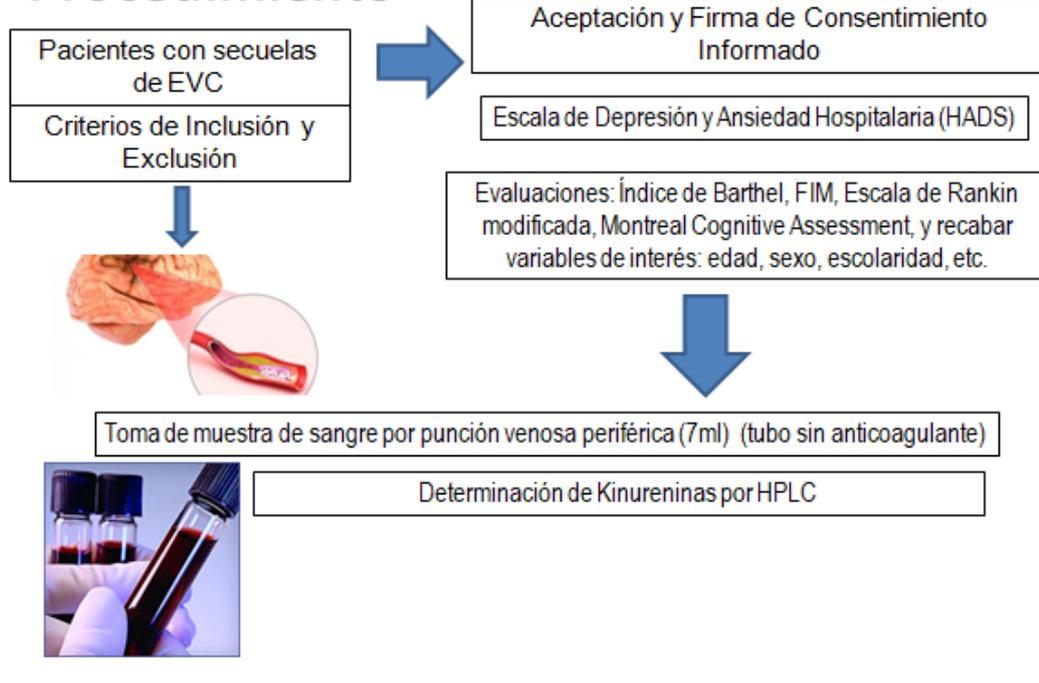
	Pittsburgh (PSQI) (Anexo 7)	6-21 puntos: mala calidad del sueño	dicotómica
Metabolitos de la vía de la kinurenina	Niveles séricos de: -triptófano (Trp) -kinurenina (L-Kyn) -ácido kinurénico (KYNA) -3 hidroxikinurenina (3HK) -ácido quinolínico (Quin)	Mmol Pmol Fmol	Cuantitativa continua
Peroxidación lipídica (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 o izquierdo	Cualitativa nominal dicotómica
Tipo de EVC	Etiología	Isquémico o hemorrágico	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 8 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:

Procedimiento



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. 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 7 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 210µL 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 tricloro 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 μL del punto de estándar y se le adicionaron 250 μL 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 [] μM

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 μL de suero son adicionados 150 μL de acido metafosforico al 5% (P/V), de preferencia fresco, para disolver el acido 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 ($\theta \leq 0.22 \mu\text{m}$).

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:

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

Para el caso del plasma las unidades en las que se expresará serán $\mu\text{mol/L}$

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.

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

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 90 pacientes, de los cuales, 36 eran mujeres (40%) y 54 eran hombres (60%), el rango de edades abarcaba entre 27 y 92 años (56.62 ± 11.94). La media de edad fue de 59 años para mujeres con una desviación estándar (± 16.38) y de 57 años para hombres con una desviación estándar de (± 10.17).

Total pacientes	Género		Edad		
	Femenino	Masculino	Rango	Media	DS
90	36 (40%)	54 (60%)	27-92	58.01	± 15.00

De acuerdo al tipo de Evento Vascular Cerebral, 74 pacientes (82%) presentaron un EVC de tipo isquémico y 16 pacientes (17%) de tipo hemorrágico; de éstos, 50 pacientes (55.5%) lo presentaron en el hemisferio derecho, 40 pacientes (44.4%) en el hemisferio izquierdo.

Total de pacientes	Tipo de EVC		Sitio de la lesión: hemisferio cerebral	
	Isquémico	Hemorrágico	Derecho	Izquierdo
90	74 (82%)	16 (17%)	50 (55.5%)	40 (44.4%)

El tiempo de evolución de la muestra total promedio fue de 5.43 meses con una desviación estándar de ± 3.63 , en cuanto a las mujeres fue de 4.94 meses con una desviación estándar de ± 3.5 y los hombres con un tiempo de evolución promedio de 5.77 con una desviación estándar de ± 3.6 .

En cuanto a la escolaridad, 28 pacientes (31%) tenían 0-6 años de escolaridad, 37 pacientes (41%) tenían 7-12 años de escolaridad y 25 pacientes (27%) tenían 13-21 años de escolaridad. Los años de escolaridad promedio fue de 10.1 con una desviación estándar ± 5.06 .

Posterior a la EVC, 54 pacientes (61%) se encontraban desempleados, 19 pacientes (21%) empleados, 11 pacientes (13%) trabajaban en el hogar y 5 pacientes (5%) se encontraban pensionados.

