



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**

***DEPRESION EN SINDROME METABOLICO Y SU ASOCIACION CON LA
INFLAMACION***

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA CLINICA

PRESENTA:

DRA. BRENDA SUSANA CRUZ ROMERO

TUTOR DE TESIS:

DR. JAVIER GONZALEZ MACIEL

MÉXICO, D.F. JULIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE	
ANTECEDENTES	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
JUSTIFICACION	8
HIPOTESIS	8
PREGUNTA DE INVESTIGACION	8
OBJETIVO DE LA INVESTIGACION	9
METODOLOGIA	9
MUESTRA	9
CRITERIOS DE INCLUSION	10
CRITERIOS DE EXCLUSION	10
DEFINICION DE VARIABLES	11
ANALISIS ESTADISTICO	12
RESULTADOS	13
DISCUSION	19
CONCLUSION	20
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	22
ANEXOS	24

ANTECEDENTES

SINDROME METABOLICO E INFLAMACION

Durante décadas se ha descrito al síndrome metabólico (SM) como la asociación de diversos factores de riesgo cardiovascular y diabetes. Estos factores incluyen; alteraciones en la glucemia, aumento de la presión arterial, niveles elevados de triglicéridos, niveles bajos de colesterol ligado a proteínas de alta densidad (col- HDL) y la obesidad (de predominio central).¹

Durante los últimos años se han formulado varias definiciones del síndrome metabólico, cuyo propósito principal es el de establecer una herramienta útil para identificar a los pacientes con alto riesgo de presentar enfermedad cardiovascular.

Los parámetros más utilizados en la práctica clínica para definir el síndrome metabólico son los propuestos por el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol, Panel de tratamiento del adulto III de los Estados Unidos (NCEP-ATPIII) que establece el diagnóstico de síndrome metabólico cuando hay tres o más de los siguientes hallazgos ^{2,3,4}

CRITERIOS ATP III

Obesidad abdominal (circunferencia de cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres.

***Hipertrigliceridemia (> 150mg/dl)**

***cHDL bajo (< 40mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres)**

***PA > 130/85 mmhg.**

***Glucosa elevada en ayunas, (> 100mg/dl)**

*El tratamiento farmacológico para alguna de estas condiciones es válido como criterio.

La relevancia clínica del síndrome metabólico es su asociación con la enfermedad cardiovascular, considerándose como un factor de riesgo independiente y su presencia aumenta no solo la prevalencia sino que también influye en su severidad y pronóstico.⁵

La inflamación presente en el síndrome metabólico tiene una presentación peculiar, ya que no va acompañada de un proceso infeccioso, autoinmunidad o lesión tisular masiva. Además, la dimensión de la activación inflamatoria no es grande, por lo que a menudo se le llama de "bajo grado" o inflamación crónica.⁶

Se ha demostrado ampliamente que la inflamación desempeña un papel fundamental en la aterosclerosis y que marcadores inflamatorios tales como la proteína c reactiva (PCR), fibrinógeno, metaloproteinasas-9 (MMP-9), fosfolipasa asociada a proteína A2 (Lp-PLA2), interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y el factor de crecimiento beta-fibroblastos (BFGF), puede ayudar en la detección de individuos con mayor riesgo cardiovascular.^{7,8}

Varias adipocinas, como la leptina, adiponectina y resistina han sido asociadas a obesidad, resistencia a la insulina y eventos cardiovasculares. Los niveles circulantes de estas citoquinas se pueden utilizar biomarcadores para evaluar los problemas de salud relacionados con la obesidad, incluyendo la inflamación de bajo grado.^{6,7}

Además de los factores ya mencionados, con un claro papel en la génesis de respuestas inflamatorias, existen pruebas que muestran que la exposición de adipocitos a varios tipos de factores de estrés (estrés oxidativo, citoquinas inflamatorias y concentraciones elevadas de ácidos grasos), induce respuestas celulares medidas por quinasas celulares, incluyendo proteínas quinasas mitogeno-activadas, Estas quinasas activan vías diversas relacionadas con la respuesta inflamatoria.^{6,7}

La proteína C-reactiva es un reactante de fase aguda clásica y un miembro de la familia pentraxina de las proteínas de respuesta inmune, y es producida fundamentalmente en el hígado en presencia de IL-6. Se sugiere que la PCR puede estar implicada directamente en la aterogenesis, y que la placa arterial puede producir la PCR, independientemente de las vías hepáticas tradicionales. Además de ser un fuerte predictor a futuro de riesgo cardiovascular entre los pacientes con síndromes coronarios agudos, accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica y muerte cardiovascular entre las poblaciones aparentemente sanas.^{6,7}

DEPRESION E INFLAMACION

La depresión es un trastorno mental común que se presenta como un estado de ánimo deprimido, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o baja autoestima, trastornos del sueño o del apetito, baja energía, y falta de concentración. Estos problemas pueden convertirse en crónicos o recurrentes y conducir a un perjuicio sustancial de la capacidad de una persona para hacerse cargo de sus responsabilidades cotidianas.⁹

Es bien sabido que la Depresión es altamente prevalente en los pacientes con enfermedad arterial coronaria, aproximadamente 3 veces mayor que en la población general. Aunque los mecanismos subyacentes a esta asociación aún no están bien claros, se ha sugerido que la depresión está asociada a cambios tanto fisiológicos como psicosociales que son perjudiciales para el sistema cardiovascular.¹⁰

La depresión se clasifica como un trastorno cerebral, pero su sintomatología incluye algunos comportamientos que también pueden ocurrir durante un estado de estrés inflamatorio crónico. Estudios han mostrado que la activación inmune y la producción de citoquinas pueden estar implicadas en la depresión, es decir inflamación a depresión como depresión a inflamación o bien con un mecanismo bidireccional.¹¹

Dentro de los mecanismos subyacentes están incluidas las citocinas inflamatorias que son pequeñas proteínas de señalización celular que median y regulan la respuesta inmune y la inflamación, y se puede dividir en dos categorías: las citocinas pro-inflamatorias interleucina (IL)-1b, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa y las citocinas antiinflamatorias IL-1Ralfa, IL-4, IL-10 y factor de crecimiento transformante (TGF)-b1. Las citoquinas inflamatorias promueven inflamación sistémica y son esenciales para el inicio de una respuesta proinflamatoria en la enfermedad, mientras las citocinas antiinflamatorias antagonizan estas acciones para reducir la inflamación y promover la curación.¹¹

Se han estudiado algunos mecanismos implicados en la fisiopatología de la depresión y el desarrollo de la enfermedad cardiovascular como son: disregulación del sistema nervioso autónomo, activación plaquetaria y disfunción endotelial, activación del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal y simpático medula suprarrenal, marcadores inflamatorios y transporte en la región promotora del gen de serotonina (5-HTTLPR).¹⁰

El papel de la interleucina (IL)-6 ha sido claro los trastornos depresivos pueden elevar las concentraciones circulantes de IL-6 a través de la influencia de la liberación de catecolaminas, lo que a su vez estimula la liberación de IL-6 en la a partir de tejido adiposo. Alternativamente la IL-6 puede contribuir al desarrollo de los trastornos depresivos por estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal que produce sustancias hormonales como el cortisol que podrían causar depresión.^{10,11}

La alteración del eje hipotálamo hipófisis suprarrenal (HHS) está estrechamente ligada a la actividad simpática, y se ha demostrado que se produce en individuos con depresión y a otros factores de riesgo psicosociales. La estimulación crónica de esta actividad simpática induce múltiples respuestas, como aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo, resistencia a la insulina, hipertensión, respuesta inflamatoria exagerada, activación plaquetaria, disfunción endotelial entre otros. Se ha demostrado que la depresión da lugar a hipercortisolemia, amortiguación de la activación del HHS y reducción del control por retroacción lo cual puede aumentar a su vez la progresión de la aterosclerosis.^{11, 12, 13}

