

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**E.A.P DE MEDICINA HUMANA**

**Comparación de los niveles de Proteína C reactiva en  
pacientes con episodio depresivo mayor que reciben  
tratamiento antidepresivo en el Hospital Nacional  
Guillermo Almenara Irigoyen, enero-abril 2007**

**TESIS**

para optar el título profesional de Médico Cirujano

**AUTOR**

Julián Soler Vega Peláez

**Lima – Perú**

**2007**

Agradecimiento	6
Abreviatura	7
Resumen	8 - 9
Introducción	10 - 11
Capítulo I. Problema de la investigación	
1.1 Planteamiento del Problema	12 - 13
1.2 Formulación del Problema	13
1.3 Objetivos	13
1.4 Hipótesis	14
1.5 Justificación e importancia de la investigación	14
Capítulo II. Marco Teórico	
2.1 Antecedentes	15 - 16
2.2 Bases Teóricas	
1. Trastorno depresivo mayor	16 - 18
2. Teorías inflamatorias del trastorno depresivo	18 - 20
3. Antidepresivos y Teoría inflamatoria del trastorno depresivo	21 - 23
4. Proteína C reactiva	24 - 26
5. Proteína C reactiva y Teoría inflamatoria del trastorno depresivo	26 - 27
Capítulo III. Metodología	
3.1 Tipo de estudio	28
3.2 Área de estudio	28
3.3 Descripción de la muestra	28
3.4 Criterios de inclusión y exclusión	29
3.5 Técnica de recolección de datos	30 - 32

3.6 Instrumentos de recolección de datos	32
3.7 Tipos de fármaco usado	33
3.8 Técnica de laboratorio para medir la proteína C reactiva	33
3.9 Variables del estudio	33
3.10 Operacionalización de variables	33 - 34
3.11 Análisis e interpretación de datos	35
3.12 Aspectos Éticos	35
Capítulo IV. Resultados	37 - 40
Capítulo V. Discusión	41 - 43
Conclusiones	44
Recomendaciones	44
Bibliografía	45 - 53
Anexos	54
Tablas	55 – 59
Gráficas	60 – 65
Anexo N° 1: Consentimiento Informado	66 – 76
Anexo N° 2: Criterios DSM-IV-TR Episodio depresivo mayor	77
Anexo N° 3: Escala de Zung	78
Anexo N° 4: Encuesta	79 – 80
Anexo N° 5: Escala de Hamilton	81 – 88
Anexo N° 6: Encuesta telefónica	89

Ya murió para mí el sol  
que mi existencia alumbró,  
mi vida será tinieblas  
*tristeza y desolación.*

Yaraví: Cantar fúnebre

Tomado de “La alienación mental entre los Antiguos peruanos”.

Tesis del doctorado Hermilio Valdizán. 1915

## **DEDICATORIA:**

A Julián y Julia, mis padres, que cultivaron  
en mí la fe al conocimiento científico  
y me enseñaron lo importante que son  
los ideales para poder vivir con felicidad.

## **AGRADECIMIENTO:**

Al Dr. Alejandro Villanueva, por su invaluable ayuda siendo asesor en esta investigación, motivándome a conocer más de Psiquiatría.

Al Dr. Manuel Puma, por colaborar en esta tesis, brindándome la enseñanza de su rigor científico- metodológico.

Al Dr. Carlos Vera, por ayudarme en la recolección de datos y enseñarme lo importante de la semiología psiquiátrica.

A la Licda. Hilda Palomino y el Licdo. Alexander Cuba, por brindar el apoyo del Servicio de Bioquímica del Hospital Almenara para la realización de esta investigación.

A Juan Manuel Escobar, amigo y compañero, por motivarme y compartir conmigo el apoyo a la teoría inflamatoria de la depresión.

Al Ing. Wilfredo Mormontoy, por la ayuda estadística en el manejo de los datos.

Y a todos los pacientes que participaron en esta investigación, que desde las consultas, intentan encontrar la manera de sufrir menos por causa de esta enigmática enfermedad.