Total de pacientes	Escolaridad			Situación laboral			
	0-6 años	7-12 años	13-21 años	Desempleo	Empleo	Hogar	Pensionado
90	28 (31%)	37 (41%)	25 (27%)	54 (61%)	20 (22%)	11 (12.2%)	5 (5%)

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 90 pacientes, encontramos 14 pacientes (15.5%) con el NSE 1, 44 pacientes (48.8%) con el NSE 2, 22 pacientes (24.4%) con el NSE 3, 4 pacientes (6%) con NSE 4, 1 paciente (1.1%) con NSE 5, 3 pacientes 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
90	0	14 (15.5%)	44 (48.8%)	22 (24.4%)	4 (4.4%)	1 (1.1%)	3 (3.3%)

Del total de la muestra presentaron un promedio de 2.65 comorbilidades con una desviación estándar ± 1.41 , 88 pacientes (97.7%) 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, 38 pacientes (42.2%) presentaban Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2), 60 pacientes (66.6%) Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) y 52 pacientes (57.7%) dislipidemia. Asimismo, 25 pacientes (27.7%) fumaban y 23 pacientes (25.5%) contaban con el antecedente de alcoholismo. 32 pacientes (35.5%) presentaban otras comorbilidades, dentro de las cuales destacan 11 pacientes con cardiopatía (fibrilación auricular, valvulopatía mitral, cardiopatía isquémica) 1 paciente con anemia aplásica, 2 pacientes con hiperuricemia, 3 pacientes con insuficiencia renal, 1 paciente con síndrome de apnea obstructiva del sueño, 1 paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 1 paciente con feocromocitoma, 1 paciente con urolitiasis, 1 paciente con migraña y 1 paciente con cáncer gástrico en remisión.

Comorbilidades					
DM 2	HAS	Dislipidemia	Tabaquismo	Alcoholismo	Otras
38 (42.2%)	60 (66.6%)	52 (57.7%)	25 (27.7%)	23 (25.5%)	32 (35.5%)

En cuanto al índice de masa corporal nuestra población presento un promedio de 26.32 con una desviación estándar de ± 3.62 .

En la siguiente tabla se resumen las variables demográficas:

VARIABLES DEMOGRAFICAS			
MUESTRA TOTAL		90 PACIENTES	
		MUJERES 36	HOMBRES 54
VARIABLE DEMOGRAFICA	PROMEDIO	DS	
EDAD	58.07	± 13.00	
ESCOLARIDAD	10.13	± 5.06	
IMC	26.32	± 3.62	
NIVEL SOCIOECONOMICO	2.33	± 1.09	
NO. DE COMORBILIDADES	2.62	± 1.41	

ESCALAS

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. En cuanto al puntaje se obtuvo una media de 20.21 con una desviación estándar ± 6.78 .

De los 87 pacientes a quienes se les aplicó esta escala, 71 pacientes (81.6%) presentaron alteración cognitiva.

-La escala de independencia funcional FIM se aplicó, con un puntaje total promedio de 103.5 y una desviación estándar de ± 19.65 . De igual manera se dividió la escala en FIM motor con un puntaje promedio de 71.78 con desviación estándar de ± 19.04 y FIM cognitivo puntaje promedio de 31.42 y desviación estándar de ± 4.26 .

-En la escala de Barthel para medir funciones enfocadas a actividades de la vida diaria se obtuvo un puntaje promedio de 74.84 con una desviación estándar de ± 24.74 .

De los 89 pacientes a los que se les aplicó la escala, 28 (31.4%) pacientes se catalogaron con un puntaje menor de 60 lo cual los clasifica en pacientes con una dependencia severa.

-Aplicamos la escala de Pittsburgh para detectar alteraciones en la calidad del sueño. Se tomó como valor de referencia para detectar mala calidad del sueño un puntaje ≥ 6 puntos (Buysse, 1988). De acuerdo al puntaje total se obtuvo una media de 8.05 con una desviación estándar de ± 4.42 .

De los 77 pacientes a quienes se les aplicó la escala, 52 pacientes (67.5%) presentaron un trastorno del sueño.

En cuanto a la presencia de depresión y ansiedad para la escala HADS Total se obtuvo un puntaje promedio de 13.69 con una desviación estándar de ± 7.16 , las subescalas de ansiedad con un promedio de 6.89 desviación estándar de ± 4.27 y la subescala de depresión con un puntaje promedio de 6.80 desviación estándar ± 3.69 .

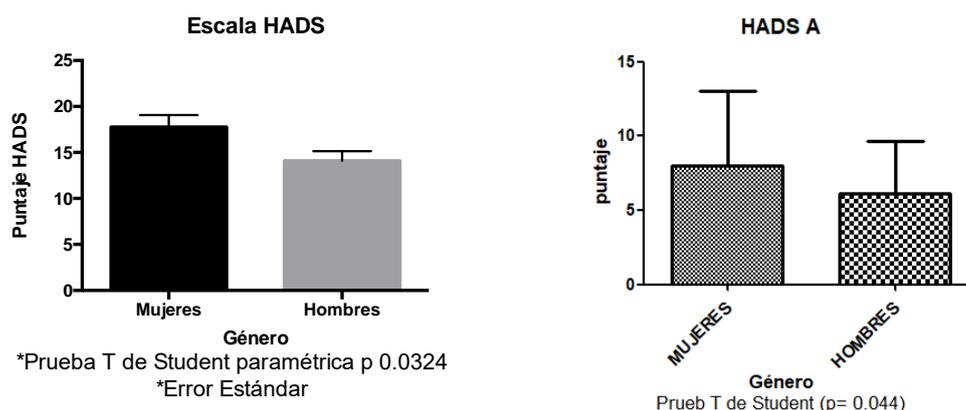
De acuerdo al puntaje obtenido en el HADS, se encontró: 37 pacientes (41.5%) con depresión (subescala de depresión), 32 pacientes (35.9%) con ansiedad (subescala de ansiedad) y 38 pacientes (42.6%) con depresión y ansiedad (HADS total); 26 pacientes (28.8%) presentaron ambas subescalas positivas, es decir, la coexistencia de ansiedad y depresión.