Existen algunas evidencias de que el cerebro produce citocinas por astrocitos, microglia, las neuronas, y células endoteliales de microvasos en respuesta a inflamación periférica, estrés y daño psicológico. De hecho muchas enfermedades periféricas y las lesiones cerebrales pueden provocar depresión secundaria. Es decir las citocinas producidas en el cerebro y en la periferia pueden co-mediar el impacto de la inflamación en el estado de ánimo, la regulación y la patogénesis de la depresión.^{11, 12, 13}

Los factores inflamatorios, como la proteína C reactiva (PCR) desempeña un papel importante en la patogenia y la progresión de la enfermedad cardiovascular. Las concentraciones de los marcadores inflamatorios circulantes aportan una información pronóstica importante respecto al riesgo cardíaco, puesto que los valores superiores se han asociado a un mayor incidencia de evento adversos cardiovasculares.^{14,15}

Existen algunos estudios que sugieren una relación dosis-respuesta entre la depresión y los niveles superiores de inflamación, la evidencia obtenida apuntaba que la depresión podría predisponer a mayor inflamación, que la inflamación podría aumentar los síntomas depresivos y que podría haber una relación bidireccional, aunque el número de estudios no arrojo resultados concluyentes.¹¹

Se ha encontrado una fuerte asociación entre síntomas depresivos y síndrome metabólico. Este hallazgo está en concordancia con datos previos que documentan una elevada prevalencia de alteraciones conductuales, incluyendo depresión, en pacientes con síndrome metabólico. Sin embargo, la asociación entre Síndrome metabólico y alteraciones anímicas no ha sido establecida en todos los estudios probablemente debido a diferencias metodológicas. Lo que resulta claro es que existe un parecer un vínculo entre depresión y marcadores inflamatorios, que pueden ligar a la depresión tanto con el Síndrome Metabólico como con la enfermedad cardiovascular en general. Cabe suponer así que aquellos pacientes con Síndrome Metabólico, muestren no sólo una respuesta inflamatoria exacerbada sino un mayor puntaje en los instrumentos de medición de la depresión.^{16, 17, 18.}

Existen numerosos instrumentos para evaluar la magnitud y la severidad de los síntomas depresivos. El inventario de depresión de Beck-II (BDI-II) es un autoinforme que proporciona una medida de la presencia y de la gravedad de la depresión en adultos y adolescentes de 13 años o más. Se compone de 21 ítems indicativos de síntomas tales como tristeza, llanto, pérdida de placer, sentimientos de fracaso o de culpa, pensamiento o deseos de suicidio, pesimismo, etc. Estos síntomas se corresponden con los criterios para el diagnóstico de síndrome depresivo del DSM IV.^{19,20}

Las puntuaciones mínima y máxima en el inventario son 0 y 63. Los puntos de corte que permiten clasificar a los evaluados son: 0 a 13, depresión mínima, 14 a 19, depresión leve, 20 a 28, depresión moderada y 29 a 63 depresión grave.^{19,20}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Numerosos estudios han demostrado que tanto el síndrome metabólico como la depresión, guardan relación con actividad inflamatoria que puede ser un elemento común en la fisiopatología de ambas condiciones. Sin embargo, no se ha establecido con certeza si dichos marcadores pueden tener también una expresión “exacerbada” en el contexto de los síndromes depresivos. Resulta de interés analizar si los niveles de Proteína C reactiva se encuentran asociados a un mayor grado de sintomatología depresiva evaluado a través del inventario de depresión de Beck en los pacientes con síndrome metabólico.

JUSTIFICACION

El papel de la inflamación ha sido estudiado ampliamente en diversos contextos como son la aterosclerosis a través de marcadores inflamatorios que pueden estar ligados a un aumento en el riesgo cardiovascular. Se ha descrito de igual manera que tanto el síndrome metabólico como la depresión comparten un vínculo fisiopatogenico común como lo es la inflamación. Sin embargo el papel de la inflamación en estas dos entidades no ha sido descrita en forma concluyente, por lo que sería de importancia estudiar la posible asociación entre los niveles de proteína C reactiva y el grado de sintomatología depresiva, en la búsqueda de una relación dosis respuesta que nos llevaría a identificar pacientes con alto riesgo cardiovascular.

HIPOTESIS

Si tanto el síndrome metabólico como la depresión han sido relacionadas con la inflamación, entonces los niveles elevados de proteína C reactiva podrían asociarse a un mayor grado de depresión evaluado a través del inventario de Depresión de Beck.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe asociación entre los niveles de Proteína C reactiva y los grados de sintomatología depresiva, medido a través del inventario de Depresión de Beck en pacientes con Síndrome metabólico?

OBJETIVO PRINCIPAL:

Establecer la asociación entre síntomas depresivos evaluados mediante el inventario de depresión de Beck y los niveles de proteína C reactiva en pacientes con síndrome metabólico.

METODOLOGIA

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Transversal y observacional.

POBLACION Y MUESTRA

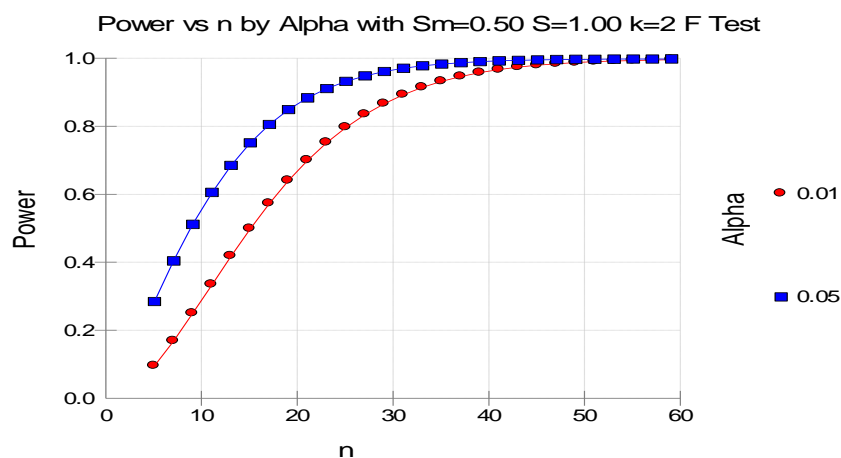
POBLACION: Pacientes que acuden a la consulta externa del servicio de Cardiología del Hospital general de México y que cumplan con criterios para diagnóstico de Síndrome Metabólico. En el periodo comprendido del 1º de febrero de 2014 al 1º de julio de 2014.

TIPO DE MUESTRA: Aleatoria

MUESTRA:

Para calcular el tamaño de muestra y conocer su poder estadístico se llevó a cabo un análisis de poder, considerando los métodos de prueba estadísticos a emplear: análisis de varianza de un factor.

Este análisis exhibió que cuando n fue mayor de 30 el poder estadístico fue superior al 85%. Este estudio uso 55 pacientes, lo que nos permite asegurar un poder mayor del 90% como lo evidencia la siguiente figura.