## **ABREVIATURAS:**

Episodio depresivo mayor	EDM
Trastorno depresivo mayor	TDM
Proteína C reactiva	PCR
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders	DSM
Interleuquina	IL
Factor de necrosis tumoral $\alpha$	TNF- $\alpha$
Factor liberador de corticotropina	CRF
Hormona adercorticotropa	ACTH
Interferon- $\gamma$	IFN- $\gamma$

## **RESUMEN:**

### **OBJETIVO:**

Determinar la variación de los niveles de proteína C reactiva en pacientes con episodio depresivo mayor luego 4 semanas con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, como tratamiento antidepresivo.

### **METODOLOGÍA:**

Un total de 19 pacientes con diagnóstico de episodio depresivo mayor, según criterios DSM-IV-TR, culminaron la investigación. Los niveles de proteína C reactiva fueron medidos en 2 oportunidades, antes de iniciar tratamiento antidepresivos, con Fluoxetina, y 4 semanas después. La severidad del episodio depresivo mayor se midió mediante: las Escalas de depresión de Hamilton y Zung.

### **RESULTADOS:**

El promedio de la disminución de los niveles de PCR, entre la primera y segunda evaluación, fue 1.47 mg/L (DE= 7.6), siendo la prueba t pareada y la correlación lineal entre los niveles de PCR no significativa ( $p = 0.41$ ). Asimismo, en el grupo de pacientes sin síntomas depresivos, luego del tratamiento, se encontró una disminución promedio significativa de los niveles de PCR de 8 mg/L (DE=8.5); prueba t pareada ( $p=0.046$ ). Igualmente, luego del tratamiento, en el grupo de pacientes con síntomas depresivos, se encontró un incremento promedio significativo en los niveles de PCR de 2.3 mg/L (DE=3.6); prueba t pareada ( $p=0.047$ ).

### **CONCLUSIÓN:**

No tenemos evidencia para plantear un efecto anti-inflamatorio de la Fluoxetina, pero podemos afirmar, que en el ámbito de nuestro estudio, la permanencia de una moderada respuesta inflamatoria sistémica, medida mediante la proteína C reactiva, afecta de manera negativa la respuesta al tratamiento farmacológico antidepresivo, con Fluoxetina.

**CLAVES:** Proteína C reactiva, Episodio depresivo mayor, Inflamación, Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina Escala de Hamilton y Escala de Zung.



## **SUMMARY**

### **TITLE:**

Comparison of C reactive protein levels in patients with major depressive episode who receive antidepressive treatment in Guillermo Almenara Irigoyen Hospital, January – April 2007

### **OBJETIVE:**

Determine the variation of C reactive protein levels in patients with major depressive episode, after 4 weeks antidepressive treatment with Selective serotonin reuptake inhibitors.

### **METODOLOGY:**

A total of 19 patients with diagnosis of major depressive episode, according to DSM – IV – TR criteria, culminated the investigation. The C reactive protein levels were measured in 2 opportunities, before antidepressive treatment with Fluoxetine and 4 weeks after. The major depressive episode severity was measured with Hamilton and Zung Depression scales.

### **RESULTS:**

The decrease average of CRP, between the first and second evaluation was 1.47 mg/L (SD=7.6). As well, in the group of patients without depressive symptoms, after treatment, we found a significant decrease average of CRP levels of 8mg/L (SD=8.5); paired T Test ( $p=0.046$ ). Equally, after treatment, in the group of patients with depressive symptoms, we found a significant increase average in CRP levels of 2.3mg/L (SD=3.6); paired T Test ( $p=0.047$ ).

### **CONCLUSION:**

We do not have evidence to propose an anti-inflammatory effect of Fluoxetine, however we can claim that in the sphere of our study, the permanence of a moderate systemic inflammatory response, measured using C-RP, affects in a negative way the Antidepressive pharmacological treatment response with Fluoxetine.

**KEY WORDS:** C reactive protein, major depressive episode, Selective serotonin reuptake inhibitors, Hamilton and Zung Depression scales.

## INTRODUCCIÓN:

En *La Naturaleza del Hombre*, Hipócrates, describe la teoría humoral de las enfermedades, proponiendo que el “humor melancólico” se asocia al exceso de “bilis negra” en el organismo humano. Si bien es cierto, la melancolía en el contexto actual es un subtipo de trastorno depresivo, más de 24 centurias han pasado y aún seguimos buscando la etiología de esta enigmática y compleja enfermedad.