En cuanto a la presencia de depresión y ansiedad en las mujeres 20 (22.4%) presentaron depresión (subescala de depresión), 16 (17.9%) presentaron ansiedad y 20 (22.4%) presentaron depresión y ansiedad (HADS total). En cuanto a la presencia

de depresión y ansiedad en los hombres, 17 (19.1%) presentaron depresión, 16 (17.7%) presentaron ansiedad, y 18 (20.2%) presentaron depresión y ansiedad (HADS total).

	Total	Subescala Depresión positiva	Subescala Ansiedad positiva	HADS total positivo
Total pacientes	90	37 (41.5%)	32 (35.9%)	38 (42.6%)
Mujeres	36	20 (22.4%)	16 (17.7%)	20 (22.4%)
Hombres	54	17 (19.1%)	16 (17.7%)	18 (20.2%)

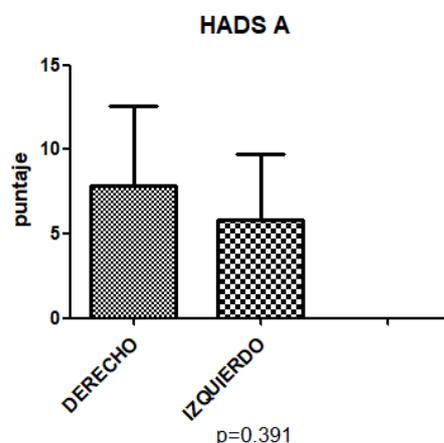
Comparamos el puntaje obtenido en la escala y subescalas HADS de hombres y mujeres. En este análisis encontramos un puntaje significativamente mayor en las mujeres en cuanto a la escala HADS total ($p = 0.0324$) y la subescala para ansiedad ($p = 0.044$)



En cuanto a la presencia de depresión y ansiedad de acuerdo al hemisferio afectado, de 41 pacientes con lesión en hemisferio derecho, 22 (53.6%) presentaron depresión y ansiedad y, de 40 pacientes con lesión en el hemisferio izquierdo, 14 (34.1%) 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 41)	22 (53.6%)
Hemisferio izquierdo (Total 40)	14 (35%)

Únicamente se encontró asociación ente la subescala HADS-A con el hemisferio derecho.



CORRELACION DE ESCALA HADS CON VARIABLES DEMOGRAFICAS, CLINICAS, FUNCIONALES Y COGNITIVAS

Se utilizaron pruebas de correlación de spearman para 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 en hombres** con las siguientes variables:

Variable	p	r
Correlación positiva		
Puntaje en la escala de Pittsburgh	0.0001	0.5912

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

Variable	p	r
Correlación negativa		
MoCA	0.0171	-0.3428

Subescala de HADS en hombres para depresión con las siguientes variables:

Variable	p	r
Pittsburgh	0.0108	0.08443
Correlación negativa		
Fim cognitivo	0.0298	-0.5324
MOCA	0.0031	-0.6184
Nivel Socioeconomico	0.0069	-0.5941
Escolaridad	0.0401	-0.5286

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	0.0015	0.4085
Correlación negativa		
Moca	0.0038	-0.3664

Subescala de HADS-T en hombres para depresión con las siguientes variables:

Variable	p	r
Correlación positiva		
Pittsburgh	0.0002	0.5323
Correlación negativa		
FIM Cognitivo	0.0368	-0.2876
Moca	0.0087	-0.3636

METABOLITOS DE LA VIA DE LA KINURENINA

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-Hidroxicinurenina	3HK	Picomoles (pmol)	1202 ± 540.1
Ácido Quinolínico	Quin	Picomoles (pmol)	159.5 ± 159