TAMAÑO DE LA MUESTRA: 55 pacientes

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Pacientes que acuden a la consulta externa del servicio de cardiología y cumplan con los criterios establecidos para síndrome metabólico.
- Hombres y mujeres de 19 a 65 años de edad
- Pacientes que acepten la participación en el estudio

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes ya diagnosticados previamente con trastorno depresivo mayor u algún otro trastorno psiquiátrico y que estén en tratamiento para el mismo.
- Pacientes portadores de padecimientos crónicos o agudos usualmente asociados a resultados anormales en la medición de PCR : LES, artritis reumatoide, fiebre reumática, enfermedades del tejido conectivo, enfermedad de Crohn, vasculitis sistémica, vasculitis cutánea, colitis ulcerativa, dermatomiositis, infecciones bacterianas, endocarditis bacteriana, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer o enfermedad renal crónica.
- Mujeres embarazadas

DEFINICION DE LAS VARIABLES Y FORMA DE MEDIRLAS

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	VALORES
Género	Características sexuales secundarias y fenotipo	Nominal dicotómica	1.-Femenino 2.- Masculino
Edad	Años cumplidos desde el nacimiento	continua	19-65 años
Escolaridad	Años escolares completos	ordinal	Años cursados
Estado civil	Situación de las personas físicas determinada por relación con la familia o parentesco.	Nominal	1.-Soltero 2.-Casado 3.-Divorciado 4.-Union libre
Estado Ocupacional	Situación de la persona física en relación con una actividad salariada o asalariada.	Nominal	1.-Empleado 2.-Desempleado 3.-Jubilado 4.-Hogar
IMC	Índice de masa corporal: kg m ²	Nominal	1.-peso normal 2.- Sobrepeso 3.- Obesidad
Peso	Peso en Kg	nominal	kilogramos
Talla	Talla en cm	nominal	
Cintura	Tamaño de cintura en cm	nominal	Obesidad abdominal
Glucosa	Glucosa en ayuno	continua	mg/dl
Urea	Urea en ayuno	continua	mg/dl
Creatinina	Creatinina en ayuno	continua	mg/dl
HDL	HDL en ayuno	continua	g/dl
LDL	LDL en ayuno	continua	g/dl
Colesterol	Colesterol en ayuno	continua	g/dl
Triglicéridos	Triglicéridos en ayuno	continua	g/dl
PCR	PCR en ayuno	continua	mg/dl
Inventario de depresión de Beck	Mide severidad de síntomas depresivos	ordinal	1.- Mínimo 2.- leve 3.- moderada 4.- severa

PROCEDIMIENTO

De acuerdo a los criterios establecidos y previo consentimiento informado, se aplicó el inventario de depresión de Beck a los pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico y se les tomó una muestra sanguínea para la determinación de proteína C reactiva, perfil de lípidos y química sanguínea de tres elementos (glucosa, urea y creatinina) la cual fue procesada en el laboratorio central del Hospital General de México.

Se estimó el puntaje obtenido en el inventario y se estableció de acuerdo a un puntaje ya establecido, el grado y severidad de la sintomatología depresiva.

ASPECTOS ETICOS

Los procedimientos propuestos, están de acuerdo con las normas éticas del reglamento general de salud y con la declaración de Helsinki de 1975 así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas de la investigación clínica. Los pacientes que fueron invitados al estudio de investigación, firmaron en forma voluntaria un consentimiento informado por escrito, se hizo énfasis en la libertad que tiene la persona en participar y en la ausencia de repercusión hospitalaria, en caso de rehusarse a participar.

ANALISIS ESTADISTICO

Para investigar la asociación entre niveles de PCR y grados de depresión, se empleó el análisis de regresión lineal y el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson. La exploración de esta correlación se llevó a cabo con un diagrama de dispersión y cálculo de la tendencia que estas variables guardaron.

Así mismo se investigaron las distribuciones de PCR con los cuatro grados de depresión según el inventario de Beck, se compararon estas distribuciones de PCR a través de su valor medio empleando análisis de varianza de un factor. Mediante análisis de datos de frecuencia y las pruebas de

independencia Ji-cuadrada se investigó el grado de asociación existente entre los componentes del síndrome metabólico y la depresión.

La descripción de los datos se realizó con métodos de estadística descriptiva. Se calcularon las medidas de resumen estadístico (de tendencia central): media, mediana y moda.

La dispersión se obtuvo a través de la varianza, desviación estándar y rango. La interacción entre las variables cualitativas se consiguió mediante tablas de contingencia de 2 y 3 variables. El análisis univariado se llevó a cabo mediante la construcción de tablas de frecuencia e histogramas.

El tamaño de muestra se consideró mediante un análisis del poder estadístico de n.

RESULTADOS:

Se recolectó una muestra total de 55 pacientes en el estudio que cumplieron con 3 o más de los cinco criterios establecidos para diagnóstico de síndrome metabólico. La edad mínima fue de 19 años y máxima de 62 años. Con una media de 42.6 años y una desviación estándar de 12.3 años. (tabla 1.)

De los 44 pacientes 38 fueron del sexo femenino (69%) y 17 (31%) del sexo masculino (tabla 2.) cuarenta y un pacientes cumplieron con 3 criterios para síndrome metabólico (74%), 11 cumplieron con 4 criterios (20%), 3 cumplieron con los 5 criterios (5.4%) (tabla 3.) De los cuales 4 tenían diagnóstico de Hipertensión arterial sistémica (HAS), 1 Diabetes Mellitus 2 (DM2) y 2 con HAS y DM2. (tabla 4.)

Variables de la población estudiada (n=55). Fig. 1

Variable	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Total de Pacientes
Edad	42.6	12	19	62	55
Escolaridad	10.6	2.4	6	16	55
TA Sistólica	119.5	10.5	100	150	55
TA Diastólica	76.5	8.4	60	90	55
Glucosa	103.7	19.4	74	204	55
Triglicéridos	200	95.3	54	512	55
CHDL	40.1	7.5	24	57	55
Cintura	103.7	12.1	80	143	55
IMC	32	5.2	23	47	55
PCR	5.89	4.3	1.2	20.7	55
Inventario de Beck	9.2	10	1	56	55

Tabla de frecuencia según el género.

Tabla 2.

Genero	Numero de Pacientes	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
Femenino	38	69%	69.09%
Masculino	17	31%	100.0%

Tabla de frecuencia según el número de criterios cumplidos para síndrome metabólico

Tabla 3.

No. de criterios para síndrome metabólico	No. de pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
3	41	74%	74%
4	11	20%	94%
5	3	5%	100%

Tabla de frecuencia según la asociación con DM2 y HAS

Tabla 4.

Categoría	No. de pacientes	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Sin comorbilidad	48	87%	87%
HAS	4	7%	94%
DM2	1	1.8%	96%
HAS/DM2	2	3.6%	100%

El porcentaje en cuanto al grado de severidad de la sintomatología depresiva fue el siguiente: mínima (76%), leve (16%), moderada (4%) y severa (4%). (fig.1).