El trastorno depresivo, en el campo médico actual, es definido mediante criterios descriptivos a los que se llegó por acuerdos internacionales, Clasificación Internacional de enfermedades (CIE-10) y Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR).

La introducción, en las últimas 5 décadas, de fármacos efectivos para el tratamiento del trastorno depresivo revolucionó nuestro conocimiento sobre esta enfermedad, surgiendo diversas teorías de carácter etiológico; sin embargo, es la teoría neurotransmisora del trastorno depresivo en la que se basó la mayoría de investigaciones en torno a esta, siendo incluso, el fundamento científica que sustenta la actual farmacopea antidepressiva.

En la última década, se han realizado múltiples investigaciones buscando relaciones etiológicas con el trastorno depresivo, entre estas, se reportan niveles de mediadores inflamatorios (Ej.: proteína C reactiva) aumentados en pacientes depresivos; asimismo, el uso terapéutico de citoquinas pro-inflamatorias<sup>1, 2</sup> (Ej.: cáncer y enfermedades virales) produce una alteración del ánimo que cumple criterios de un episodio depresivo mayor y el uso de terapia con citoquinas anti-inflamatorias<sup>3, 4</sup> (Ej.: artritis reumatoidea y enfermedad intestinal inflamatoria) produce una disminución de la sintomatología depresiva en pacientes que presentan concomitantemente un trastorno depresivo. Basándose en estos hallazgos y en el conocimiento actual que tenemos de la interrelación entre el sistema nervioso y el sistema inmune<sup>5</sup>, se han planteado varias teorías inflamatorias del trastorno depresivo, que tienen como punto en común proponer una relación causal entre los mediadores inflamatorios y el trastorno depresivo.

Es así como, la presente investigación plantea evaluar la relación entre fármacos antidepresivos y proteína C reactiva, en pacientes con episodio depresivo mayor. Para esto, hemos incluido en nuestro estudio a 19 pacientes con diagnóstico de episodio depresivo mayor que inician tratamiento antidepresivo, con Fluoxetina, y que no presenten factores que pudieran afectar los niveles de proteína C reactiva; con el fin, de medir los niveles de PCR antes de iniciado el tratamiento, y compararlo con un nuevo control luego de 4 semanas.

El siguiente estudio, no se plantea en el contexto reduccionista de aplicar la teoría inflamatoria del trastorno depresivo para explicar la enfermedad; sino que, intenta usar los hallazgos científicos en esta materia, para apoyar una novel asociación.

# CAPÍTULO I. PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN

## 1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El trastorno depresivo es una de las principales causas de discapacidad en el mundo. Actualmente es la principal causa de discapacidad en personas entre 15-44 años, se proyecta que para el año 2020 alcanzará el segundo lugar en todas las edades y géneros<sup>6</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud, el trastorno depresivo afecta a 121 millones de personas en el mundo, siendo la prevalencia en países desarrollados como Estados Unidos un 13.23% <sup>7</sup>. En el Perú, se estima que episodios depresivos mayores afectan entre un 16.2 y 21.4 % de la población (**IESM<sup>A</sup> 2003 y 2004**).

Dentro de las teorías que intentan explicar el trastorno depresivo, existe importante evidencia del rol que cumple la inflamación sobre el sistema nervioso central, debido a que este integra, controla y modula la respuesta inflamatoria, induciendo una respuesta anti-inflamatoria sistémica y humoral<sup>8</sup>. Esta activación genera, en los pacientes con trastorno depresivo, un incremento del número de células sanguíneas <sup>9-12</sup>, incremento de citoquinas pro-inflamatorias <sup>10, 13-16</sup>, y cambios de las concentraciones séricas de reactantes de fase aguda (como la proteína C reactiva)<sup>9, 10, 13, 17-19</sup>.

Estudios científicos reportan casos de pacientes con trastorno depresivo o sintomatología depresiva y niveles elevados de proteína C reactiva, que no padecían otras condiciones patológicas que pudieran explicar su incremento, postulando que dicho aumento puede deberse a la misma enfermedad <sup>9, 18, 19</sup>.