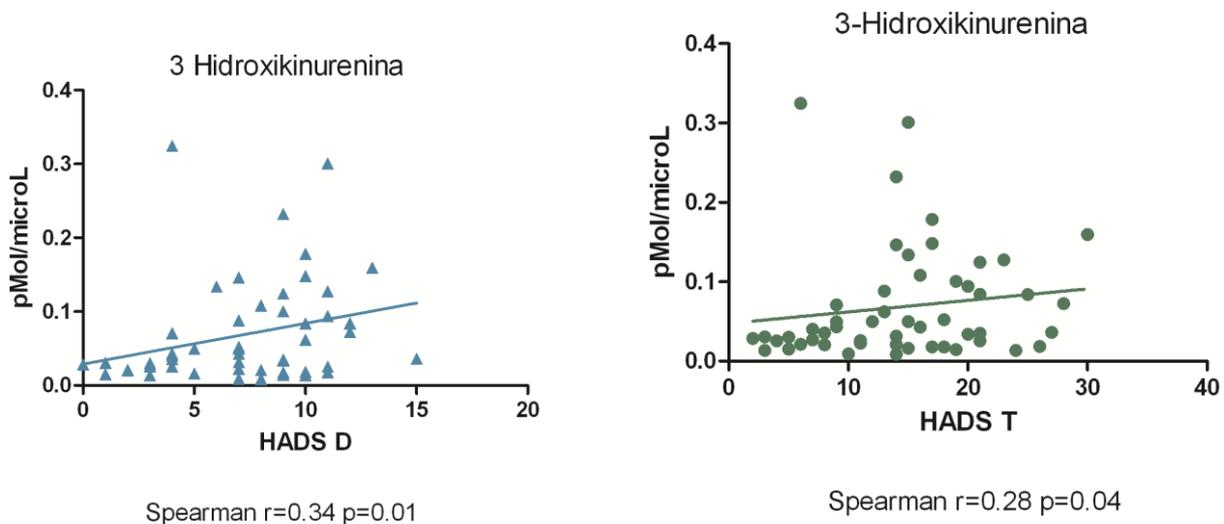
Para su análisis, también se calcularon varios índices, los cuales están ampliamente reportados en la literatura como marcadores de recambio de los metabolitos de la vía de la kinurenina (Parrot 2015). Dichos índices se muestran en la siguiente tabla:

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

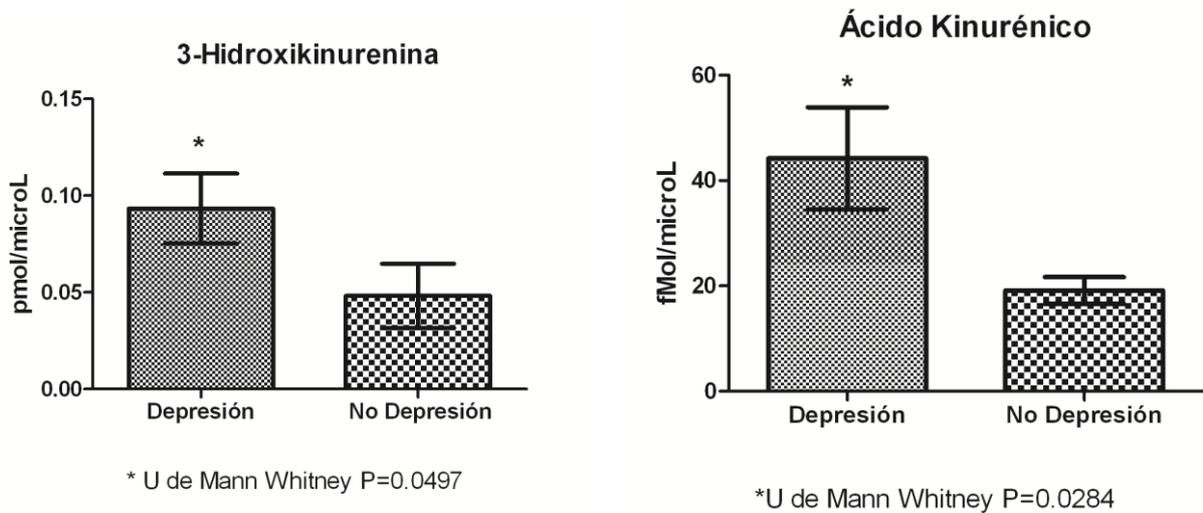
depresión y ansiedad (HADS) y los niveles séricos de los metabolitos de la vía de la Kinurenina, los niveles de peroxidación lipídica y los niveles de glutatión

Se procesaron un total de 60 muestras (66%), al realizar correlación de Spearman entre los niveles de kinureninas con la escala de HADS y subescalas para ansiedad y depresión, se encontró correlación significativa entre la 3-hidroxicinurenina (3HK) con el HADS: HADS-D ($r=0.34$)($p=0.01$) y HADS-T ($r=0.28$) ($p=0.04$).El índice 3HK/Triptófano también correlacionó significativa y positivamente con la escala HADS D($r=0.28$) ($p=0.04$).

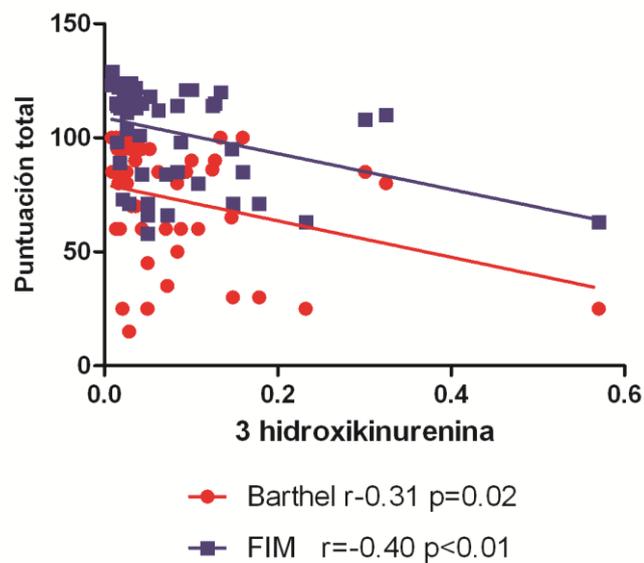


Posteriormente, se utilizó la prueba T de Student (variables con distribución normal) o U de Mann-Whitney (variables con distribución anormal) para evidenciar las diferencias en los niveles séricos de los metabolitos de la vía de la Kinurenina, entre el grupo de pacientes con y el grupo de pacientes sin depresión de acuerdo a la puntuación de (HADS-D).