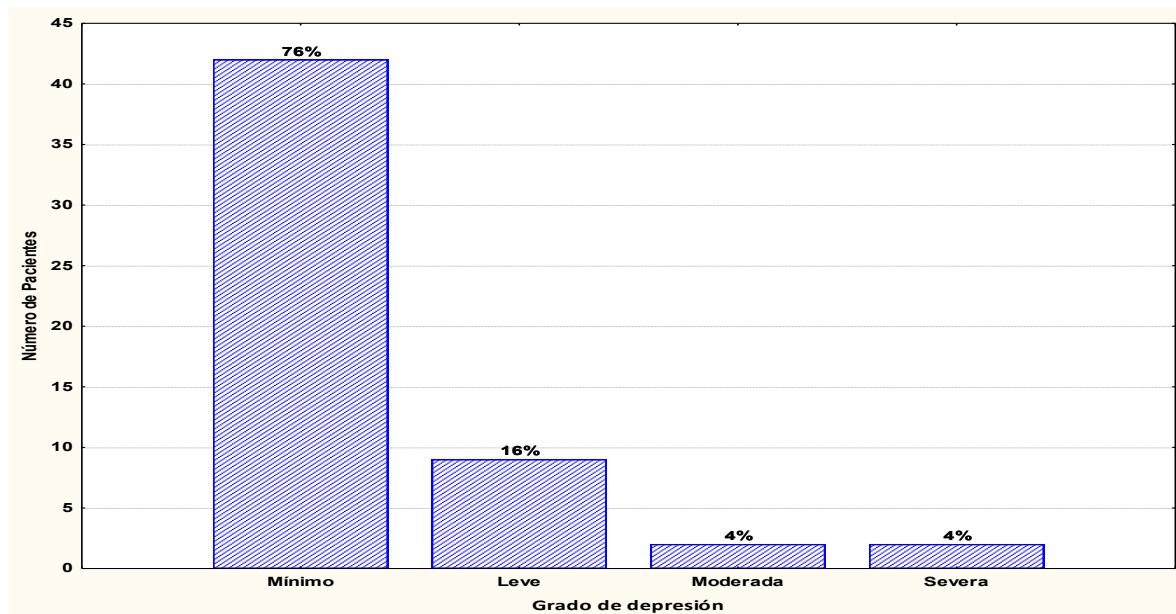


Fig. 1

El puntaje en el inventario de Beck se distribuyo de la siguiente manera de acuerdo al numero y porcentaje de pacientes. (Fig. 2)

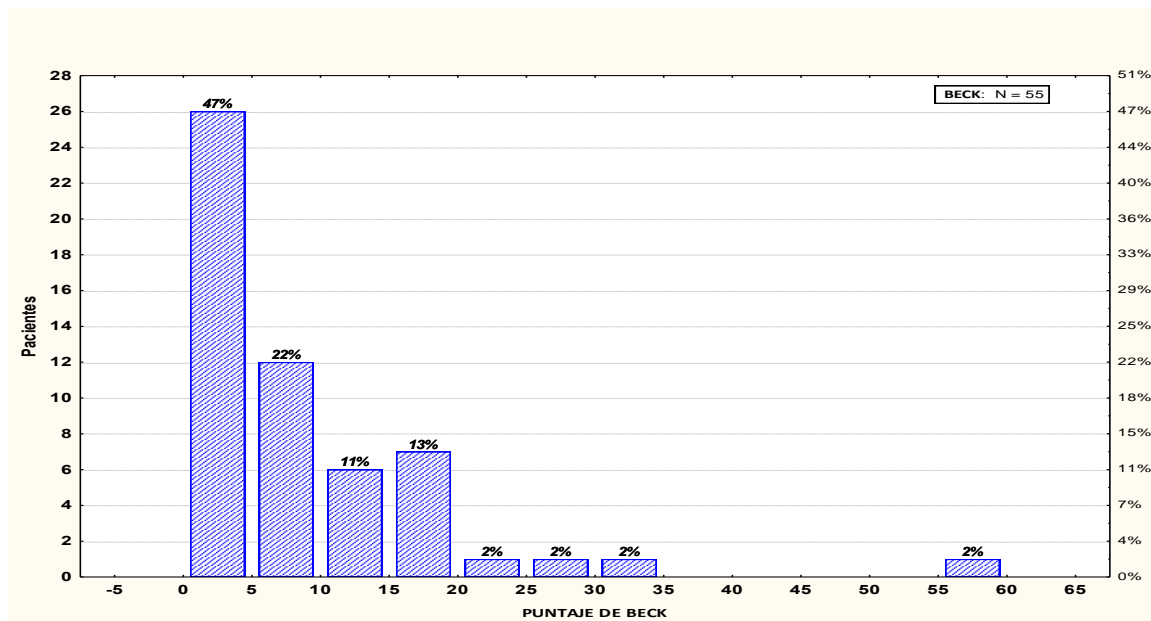


Fig. 2

En cuanto a los niveles encontrados de PCR se encontro un valor minimo de 1.2 mg/dl y un valor maximo de 20.7 mg/dl. (tabla 5).

Los valores medios de PCR que se encontraron según los grados de depresión fueron: para depresión minima (5.4 mg/dl), depresión leve (8.1 mg/dl), depresión moderada (3.3 mg/dl) y depresión severa (9.2 mg/dl). (Fig. 3)(tabla 5).

También se realizó un análisis de varianza para establecer la asociación entre niveles de PCR y grados de depresión en el inventario de Beck, encontrando un valor de $P = 0.1908$, el cual no fue estadísticamente significativo. (Fig. 3).

Se muestra además la gráfica de dispersión de los puntajes obtenidos en el inventario de Beck y los niveles medidos de Proteína c reactiva, en donde se puede observar la tendencia de elevarse los niveles de proteína c reactiva según el grado de depresión. (fig.4)

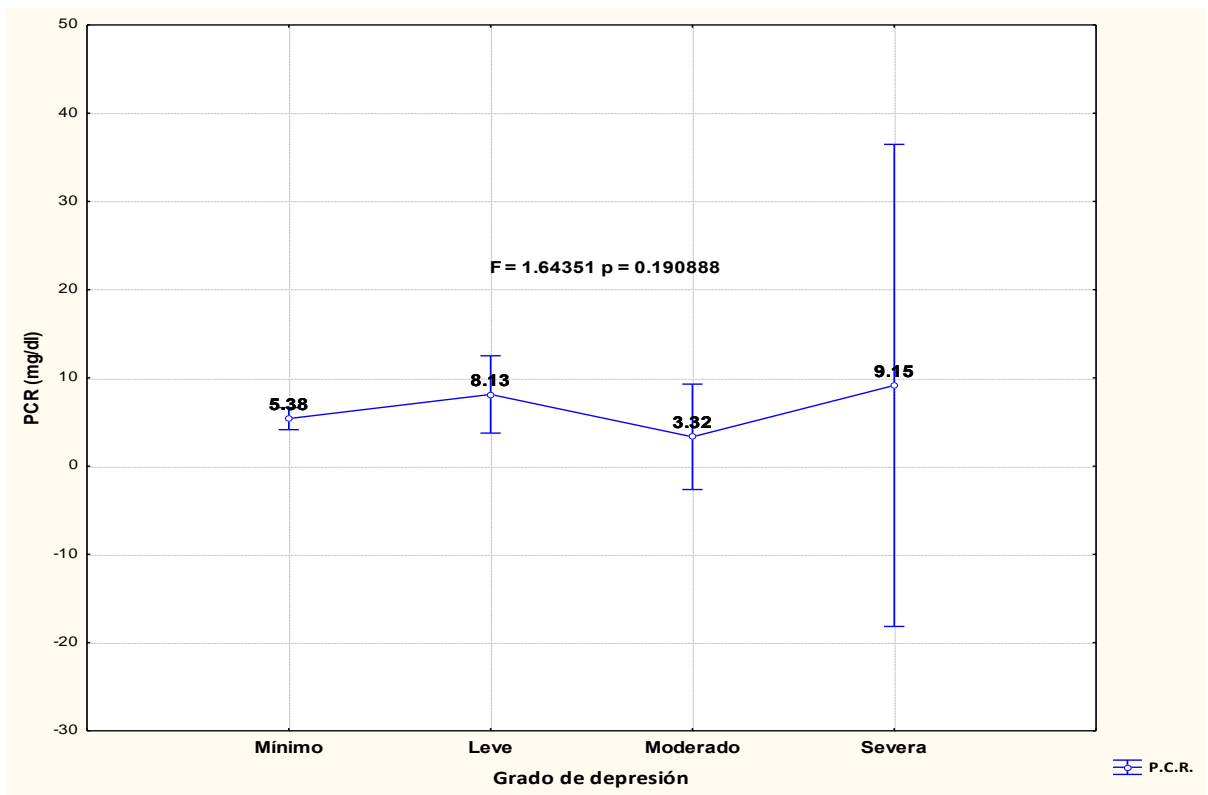


Fig.3

Tabla 5.