Asimismo, la terapia antidepresiva farmacológica ha sido usada por varias décadas como parte básica para manejo del trastorno depresivo, siendo los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina los de mayor uso en la práctica médica actualmente. La eficacia en la remisión de los síntomas depresivos ha sido demostrada en un 50 a 70% de los pacientes estudiados<sup>20</sup>. Su mecanismo de acción ha sido enfocado tradicionalmente en la normalización de la función neurotransmisora<sup>21</sup>. Actualmente tenemos evidencia que asocia la disminución de mediadores inflamatorios al uso de terapia farmacológica antidepresiva <sup>16, 22, 23</sup>.

---

<sup>A</sup> IESM: Instituto Especializado de Salud Mental "Honorio Delgado Hideyo Noguchi"

Por estos motivos, por su asociación con los procesos inflamatorios, por el uso cotidiano en la práctica clínica y por la factibilidad de medición que tiene la proteína C reactiva es que en el presente trabajo se busca evaluar la relación entre la proteína C reactiva y el tratamiento antidepresivo farmacológico, en pacientes con diagnóstico de episodio depresivo mayor, atendidos en los consultorios externos de psiquiatría del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, entre enero-abril de 2007.

## 1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿En pacientes con episodio depresivo mayor, cuál es la variación de los niveles de proteína C reactiva luego de recibir por cuatro semanas tratamiento antidepresivo, con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina?

## 1.3 OBJETIVOS

### OBJETIVOS GENERALES

Determinar la variación de los niveles de proteína C reactiva en pacientes con episodio depresivo mayor luego de cuatro semanas con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, como tratamiento antidepresivo.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Medir los niveles de proteína C reactiva en pacientes con episodio depresivo mayor que inician terapia antidepresiva con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.

Medir los niveles de proteína C reactiva en pacientes con episodio depresivo mayor luego de 4 semanas de haber iniciado tratamiento antidepresivo, con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.

## 1.4 HIPÓTESIS

Los niveles de proteína C reactiva, en pacientes con episodio depresivo mayor, disminuyen luego de recibir por cuatro semanas tratamiento antidepresivo, con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.

## 1.5 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

Estimaciones actuales<sup>24</sup>, indican que el trastorno depresivo será en los próximos años el primer problema de discapacidad en países en desarrollo, como el nuestro.

La teoría neurotransmisora, ha sido la más utilizada para explicar la etiología del trastorno depresivo, siendo incluso, el sustento científico de la farmacoterapia antidepresiva actual. Sin embargo, hallazgos científicos actuales, nos ponen en evidencia la posibilidad de plantear una teoría inflamatoria del trastorno depresivo, la cual argumenta que existe una relación entre el trastorno depresivo y la inflamación, con un incremento de mediadores inflamatorios, como la proteína C reactiva. Esta afirmación se sustenta en estudios<sup>9, 10, 13, 17-19</sup>, en los cuales se ha encontrado un incremento de mediadores inflamatorios en pacientes con trastorno depresivo que serían predictores de dicha patología.

La evidencia científica que sustenta una relación depresión-inflamatoria, la posibilidad predictiva que presentan los mediadores inflamatorios, la factibilidad de medición de la proteína C reactiva y la carencia de estudios de este tipo en el Perú son motivos relevantes para justificar la realización de la presente investigación.

## CAPÍTULO II. MARCO TÓRICO

### 2.1 ANTECEDENTES

Panagiotakos D. y cols. (2004); de la Universidad de Atenas, Grecia, dentro del estudio ATTICA (sobre nutrición y salud). Examinaron la asociación entre síntomas depresivos, inflamación y factores de coagulación. Estudio que contó con la participación de 853 sujetos libres de enfermedad cardiovascular. Encontrando que los síntomas depresivos se correlacionaban positivamente con los niveles de proteína C reactiva, número de leucocitos y fibrinógeno.

Douglas K. y cols. (2004); de la Universidad de Ciencias de Salud, Maryland, EE.UU., en un estudio observacional con 696 participantes de una población screening, exploraron la relación entre síntomas depresivos y proteína C reactiva. Encontrando una correlación débil entre los síntomas depresivos y las concentraciones de la proteína C reactiva en sangre.

Ford D. y cols. (2004); dentro del estudio NHANES III desarrollado entre 1988 a 1994 por el Centro de Prevención y Control de enfermedades (CDC) de los Estados Unidos; en donde participaron 601 pacientes con diagnóstico de depresión mayor. Se propusieron determinar la asociación entre depresión mayor y elevación de la proteína C reactiva, encontrando que la depresión mayor esta fuertemente asociada a un incremento de la proteína C reactiva.