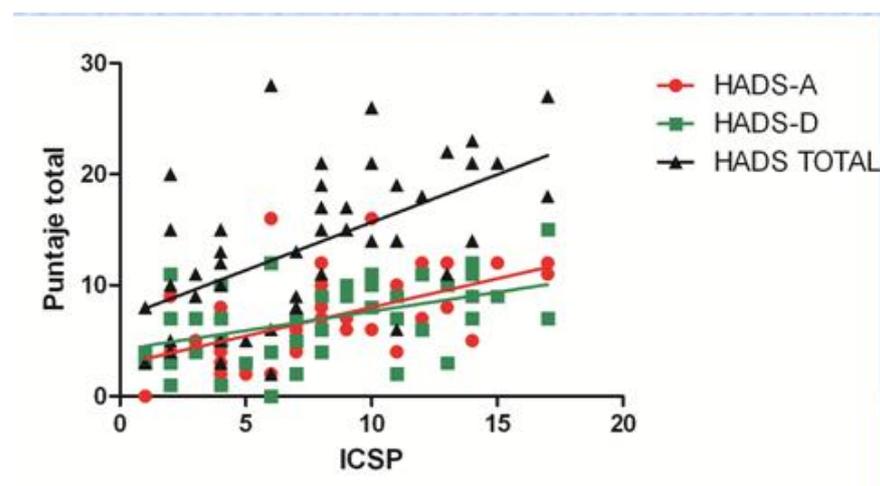
Al dividir la muestra en deprimidos y no deprimidos se observó una diferencia significativa en los niveles séricos de 3HK y KYNA ($p=0.049$ y $p=0.028$).



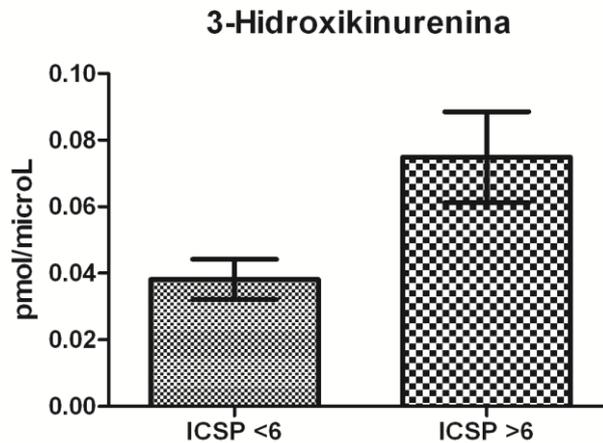
Además los niveles de 3HK se correlacionaron inversamente con las escalas funcionales: Índice de Barthel ($r=-0.31$) y FIM ($r=-0.40$). A mayor expresión de el metabolito de 3 hidroxiquinurena, menor puntaje de Barthel y de Fim (mayor discapacidad funcional).



Se encontró una correlación inversa del HADS con la cognición (MoCA, $r=-0.31$) y directa con la mala calidad del sueño: HADS-A ($r=0.64$), HADS-D ($r=0.40$) y HADS-T ($r=0.59$).



Al dividir la muestra en pacientes con mala y buena calidad del sueño de acuerdo a la escala de Pittsburgh, se encontró una diferencia en los niveles de 3HK ($p=0.0683$).



T de Student $P=0.0683$

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, en cuanto a la distribución por género, encontramos un discreto predominio del género masculino (40% mujeres y 60% 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 58.01 ± 15.00 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 82% presentaron un EVC de tipo isquémico y el 17% un EVC de tipo hemorrágico. De nuestro grupo de pacientes, el 97.7 % presentaron uno o más enfermedades o factores de riesgo para una 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 (48.8%) y posteriormente nivel 3 (24.4%) y nivel 1 (15.5%). Asimismo, el 72.2% 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 61% se encuentra desempleado y, un 12.2% 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 42.6% para depresión y/o ansiedad. Los trastornos de ansiedad coexisten frecuentemente con la depresión (Campbell, 2013), en nuestro estudio, únicamente 26 pacientes (28.8%) 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 (22.4%) que en los hombres (19.1%) 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 0.044).

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), Patient Health Questionnaire -9 (PHQ-9); 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 (41 pacientes) que en el izquierdo (40 pacientes); y encontramos mayor frecuencia de depresión y ansiedad en los pacientes con lesiones en el hemisferio derecho (53.6%) que en los pacientes con lesiones en el hemisferio izquierdo (35%), sin embargo, al tomar en cuenta el puntaje total del HADS, únicamente se encontró una diferencia significativa en la subescala HADS-A con el hemisferio derecho. 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 encontrándose una correlación estadísticamente significativa entre la presencia de niveles de kinureninas con la escala HADS y la subescala HADS-D, posteriormente se dividió la muestra de acuerdo al puntaje obtenido de la subescala de HADS de depresión en pacientes que tuvieron rasgos depresivos con los pacientes que no presentaron rasgos depresivos encontrándose una asociación significativa con los niveles séricos de 3 hidroxikinurenina y ácido kinurénico, es decir que los pacientes que tenían síntomas depresivos presentaban mayor expresión de los metabolitos de las kinureninas en comparación con los pacientes que no tenían síntomas depresivos.