Depresión BECK	n	Media	Desv. Est.	Mínimo	Máximo
Mínimo	42	5.4	4	1.2	20.6
Leve	9	8.1	5.7	1.7	20.7
Moderado	2	3.3	0.7	2.9	3.8
Severa	2	9.2	3	7	11.3
Todos	55	5.9	4.4	1.2	20.7

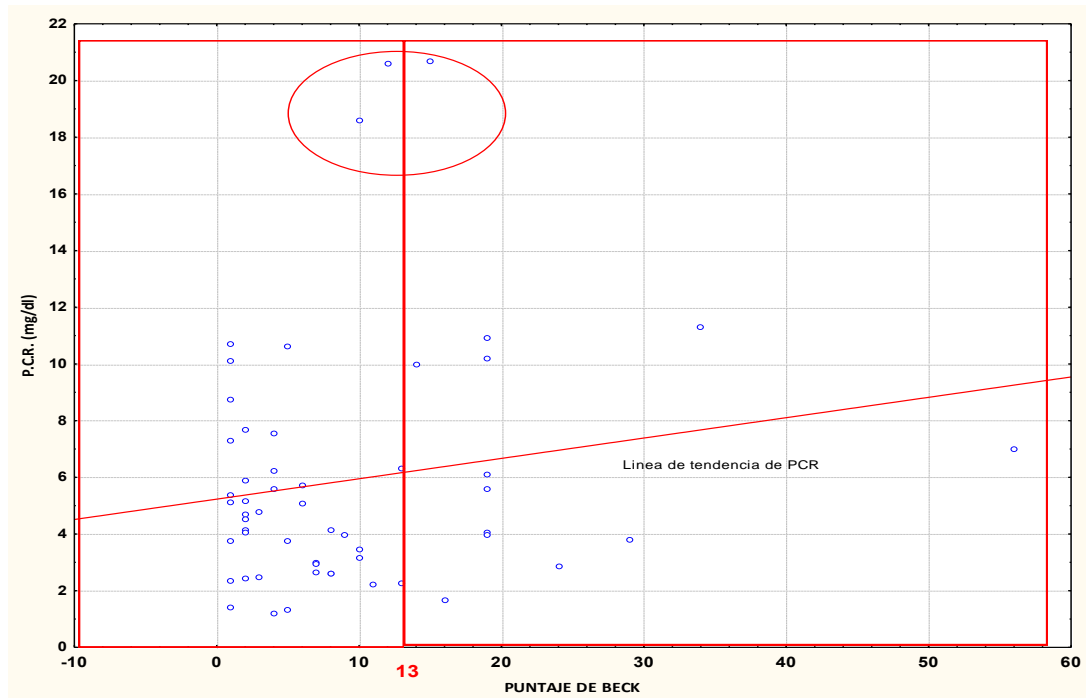


Fig. 4

Se realizó también la asociación de cada uno de los componentes del síndrome metabólico con los grados de depresión encontrando un valor de P (0.00001) estadísticamente significativo en relación a la coexistencia de hipertensión arterial sistémica únicamente (Tabla 6).

Tabla 6.

Sx Metabólico	Estado Sx Metabólico	Niveles de depresión de Beck				Total	Análisis Estadístico	
		Mininimo	Leve	Moderada	Severa		Ji Cuadrada	Valor p
HAS	Presente	41	3	2	1	47	27.03	0.00001
	Ausente	1	6	0	1	8		
	Total	42	9	2	2	55		
Hiperglicemia	Presente	17	2	0	1	20	2.38	0.4958
	Ausente	25	7	2	1	35		
	Total	42	9	2	2	55		
Hipocolesterolemia de la fracción HDL	Presente	4	2	0	0	6	1.75	0.6241
	Ausente	38	7	2	2	49		
	Total	42	9	2	2	55		
Obesidad Abdominal	Presente	1	1	0	0	2	1.77	0.6204
	Ausente	41	8	2	2	53		
	Total	42	9	2	2	55		
Hipertrigliceridemia	Presente	12	5	1	0	18	3.7	0.2952
	Ausente	30	4	1	2	37		
	Total	42	9	2	2	55		

Alternativamente se llevo a cabo la asociación entre el indice de masa corporal (IMC) y el grado de depresión, encontrando al parecer la tendencia al aumento del indice de masa corporal en relación a la gravedad de la depresión, aunque el valor de P (0.3160) no fue estadísticamente significativo. (Fig. 5).

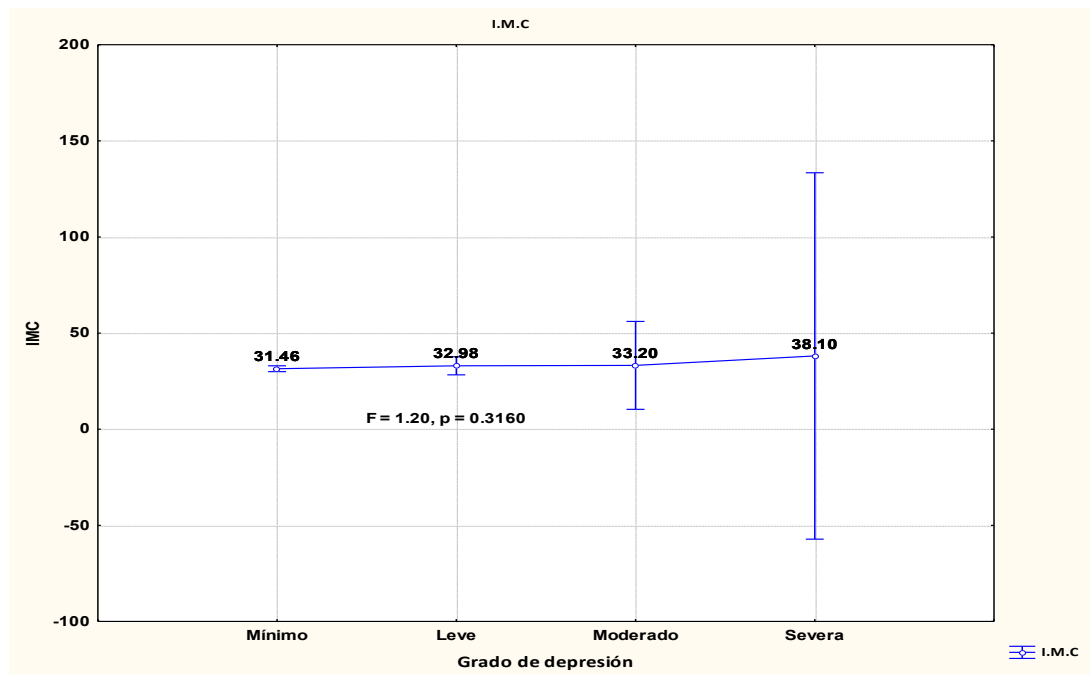


Fig. 5

DISCUSION:

Considerando al síndrome metabólico como la asociación de diversos factores de riesgo cardiovascular y diabetes y ante la necesidad de describir cada uno de sus componentes para explicar la fisiopatología de este síndrome, se ha descrito a la inflamación de bajo grado como una expresión que se relaciona con la liberación de diversos marcadores inflamatorios entre ellos a la proteína c reactiva. Es por eso que ha sido objeto de varios estudios para establecer los mecanismos por los cuales se desencadena esta respuesta inflamatoria. Así mismo se ha asociado al síndrome metabólico con síntomas depresivos, aunque los mecanismos no han sido del todo explicados, es bien conocido que en la depresión también se genera una respuesta inflamatoria mediada por citocinas inflamatorias liberadas en el cerebro que pueden co-medar el impacto de la inflamación en el estado de ánimo, la regulación y la patogénesis de la depresión, entre otros mecanismos.