Pennix W. y cols. (2003), dentro del estudio ABC (sobre salud, edad y masa muscular), en los Estados Unidos, buscaron determinar la relación entre marcadores inflamatorios y ánimo deprimido, en una población de adultos mayores. Participaron 145 sujetos con ánimo deprimido, encontrando que este fue especialmente prevalente entre personas quienes tuvieron altos niveles plasmáticos de proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ .

Danner M. y cols. (2003); analizaron también los datos obtenido por el estudio NHANES III, que incluyeron a 6149 sujetos libres de enfermedades cardiovasculares y condiciones inflamatorias crónicas. El objetivo de este estudio fue: investigar la asociación entre historia de episodio depresivo mayor y presencia de bajo grado de inflamación sistémica, medido mediante los niveles séricos de proteína C reactiva. Concluyendo, que una historia reciente de episodio depresivo mayor estaba fuertemente asociada a un incremento de los niveles de proteína C reactiva en varones con edades entre 17 a 39 años.

Berk y cols. (1997); de la Universidad de Luebeck, Alemania, en un estudio observacional de casos y controles, que contó con la participación de 66 pacientes con trastorno depresivo mayor, encontraron que los niveles de proteína C reactiva en sangre estaban incrementados en los pacientes deprimidos en comparación con los sujetos controles.

## 2.2 BASES TEÓRICAS

### 1. TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad en el cual se altera, fundamentalmente, el humor o la afectividad<sup>25</sup>. Como la mayoría de enfermedades, el trastorno depresivo se agrupa en signos y síntomas, por lo cual el síndrome es llamado episodio depresivo mayor (EDM), caracterizado por los siguientes signos y síntomas: estado de ánimo depresivo; disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades; cambio de peso importante sin hacer régimen; pérdida o aumento del apetito; insomnio o hipersomnias; agitación o enlentecimiento psicomotor; fatiga o pérdida de energía; sentimientos de inutilidad o de culpa, excesivos o inapropiados; disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión; pensamientos recurrentes de muerte; ideación suicida



recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse<sup>26</sup>.

El trastorno depresivo es actualmente una de las principales causas de discapacidad en el mundo, resultando en una elevada utilización de los servicios de salud y descenso de la productividad laboral. En la actualidad, es la principal causa de discapacidad en personas entre los 15 y 44 años y se proyecta que en el año 2020 alcanzará el segundo lugar en todas las edades y géneros; además, será la primera causa de enfermedad invalidante en países en desarrollo<sup>24</sup>. En el Perú, según el Instituto Especializado de Salud Mental "Honorio Delgado Hideyo Noguchi", la prevalencia de episodio depresivo mayor en adolescentes y adultos es 18.2% en Lima y Callao<sup>27</sup>, 16.2% en la región Sierra<sup>28</sup> y 21.4% en la región selva<sup>29</sup>; además, a nivel nacional la prevalencia de depresión establecida en pacientes geriátricos es de un 15.9%<sup>30</sup>.

La etiopatogenia del TDM se relaciona a múltiples teorías como la monoaminérgica, la genética, la social y la inflamatoria. Por cinco décadas los estudios acerca de los mecanismos involucrados en la depresión han conducido a acumular una gran evidencia que indica un rol importante de las monoaminas en el trastorno depresivo, principalmente neurotransmisores como: noradrenalina, serotonina y dopamina<sup>31</sup>. Asimismo cabe resaltar que los genes no han mostrado ser la causa del trastorno depresivo en el mismo sentido que un único defecto genético albergado en un gen, desarrolla la enfermedad de Huntington<sup>32</sup>. Sin embargo, claramente puede ser un factor de riesgo para desarrollar trastorno depresivo, incrementando la posibilidad que un medio fuertemente estresante precipite un ataque de esta enfermedad<sup>33</sup>. Esta susceptibilidad a sufrir trastorno depresivo ha sido sospechada sobre la base de estudios de gemelos y familias con historias de múltiples suicidios<sup>34</sup>. El factor social del TDM está relacionado, principalmente al trauma vital temprano, al estrés postraumático y eventos de estrés propiamente dichos<sup>35</sup>.