Se encontró una correlación inversa con la subescala de HADS de depresión, con el puntaje de Moca, y con el puntaje de las escalas funcionales Barthel y FIM, es decir que a mayor puntaje de Barthel y de FIM (lo cual significa que el paciente tiene mayor independencia en relación a las actividades de la vida diaria), se encontró menor expresión de los metabolitos de la vía de la kinurenina.

La presencia de los metabolitos de la vía de la kinurenina se asocio con mala calidad de sueño, al dividir los pacientes que presentaban buena y mala calidad de sueño de acuerdo con la escala de Pittsburgh, se encontró una correlación significativa con el metabolito 3 hidroxiquinurenina.

En este sentido, se encontró una correlación significativa, aunque débil por varias razones; 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 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, 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 [$TRPi = 100 \times TRP / \text{aminoácidos}$] y el índice TYR [$TYRi = 100 \times TYR / \text{aminoácidos}$]. 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, una muestra similar a la nuestra; 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. 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 es el segundo que reporta a nivel mundial las asociaciones positivas de las kinureninas con los síntomas depresivos en pacientes con depresión posterior a enfermedad vascular cerebral, utilizamos la escala HADS para detectar síntomas de depresión y ansiedad, debido a que ha sido una escala ampliamente utilizada para la detección de depresión 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).

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 por qué 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).

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), 52 pacientes (67.5%) presentaron una mala calidad del sueño. Esta fue la variable clínica que presentó correlación con el puntaje obtenido en la subescala para depresión (r 0.40), en la subescala para ansiedad (r 0.64), y en la escala HADS total (r 0.59); es decir, es evidente que a peor calidad del sueño, mayor frecuencia y severidad de depresión y ansiedad, o viceversa. Este es uno de los primeros estudios en donde se encuentra la asociación de los síntomas

depresivos con la mala calidad del sueño en pacientes con enfermedad vascular cerebral. 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 sub-diagnosticados 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 diencéfalo 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 AOS, 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 81.6% de los pacientes con algún grado de alteración cognitiva. 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 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 ($p 0.0171$).

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 el nivel socioeconómico 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 los metabolitos de la vía de la kinurenina mostraron correlación significativa con la presencia, severidad de los síntomas de depresión y ansiedad post-EVC, los factores asociados a la depresión fueron: la mala calidad del sueño y el estado cognitivo; y además existe asociación entre los niveles séricos de los metabolitos con el estado funcional del paciente.

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 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:

El análisis bioquímico que se realizó fue con una muestra de sangre periférica; de acuerdo a la literatura se ha demostrado que no todos los metabolitos de la vía de la kinurenina logran atravesar fácilmente la Barrera Hematoencefálica, 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.

Una 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.

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.

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.

La naturaleza transversal y observacional del estudio tiene sus limitaciones, Para entender con más precisión una posible relación causal entre la vía de las kinureninas y la depresión se sugiere realizar un estudio prospectivo donde se compare la diferencia en la concentración de metabolitos antes y después del tratamiento con antidepresivos.

XV. Anexos:

Anexo 0: Carta de consentimiento informado

Anexo 1: Escala de NIHSS

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 0: Formato de consentimiento informado

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: _____ No de Registro Institucional: _____

Título del estudio: **“FACTORES 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 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, 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) Aceptar la toma de una muestra de sangre venosa periférica de 15 ml (duración de 10 minutos).
- Asimismo, se me ha informado que 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.
- 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. No se considera alguna indemnización por parte del INR en caso de sufrir daños provocados por la investigación.

- Por otro lado, he sido informado que la cita de evaluación 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; 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. BERENICE ESTRADA CORTES

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. 5539842811 Correo electrónico: berenice.estrada@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 1: NIHSS

Escala NIHSS: *National institute of Health Stroke Scale*. Fechas/hora:

1a. Nivel de conciencia	Alerta	0	0	0	0	0	0	0	0
	Somnolencia	1	1	1	1	1	1	1	1
	Obnubilación	2	2	2	2	2	2	2	2
	Coma	3	3	3	3	3	3	3	3
1b. Nivel de conciencia Preguntas verbales ¿En qué mes vivimos? ¿Qué edad tiene?	Ambas respuestas son correctas	0	0	0	0	0	0	0	0
	Una respuesta correcta	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ninguna respuesta correcta	2	2	2	2	2	2	2	2
1c. Nivel de conciencia. Órdenes motoras 1.Cierre los ojos, después ábralos. 2.Cierre la mano, después ábrala.	Ambas respuestas son correctas	0	0	0	0	0	0	0	0
	Una respuesta correcta	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ninguna respuesta correcta	2	2	2	2	2	2	2	2
2. Mirada conjugada (voluntariamente o reflejos óculocefálicos, no permitidos óculovestibulares) Si lesión de un nervio periférico: 1 punto.	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
	Paresia parcial de la mirada	1	1	1	1	1	1	1	1
	Paresia total o desviación forzada	2	2	2	2	2	2	2	2
3. Campos visuales (confrontación) Si ceguera bilateral de cualquier causa: 3 puntos. Si extinción visual: 1 puntos	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hemianopsia parcial	1	1	1	1	1	1	1	1
	Hemianopsia completa	2	2	2	2	2	2	2	2
	Ceguera bilateral	3	3	3	3	3	3	3	3
4. Paresia facial	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0
	Paresia leve (asimetría al sonreír.)	1	1	1	1	1	1	1	1
	Parálisis total de músc. facial inferior	2	2	2	2	2	2	2	2
	Parálisis total de músc facial superior e inferior.	3	3	3	3	3	3	3	3
5. Paresia de extremidades superiores (ES) Se explora 1º la ES no parética Debe levantar el brazo extendido a 45º (decúbito) ó a 90º (sentado). No se evalúa la fuerza distal Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 10º.	0	0	0	0	0	0	0	0
	Claudica en menos de 10º sin llegar a tocar la cama.	1	1	1	1	1	1	1	1
	Claudica y toca la cama en menos de 10º.	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	3	3	3	3	3	3	3	3
	Parálisis completa.. Extremidad amputada o inmovilizada	4	4	4	4	4	4	4	4
6. Paresia de extremidades inferiores (EI) Se explora 1º la EI no patética. Debe levantar la pierna extendida y mantener a 30º. Se puntúa cada lado por separado. El 9 no se contabiliza en el cómputo global.	Mantiene la posición 5º.	0	0	0	0	0	0	0	0
	Claudica en menos de 5º sin llegar a tocar la cama.	1	1	1	1	1	1	1	1
	Claudica y toca la cama en menos de 5º.	2	2	2	2	2	2	2	2
	Hay movimiento pero no vence gravedad.	3	3	3	3	3	3	3	3
	Parálisis completa. Extremidad amputada o inmovilizada.	4	4	4	4	4	4	4	4
7. Ataxia de las extremidades. Dedo-nariz y talón-rodilla. Si déficit motor que impida medir dismetría: 0 pt.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0
	Ataxia en una extremidad.	1	1	1	1	1	1	1	1
	Ataxia en dos extremidades.	2	2	2	2	2	2	2	2
8. Sensibilidad. Si obnubilado evaluar la retirada al estímulo doloroso. Si déficit bilateral o coma: 2 puntos.	Normal	0	0	0	0	0	0	0	0
	Leve o moderada hipoestesia.	1	1	1	1	1	1	1	1
	Anestesia.	2	2	2	2	2	2	2	2
9. Lenguaje. Si coma: 3 puntos. Si intubación o anartria: explorar por escritura.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0
	Afasia leve o moderada.	1	1	1	1	1	1	1	1
	Afasia grave, no posible entenderse.	2	2	2	2	2	2	2	2
	Afasia global o en coma	3	3	3	3	3	3	3	3
10. Disartria. Si afasia: 3 puntos	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0
	Leve, se le puede entender.	1	1	1	1	1	1	1	1
	Grave, ininteligible o anartria.	2	2	2	2	2	2	2	2
	Intubado. No puntúa.	9	9	9	9	9	9	9	9
11. Extinción-Negligencia-Inatención. Si coma: 2 puntos.	Normal.	0	0	0	0	0	0	0	0
	Inatención/extinción en una modalidad	1	1	1	1	1	1	1	1
	Inatención/extinción en más de una modalidad.	2	2	2	2	2	2	2	2
TOTAL									

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 deprisa 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						
MOVILIDAD						
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)

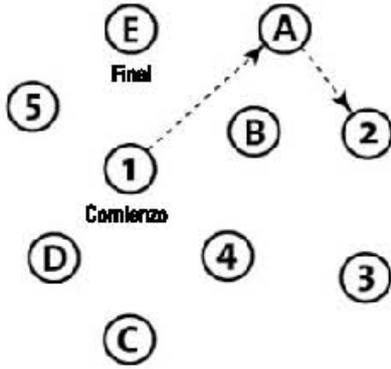
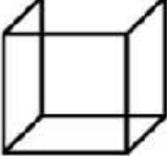
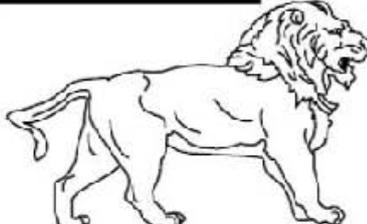
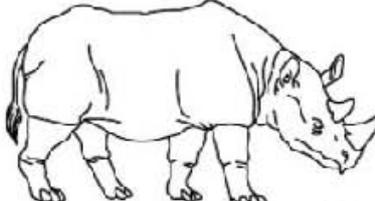
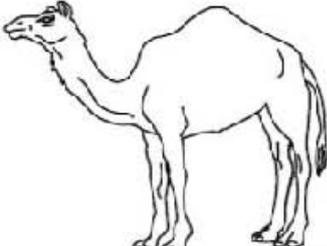
Puntos	Descripción	
0	Sin ningún síntoma	
1	Sin discapacidad significativa a pesar de los síntomas; capaz de realizar todas sus actividades y deberes usuales.	
2	Discapacidad leve; incapaz de realizar todas sus actividades previas, pero capaz de realizar actividades de autocuidado sin asistencia.	
3	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
[]		[]		[]	[]	[]	[]	___/5	
IDENTIFICACIÓN								___/3	
MEMORIA	Lea la lista de palabras, el paciente debe repetir las. Haga dos intentos. Recuerde 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 repetir. [] 2 1 8 5 4 El paciente debe repetir a la inversa. [] 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. [] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB							___/1	
	Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [] 93 [] 85 [] 79 [] 72 [] 65 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.							___/3	
LENGUAJE	Repetir: El gato se escondió bajo el sofá cuando los perros están en la sala. [] Espere que él le entregue el mensaje una vez que él se lo pide. []							___/2	
	Fluidad del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comienzan por la letra "P" en 1 min. [] ____ (N ≥ 11 palabras)							___/1	
ABSTRACCIÓN	Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [] tran-bicicleta [] reloj-regla							___/2	
RECUERDO DIFERIDO	Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS Únicamente	___/5	
		[]	[]	[]	[]	[]			
Optativo	Pista de categoría								
	Pista elección múltiple								
ORIENTACIÓN	[] Día del mes (fecha) [] Mes [] Año [] Día de la semana [] Lugar [] 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 ves 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 ves 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 ves 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 ves 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

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

Muy bueno Un poco bueno Un poco malo Muy malo

7. 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
-----------------------------	------------------------------	--------------------------------	------------------------------

8. 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
-----------------------------	------------------------------	--------------------------------	------------------------------

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

Ningún problema
Excepcionalmente
Ocasionalmente
Frecuentemente

10. 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.