Nosotros llevamos a cabo un estudio transversal y observacional con el objetivo de buscar la asociación de la inflamación medido a través de la Proteína C reactiva con el grado de depresión aplicando el inventario de Beck, arrojando un valor de p no significativo, sin embargo con una variabilidad amplia en los valores de proteína C reactiva cuando el grado de depresión es de leve a severa, con valores más bajos al asociarse a un grado mínimo de depresión y cuando esta es moderada. Sin embargo es de hacer notar que el porcentaje más alto de pacientes se observó en los pacientes que presentaron depresión mínima(76%), leve (16%), moderada(4%) y severa (4%), lo que nos podría indicar que tal vez por el tamaño de la muestra, con un porcentaje más bajo de pacientes que existe en las dos últimas categorías, hace que los niveles de proteína C reactiva disminuyan en un valor intermedio de 3.3mg/dl y después se eleven hasta un valor alto como lo es 9.15mg/dl. Es importante destacar que estos valores también variaron de acuerdo al número de componentes presentes en el síndrome metabólico, siendo mayor el porcentaje en los pacientes que cumplieron con 3 criterios (74%), y que al hacer el análisis por separado de cada uno de los componentes y con el grado de depresión se encontró un valor de p estadísticamente significativo para aquellos pacientes que ya tenían diagnóstico previo de Hipertensión arterial sistémica, lo que nos hace pensar que aquellos pacientes hipertensos tuvieron un mayor grado de depresión asociada en relación a los que no la tuvieron, aunque tal vez por un mecanismo fisiopatológico diferente asociado a otros factores, ya que no existen estudios que demuestren esta asociación en el contexto del síndrome metabólico y la depresión.

Varios estudios han demostrado que los individuos con síndrome metabólico tienen una frecuencia aumentada de episodios cardiovasculares, sin embargo no todos los pacientes con síndrome metabólico presentan el mismo riesgo, esto varía de acuerdo a la edad, género, comorbilidades, entre otros. En nuestro estudio nos llama la atención el rango de edad en el que se estableció el síndrome metabólico siendo en una población cada vez más joven con un rango de 19 a 62 años de edad y una media de 46 años, predominando el sexo femenino (69%), aunque no se conoce bien el riesgo aditivo en estas poblaciones esto podría ser objeto de estudio en otro momento en el contexto del riesgo cardiovascular en el síndrome metabólico.

En el contexto de la inflamación una de las hipótesis fisiopatológicas sobre los mecanismos mediante los cuales el tejido adiposo visceral puede contribuir al riesgo cardiovascular es la presencia de estímulos inflamatorios originados en el depósito de grasa visceral, múltiples estudios han implicado la respuesta inflamatoria que se produce en el tejido adiposo visceral, de forma que la inflamación podría ser el vínculo fisiopatológico entre las características del síndrome metabólico y la inflamación. Algunos marcadores de inflamación como la proteína c reactiva en el caso de la de alta sensibilidad está bien establecido que concentraciones mayores a 3mg/L, aporta información pronóstica importante sobre el riesgo cardiovascular en todos los niveles del síndrome metabólico, mientras que en los pacientes cuyas concentraciones no alcanzan 1mg/L, muestran un riesgo notablemente inferior. Aunque en nuestro estudio no se utilizó a la proteína c reactiva de alta sensibilidad para el estudio de nuestros pacientes, encontramos valores mínimos de 1.2mg/dl y máximos de 20mg/dl, que variaron de acuerdo al grado de depresión siendo más altos en los grados leve a severa de depresión aunque con un valor de p no significativo estadísticamente, lo que se podría explicar por esta variación del método en el que se analizó esta proteína c reactiva. Sin embargo estos hallazgos son objeto de estudio para poder seguir estableciendo esta asociación del síndrome metabólico en el contexto de la sintomatología depresiva asociada.

Una de las debilidades del estudio puede ser que a pesar de que el inventario de Beck es un instrumento validado para identificar sintomatología depresiva, existen otras escalas para medición de la depresión y en este caso solo se utilizó una para la establecer la asociación entre grados de depresión y los niveles de la proteína c reactiva.

CONCLUSIONES:

En base a los resultados expuestos podemos concluir que existe una asociación entre los niveles de depresión y la proteína c reactiva aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa con un valor de p de 0.1908, esto probablemente debido a que existen otros mecanismos por los cuales la depresión se ha relacionado con marcadores inflamatorios como la proteína c reactiva, además de la IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa entre otros. Por lo tanto se demuestra que no necesariamente la asociación entre depresión e inflamación en los pacientes con síndrome metabólico se van a manifestar dentro del un contexto fisiopatológico común.

El encontrar la asociación de uno de los componentes del síndrome metabólico como lo es la Hipertensión arterial sistémica con el grado de depresión con un valor de p 0.00001 estadísticamente significativo, se sugiere que sea motivo de estudio para establecer esta asociación ya que no se ha descrito esto en otros estudios.

Al llevar a cabo un análisis de poder para el tamaño de muestra, se obtuvo un poder estadístico del 90%, por lo que el número de pacientes estudiados fue suficiente para llevar a cabo este estudio.

Sin embargo las limitaciones que pudimos encontrar en nuestro estudio es el que se haya utilizado solo a la proteína c reactiva como marcador de inflamación y no se midieron otros marcadores de inflamación.

Otra limitación es que a pesar de que el inventario de Beck es un instrumento bien validado para identificar sintomatología depresiva, existen otras escalas de valoración que no fueron utilizadas en nuestro estudio.

Podemos concluir finalmente que a pesar de que varios estudios han descrito la asociación entre el síndrome metabólico y la depresión los resultados no han sido concluyentes probablemente debido a diferencias metodológicas.

BIBLIOGRAFIA

1. - Rijk O.B. Gans, MD, PhD The Metabolic Syndrome, Depression, and Cardiovascular Disease: Interrelated Conditions that Share Pathophysiologic Mechanisms. *Med Clin N Am* 90 (2006) 573–591.
2. - K.G.M.M. Alberta, FRCP; Robert H. Eckel, MD, FAHA; Scott M. Grundy, MD, PhD, FAHA; Paul Z. Zimmet, MD, PhD, FRACP; James I. Cleeman, MD; Karen A. Donato, SM; Jean-Charles Fruchart, PharmD, PhD; W. Philip T. James, MD; Catherine M. Loria, PhD, MS, MA, FAHA; Sidney C. Smith, Jr, MD, FAHA Harmonizing the Metabolic Syndrome (*Circulation* 2009;120:1640-1645.)
- 3.- L. M. Sarmiento Méndez, A. Roca-Cusachs Coll, J. A. Arroyo Díaz, M. T. Benet Gustà, M. J. Solé Villa y M. Franco Peral. Comparación de las definiciones de síndrome metabólico según ATP III e IDF *Rev. Clin Esp.* 2008; 208(7):333-8.
- 4.-Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation.* 2002; 106:3143.
- 5.-Alberto Grima Serranoa, Montserrat León Latreb y Beatriz Ordóñez Rubio. El síndrome metabólico como factor de riesgo cardiovascular. *Rev. Esp Cardiol Supl.* 2005; 5:16D-20D.
6. - Rosario Monteiro and Isabel Azevedo. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation. Volume 2010, Article ID 289645, 10 pages doi:10.1155/2010/289645.
- 7.-Jee-Young Oh. Serum Cystatin C as a Biomarker for Predicting Coronary Artery Disease in Diabetes. *Korean Diabetes J* 2010; 34:84-85 doi: 10.4093/kdj.2010.34.2.84 pISSN 1976-9180 · eISSN 2093-2650.
8. - G. J. BLAKE & P. M. RIDKER. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. 2002 Blackwell Science Ltd *Journal of Internal Medicine* 252: 283–294.
- 9.- Valeria Fernanda Mazzota. Depresión y síndrome metabólico. *Alcmeon*, Revista Argentina de ClínicaNeuropsiquiátrica, vol. 16, Nº 4, marzo de 2011, págs. 396 a 424.
- 10.- Carlos V Serrano Jr, Karina Tiemi Setani, Erica Sakamoto, Anna Maria Andrei, Renério Fraguas, Association between depression and development of coronary artery disease: pathophysiologic and diagnostic implications . *Vascular Health and Risk Management* 2011;7 159–164.
11. - Patrick J. Smith y James A. Blumenthal. Aspectos psiquiátricos y conductuales de la enfermedad cardiovascular: Epidemiología, mecanismos y tratamiento. *Rev Esp. Cardiol.* 2011; 64(10):924–933.
12. Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005; 29:201–17.