Por otro lado, la inflamación es de importancia clave para la activación inmune, la secreción hormonal y la interacción en la neurotransmisión<sup>14</sup>.

El sistema nervioso integra, controla y modula la respuesta inflamatoria que se caracteriza por ser localizada, rápida y discreta induciendo una respuesta anti-inflamatoria sistémica y humoral<sup>8</sup>. En este contexto, se ha descrito las bases moleculares

de una conexión bidireccional entre el sistema inmune y el sistema nervioso<sup>5</sup>, lo cual podría explicar la disfunción existente en la inmunidad de pacientes deprimidos<sup>15,36</sup>.

Por esta razón, se afirma que el trastorno depresivo se acompaña de la activación de una respuesta inflamatoria sistémica, que incluye: un incremento del número de células sanguíneas tales como: linfocitos, monocitos, granulocitos y plaquetas<sup>9-12</sup>; alteración de algunas funciones celulares tales como: disminución de la respuesta linfocitaria y fagocitosis de neutrófilos<sup>10</sup>; incremento de la secreción de neopterin, un sensible marcador de inmunidad mediada por células<sup>37, 38</sup>; incremento de las citoquinas pro-inflamatorias, tales como: IL-1<sup>14, 15</sup>, IL-1 $\beta$ <sup>14</sup>, IL-6<sup>13-16</sup>, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ )<sup>15, 16</sup> e Interferón- $\gamma$ <sup>15</sup>; disminución sérica de albúmina, transferrina y zinc<sup>39</sup>, cambios en las concentraciones séricas de reactantes de fase aguda, tales como aumento de haptoglobina<sup>12,36</sup>,  $\alpha$ -1 antitripsina<sup>36</sup> y proteína C reactiva (PCR)<sup>9, 10, 12, 13, 16-19</sup>.

## 2. TEORÍAS INFLAMATORIAS DEL TRASTORNO DEPRESIVO

Se han postulado algunas hipótesis que intentan dar una base inflamatoria etiológica al trastorno depresivo: (1) “teoría macrófago de la depresión”<sup>40, 41</sup>, (2) “hipótesis citoquina de la depresión”<sup>42</sup> y (3) “el modelo de respuesta inflamatoria sistémica de la depresión”<sup>43</sup>.

Es así, como Smith R.S. (1991) y Leonard B.E. (2001), propusieron a una excesiva secreción de citoquinas, por los macrófagos, como la causa de la depresión. Presentando evidencia en donde al dar citoquinas a voluntarios sanos se produjeron signos y síntomas de criterio diagnóstico de EDM. Esta teoría proporcionaría una explicación de la asociación significativa entre la depresión y patologías tales como: enfermedad coronaria, artritis reumatoide, enfermedad cerebro-vascular y otras, donde también ocurren activación de macrófagos. Asimismo, la incidencia de depresión entre hombres/mujeres es 3/1, lo que se explicaría por la capacidad del estrógeno en activar macrófagos<sup>40</sup>. Por otro lado, refieren que la muy baja incidencia de trastorno depresivo en Japón se asocia a la ingesta de ácido eicosapentanoico que tiene efecto supresor sobre los macrófagos<sup>40</sup>.

Para Yirmiya Raz y cols. (2001), al estudiar los niveles de citoquinas pro-inflamatorias en pacientes que sufrían infecciones agudas y enfermedades crónicas encontraron una correlación directa entre estas y la presencia de signos y síntomas tales como: ánimo deprimido, anorexia, alteraciones en el sueño, reducción del interés en el medio social y alteraciones cognitivas que en su conjunto cumplían criterios para el diagnóstico de EDM. También encontraron, que una disregulación inmune precede el desarrollo de la depresión<sup>44</sup>, sugiriendo que el trastorno depresivo asociado a enfermedad médica (infección aguda y/o enfermedad crónica) puede tener una relación causal con la activación inmune controlada por citoquinas. En pacientes con trastorno depresivo las citoquinas inflamatorias se encuentran también incrementadas, por lo que postularon: “Existe una interacción entre el sistema inmune, el sistema nervioso y las manifestaciones psicológicas, cuya comunicación es mediada por proteínas de señalización denominadas citoquinas, que modulan y orquestan la respuesta inmune. La sobre-expresión de citoquinas pro-inflamatorias tienen una relación causal con el trastorno depresivo”.