11. 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

Instrucciones para calificar el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh

Componente 1: Calidad de sueño subjetiva

Examine la pregunta 6, y asigne el valor correspondiente

Respuesta Valor

Bastante buena 0

Buena 1

Mala 2

Bastante mala 3

Calificación del componente 1:

Componente 2: Latencia de sueño

1. Examine la pregunta 2, y asigne el valor correspondiente

Respuesta Valor

"15 minutos 0

16-30 minutos 1

31-60 minutos 2

>60 minutos 3

2. Examine la pregunta 5a, y asigne el valor correspondiente

Respuesta Valor

Ninguna vez en el último mes 0

Menos de una vez a la semana 1

Una o dos veces a la semana 2

Tres o más veces a la semana 3

3. Sume los valores de las preguntas 2 y 5a

4. Al valor obtenido asigne el valor correspondiente

Suma de 2 y 5a Valor

0 0

1-2 1

3-4 2

5-6 3

Calificación del componente 2:

Componente 3: Duración del dormir

Examine la pregunta 4 y asigne el valor correspondiente

Respuesta Valor

>7 horas 0

6-7 horas 1

5-6 horas 2

<5 horas 3

Calificación del componente 3:

Componente 4: Eficiencia de sueño habitual

1. Calcule el número de horas que se pasó en la cama, en base a las respuestas de las preguntas 3 (hora de levantarse) y pregunta 1 (hora de acostarse)

2. Calcule la eficiencia de sueño (ES) con la siguiente

fórmula:

$[\text{Núm. horas de sueño (pregunta 4)} \div \text{Núm. horas pasadas en la cama}] \times 100 = \text{ES (\%)}$

3. A la ES obtenida asigne el valor correspondiente

Respuesta Valor

> 85% 0

75-84% 1

65-74% 2

<65% 3

Calificación del componente 4:

Componente 5: Alteraciones del sueño

1. Examine las preguntas 5b a 5j y asigne a cada una el valor correspondiente

Respuesta Valor

Ninguna vez en el último mes 0

Menos de una vez a la semana 1

Una o dos veces a la semana 2

Tres o más veces a la semana 3

2. Sume las calificaciones de las preguntas 5b a 5j

3. A la suma total, asigne el valor correspondiente

Suma de 5b a 5j Valor

0 0

1-9 1

10-18 2

19-27 3

Calificación del componente 5:

Componente 6: Uso de medicamentos para dormir

Examine la pregunta 7 y asigne el valor correspondiente

Respuesta Valor

Ninguna vez en el último mes 0

Menos de una vez a la semana 1

Una o dos veces a la semana 2

Tres o más veces a la semana 3

Calificación del componente 6:

Componente 7: Disfunción diurna

1. Examine la pregunta 8 y asigne el valor correspondiente

Respuesta Valor

Ninguna vez en el último mes 0

Menos de una vez a la semana 1

Una o dos veces a la semana 2

Tres o más veces a la semana 3

2. Examine la pregunta 9 y asigne el valor correspondiente

Respuesta Valor

Ningún problema 0

Problema muy ligero 1

Algo de problema 2

Un gran problema 3

3. Sume los valores de la pregunta 8 y 9
4. A la suma total, asigne el valor correspondiente:

Suma de 8 y 9 Valor

- 0 0
- 1-2 1
- 3-4 2
- 5-6 3

Calificación del componente 7:

Calificación global del ICSP

(Sume las calificaciones de los 7 componentes)

Calificación global:

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, Boulenger 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.
- Maan 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.
- Alejandro Jiménez-Genchi, Eduardo Monteverde-Maldonado et al. Confiabilidad y análisis factorial de la versión en español del índice de calidad de sueño de Pittsburgh en pacientes psiquiátricos *Gac Méd Méx* Vol. 144 No. 6, 2008.
- Vinicius S. P. Pedroso, Érica L. M. Vieira, André R. Brunoni, Edward C. Lauterbach, Antônio L. Teixeira, Psychopathological evaluation and use of the

Hospital Anxiety and Depression Scale in a sample of Brazilian patients with post-stroke depression. (2016). 148-149

- Salma A. Ayisa, Luis Ayerbed, Mark Ashwortha, Charles DA Wolfea, Evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in screening stroke patients for symptoms: Item Response Theory (IRT) analysis. (2017) 35.
- Joey C Prisie, Kirsten M Fiest, Shelagh B Coutts, Scott B Patten, Callie AM Atta et al. Validating screening tools for depression in stroke and transient ischemic attack patients. (2016) 265-269.
- Jennifer M. Parrott, Jason C. O'Connor Kynurenine 3-monooxygenase: an influential mediator of neuropathology *Frontiers in Psychiatry* (2015)