13. - Steptoe A, Hamer M, Chida Y. The effects of acute psychological stress on circulating inflammatory factors in humans: a review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2007; 21:901–12.
14. - . Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry.* 2009; 65:732–41.
- 15.- J.P. Empana, MD, MPH; D.H. Sykes; G. Luc, MD; I. Juhan-Vague, MD, PhD; D. Arveiler, MD J. Ferrieres, MD, MSc; P. Amouyel, MD, PhD; A. Bingham, MA; M. Montaye, MD; J.B. Ruidavets, MD; B. Haas, MD; A. Evans, MD, FRCP; X. Jouven, MD, PhD; P. Ducimetiere, PhD for the PRIME Study Group. Contributions of Depressive Mood and Circulating Inflammatory Markers to Coronary Heart Disease in Healthy European Men The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) *Circulation.* 2005; 111:2299-2305.
16. - Roni W. Kobrosly, mph, and Edwin Van Wijngaarden, PHD. Revisiting the Association Between Metabolic Syndrome and Depressive. *SymptomsAnn Epidemiol* 2010; 20:852–855.
17. - Michael R. Skilton, Philippe Moulin, Jean-Louis Terra, and Fabrice Bonnet. Associations Between Anxiety, Depression, and the Metabolic Syndrome. *BIOL PSYCHIATRY* 2007; 62:1251–1257
- 18.- Radboud M.Marijnissen, JohannaE.M.P.Smits, RobertA.Schoevers, RobH.S.vandenBrink, SuzanneHolewijn, BarbaraFranke, JacquelineDeGraaf, Richard C.OudeVoshaar. Association betweenmetabolicsyndrome and depressivesymptomprofiles—Sex-specific? *Journal of AffectiveDisorders* 151 (2013)1138–1142.
- 19.- Evaluación del inventario BDI-II, Consejo General de Colegios Oficiales de Psicólogos. Pag 1-15.
20. - Litza A Kiropoulos 1, 2, 3*, Ian Meredith4, 5, Andrew Tonkin6, David Clarke7, Paul Antonis8 and Julie Plunkett. Psychometric properties of the cardiac depression scale in patients with coronary heart disease. *Kiropoulos et al. BMC Psychiatry* 2012, 12:216.

ANEXOS

Inventario de Depresión de Beck.

FOLIO _____

EDAD _____ **SEXO** _____ **FECHA** _____

En este cuestionario aparecen varios grupos de afirmaciones. Por favor,lea con atención cada una. A continuación, señale cuál de las afirmaciones de cada grupo describe mejor cómo se ha sentido durante esta última semana, Incluido en el día de hoy. Si dentro de un mismo grupo, hay más de una afirmación que considere aplicable a su caso, márkuela también. Asegúrese de leer todas las afirmaciones dentro de cada grupo antes de efectuar la elección,(Se puntuará 0-1-2-3).

1)

- No me siento triste
- Me siento triste
- Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo
- Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo

2)

- No me siento especialmente desanimado respecto al futuro
- Me siento desanimado respecto al futuro
- Siento que no tengo que esperar nada
- Siento que el futuro es desalentador y las cosas no mejoraran

3)

- No me siento fracasado
- Creo que he fracasado más que la mayoría de las personas
- Cuando miro hacia atrás, solo veo fracaso tras fracaso
- Me siento una persona totalmente fracasada

4)

- Las cosas me satisfacen tanto como antes
- No disfruto de las cosas tanto como antes
- Ya no obtengo una satisfacción auténtica de las cosas
- Estoy insatisfecho o aburrido de todo

5)

- No me siento especialmente culpable
- Me siento culpable en bastantes ocasiones
- Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones
- Me siento culpable constantemente

6)

- No creo que este siendo castigado
- Me siento como si fuese a ser castigado
- Espero ser castigado
- Siento que estoy siendo castigado

7)

- No estoy decepcionado de mí mismo
- Estoy decepcionado de mí mismo
- Me da vergüenza de mí mismo
- Me detesto

8)

- No me considero peor que cualquier otro
- Me autocrítico por mis debilidades o por mis errores
- Continuamente me culpo por mis faltas
- Me culpo de todo lo malo que sucede

9)

- No tengo ningún pensamiento de suicidio
- A veces pienso en suicidarme, pero no lo cometería
- Desearía suicidarme
- Me suicidaría si tuviese la oportunidad

10)

- No lloro más de lo que solía llorar
- Ahora lloro más que antes
- Lloro continuamente
- Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo, incluso aunque quiera.

11)

- No estoy más irritado de lo normal en mi
- Me molesto o irrito más fácilmente que antes
- Me siento irritado continuamente
- No me irrito absolutamente nada por las cosas que antes solían irritarme

12)

- No he perdido el interés por los demás
- Estoy menos interesado en los demás que antes
- He perdido la mayor parte de mi interés por los demás
- He perdido todo el interés por los demás

13)

- Tomo decisiones más o menos como siempre lo he hecho
- Evito tomar decisiones más que antes
- Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes
- Ya me es imposible tomar decisiones

14)

- No creo tener peor aspecto que antes
- Me temo que ahora parezco más viejo o poco atractivo
- Creo que se han producido cambios permanentes en mi aspecto que me hacen parecer poco atractivo
- Creo que tengo un aspecto horrible

15)

- Trabajo igual que antes
- Me cuesta un esfuerzo extra comenzar a hacer algo
- Tengo que obligarme mucho para hacer algo

- 16) No puedo hacer nada en absoluto
- Duermo tan bien como siempre
- No duermo tan bien como antes
- Me despierto una o dos horas antes de lo habitual y me resulta difícil volver a dormir
- Me despierto varias horas antes de lo habitual y no puedo volverme a dormir
- 17) No me siento más cansado de lo normal
- Me canso más fácilmente que antes
- Me canso en cuanto hago cualquier cosa
- Estoy demasiado cansado para no hacer nada
- 18) Mi apetito no ha disminuido
- No tengo buen apetito como antes
- Ahora tengo mucho menos apetito
- He perdido completamente el apetito
- 19) Últimamente he perdido poco peso o no he perdido nada
- He perdido más de 2 kilos y medio
- He perdido más de 4 kilos
- He perdido más de 7 kilos
- Estoy a dieta para adelgazar si/no
- 20) No estoy preocupado por mi salud más de lo normal
- Estoy preocupado por problemas físicos, dolores, molestias, malestar del estómago, estreñimiento.
- Estoy preocupado por mis problemas físicos y me resulta difícil pensar en algo más.
- Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que soy incapaz de pensar en cualquier cosa
- 21) No he observado ningún cambio reciente en mi interés
- Estoy menos interesado por el sexo que antes
- Estoy mucho menos interesado por el sexo
- He perdido totalmente el interés por el sexo

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FOLIO: _____

EDAD: _____ SEXO: _____ ESTADO CIVIL: _____

OCUPACION: _____ ESCOLARIDAD: _____

LUGAR DE NACIMIENTO: _____

LUGAR DE RESIDENCIA: _____

TELEFONO: _____

PESO: _____ TALLA: _____ CINTURA: _____ IMC _____ T/A _____

GLUCOSA _____ UREA _____ CREATININA _____ COLESTEROL TOTAL _____

TRIGLICERIDOS _____ COL HDL _____ COL LDL _____ PCR _____

PUNTAJE DE BECK _____

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACION EN EL PROYECTO DE INVESTIGACION: DEPRESION EN SINDROME METABOLICO Y SU ASOCIACION CON LA INFLAMACION.

INFORMACION ACERCA DE ESTA FORMA

Usted podría ser elegible para formar parte en un estudio de investigación. Esta forma le da información importante acerca del estudio. Se le pedirá que firme más de una vez en este documento.

Por favor tómese el tiempo necesario para leer esta información cuidadosamente. Usted hablará con los investigadores acerca del estudio y les preguntará acerca de cualquier duda. Usted también puede hablar con otras personas (por ejemplo, sus amigos, familiares o médicos) acerca de su participación en este estudio. Si usted decide tomar parte en el estudio, se le pedirá firmar esta forma. Antes de firmar asegúrese que entendió todo lo relacionado en el estudio, incluyendo los riesgos y beneficios para usted.

Por favor dígame a los investigadores o al personal del estudio si usted está formando parte en otro estudio de investigación.

Tomar parte en este estudio es completamente voluntario. Usted no tiene que participar si no lo quiere. Usted no tiene que participar en este estudio para recibir tratamiento médico. Usted puede también dejar el estudio en cualquier momento. Si usted abandona el estudio antes de que finalice, no habrá ninguna penalización para usted, no perderá ningún beneficio que actualmente tiene.

INVESTIGADOR RESPONSABLE

El investigador responsable (IR) es el investigador quien dirige el estudio, el IR está comprometido a proteger sus derechos, seguridad y bienestar como participante en este estudio. El IR para este estudio es el Dr. Javier González Maciel, médico adscrito al servicio de cardiología del Hospital General de México.

Propósito de este estudio ¿por qué se está haciendo este estudio?

Este estudio se está realizando para llevar a cabo una investigación sobre dos enfermedades (depresión y síndrome metabólico) que afectan la calidad de vida en las personas que la padecen. La depresión se caracteriza por trastornos en el estado de ánimo como tristeza, abatimiento, infelicidad, culpabilidad. El síndrome metabólico incluye un conjunto de varias enfermedades que aumentan el riesgo de padecer diabetes y enfermedades del corazón. Por lo que llevar a cabo este estudio beneficiaría a otros pacientes que padezcan estas enfermedades.

Información acerca de la participación en el estudio ¿quien participa en esta investigación?

A usted se le pide tomar parte de este estudio de investigación ya que usted cumple con algunos parámetros como son obesidad, alteraciones en lípidos (grasas), padece hipertensión o diabetes, o bien se encuentra en riesgo de padecerlas. En este estudio queremos saber si existe una asociación entre dos enfermedades (depresión y síndrome metabólico).

Información acerca de los procedimientos durante el estudio ¿que se hará si usted decide estar en el estudio?

Si usted decide tomar parte se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.

En la primera visita se le realizara un interrogatorio investigando antecedentes personales sobre padecer enfermedades con hipertensión, diabetes, alteración de lípidos y si usted se encuentra en tratamiento para estas enfermedades. Además se realizara una exploración física completa, donde se medirán sus signos vitales, se tomara la presión arterial, peso, talla, se calculara su índice de masa corporal, medición de circunferencia abdominal y en caso de cumplir algunos de los criterios para ingresar al estudio, se solicitaran posteriormente exámenes de laboratorio (glucosa, colesterol, triglicéridos y proteína C reactiva) los cuales nos servirán para complementar el estudio a realizar.

Se le aplicara además un cuestionario para identificar síntomas de depresión, el cual consta de 21 preguntas con 4 opciones como respuesta y se establecerá un puntaje que lo clasificara con síntomas leves, moderados o severos de depresión.

Riesgos ¿cuáles son los riesgos por participar en la investigación?

Toma de muestra de sangre: los riesgos son mínimos, en raras ocasiones puede aparecer dolor en la vena o moretón sobre el sitio de punción. Tales complicaciones ocurren en menos del 1% de los individuos, y si ocurren, normalmente se eliminan por si mismos en 2-3 días, se pueden aliviar colocando lienzos de agua en la zona.

¿Existe riesgo si usted participar en otro estudio de investigación?

Participar en más de un estudio de investigación al mismo tiempo puede aumentar su riesgo. También puede afectar los resultados de los estudios. Usted no puede formar parte en más de un estudio sin la aprobación de los investigadores.

¿Que pasara si alguna lesión relacionada con la investigación ocurre?

Los investigadores han tomado todas las precauciones para minimizar los riesgos conocidos o esperados. Sin embargo usted puede experimentar problemas o efectos colaterales, aun cuando los investigadores son cuidadosos para evitarlos. Si usted cree que ha sido lastimado, notifique a los investigadores tan pronto como sea posible, usted debe también decírselo a su médico.

En el evento de que sucediera alguna lesión o enfermedad como resultado de su participación en el estudio, todo tratamiento médico será proveído por el Hospital General de México. Usted será

tratado por la lesión sin ningún costo para usted. Sin embargo no se le dará ninguna compensación adicional.

Beneficios ¿cómo puede beneficiarse usted de formar parte de este estudio?

Este estudio no pretende beneficiarlo a usted. La información a futuro puede beneficiar a otros pacientes con depresión y síndrome metabólico.

Alternativas ¿qué otras opciones existen para participar en este estudio?

Su participación es estrictamente voluntaria y no existen otras alternativas.

Confidencialidad ¿Cómo se mantendrá la información confidencial?

La información que se maneje será confidencial. Si se publicara el estudio en una revista científica, no lo identificaremos

Si tiene preguntas ahora, siéntase libre de hacerlas. Si tiene preguntas, preocupaciones, comentarios o quejas posteriormente o desea reportar un problema que pueda estar relacionado con el estudio favor de contactar a:

Dr. Javier González Maciel
Servicio de cardiología
DR. Balmis No. 148 U-302, Col. Doctores
Del. Cuauhtémoc, México D.F. 06726
Tel. 27892000 ext. 1242

Dra. Brenda Susana Cruz Romero
Servicio de Cardiología
Hospital General de México
DR. Balmis No. 148 U-302, Col. Doctores
Del. Cuauhtémoc, México D.F. 06726
Tel. 27892000 ext. 1242

Sección de firmas de consentimiento

Si usted está de acuerdo en participar en esta investigación firme en esta sección. Se le entregara una copia firmada de esta forma para que la conserve y una copia será colocada en su expediente.

FIRME SOLAMENTE SI LOS ENUNCIADOS ABAJO ENLISTADOS SON CIERTOS

Usted ha leído la información
Sus preguntas han sido contestadas a satisfacción
Usted ha decidido libremente participar en esta investigación.

_____	_____	_____
NOMBRE	FIRMA	FECHA
_____	_____	_____
NOMBRE DEL INVESTIGADOR	FIRMA	FECHA
_____	_____	_____
NOMBRE DEL PRIMER TESTIGO	FIRMA	FECHA
_____	_____	_____
NOMBRE DEL SEGUNDO TESTIGO	FIRMA	FECHA