Maes M. (1999), propuso el modelo de “respuesta inflamatoria sistémica de la depresión mayor”, que implica que el trastorno depresivo está relacionado a la activación de una respuesta inflamatoria sistémica. Acorde a este modelo, el trastorno depresivo mayor es considerado como un desorden psiconeuroinmunológico, en que, la activación inmune periférica, por la liberación de mediadores inflamatorios, es responsable de alteraciones del comportamiento, neuroendocrinas y neuroquímicas que están asociados con el trastorno depresivo. Esta hipótesis se basa en hallazgos encontrados en pacientes con depresión, tales como: incremento de neutrófilos, monocitos y linfocitos T activados; incremento de la secreción de neopterina; incremento de la secreción de la prostaglandina E2 en sangre y líquido cefalorraquídeo; y disminución de reactantes de fase aguda tales como: albúmina y transferrina e incremento de reactantes de fase aguda: haptoglobina,  $\alpha$ 1-antitripsina y proteína C reactiva<sup>43</sup>.

Las teorías inflamatorias del trastorno depresivo propuestas, comparten algunos posibles mecanismos de como, alterando sistemas bioquímicos, los mediadores inflamatorios pueden producir trastorno depresivo, siendo estos: las vías de transmisión neuroquímica y el eje Hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA).

Los mediadores inflamatorios, específicamente las citoquinas, alteran la función neurotransmisora por los siguientes mecanismos: (1) alteración en la síntesis de serotonina, estimulando la producción de aminoácidos que compiten con el triptófano, precursor necesario para la formación de serotonina, dentro del sistema nervioso central<sup>15, 45-48</sup>; (2) activación de la enzima indolamina-2,3-dioxigenasa, que degrada el triptófano convirtiéndolo en kynurenina y ácido quinolínico (sustancia neurotóxica que ha sido implicada en desordenes neurodegenerativos) <sup>49</sup>.

Asimismo, los mediadores inflamatorios pueden inducir trastorno depresivo modulando del eje Hipotálamo- hipófisis- adrenal (HHA). En este sistema, las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo secretan Factor liberador de corticotropina (CRF), que a su vez estimula la liberación de Hormona adercorticotropa (ACTH) en la hipófisis anterior. La ACTH estimula la síntesis y liberación de glucocorticoides en la corteza adrenal. Los glucocorticoides tienen un feedback negativo sobre el eje HHA por regulación en el hipocampo y el núcleo paraventricular. El hipocampo, además, cumple una función inhibitoria en la actividad del eje HHA<sup>50</sup>.

En pacientes con trastorno depresivo, el incremento de glucocorticoides puede dañar las neuronas hipocampales, reduciendo el control inhibitorio que el hipocampo ejerce sobre el eje HHA, promoviendo la elevación de glucocorticoides y subsiguiente daño hipocampal. Este evento es asociado a anomalías cognitivas descritas en pacientes con trastorno depresivo<sup>50</sup>.

Se han descrito que citoquinas como: IL-1, afecta la función de los receptores glucocorticoides, sugiriendo que las citoquinas pueden también mediar la resistencia glucocorticoidea por efecto directo sobre la función del eje HHA<sup>50</sup>.

De la misma manera, la activación de la enzima indolamina-2,3-dioxigenasa por citoquinas puede afectar el feedback negativo de los corticosteroides sobre el eje HHA, mediante la producción de ácido quinolínico, que causa atrofia hipocampal y pérdida de receptores glucocorticoides<sup>47</sup>.

La excesiva actividad del eje HHA es observada en aproximadamente 50% de individuos afectados con trastorno depresivo, que es usualmente corregida con el tratamiento antidepresivo<sup>50</sup>.

### 3. ANTIDEPRESIVOS Y TEORÍA INFLAMATORIA DEL TRASTORNO DEPRESIVO

En el tratamiento del trastorno depresivo, la medicación antidepresiva desempeña un rol básico en su manejo<sup>20</sup>. Estudios clínicos controlados muestran la eficacia de la terapia antidepresiva farmacológica en pacientes con trastorno depresivo comparada con sujetos placebo; donde se tiene una proporción de remisión de síntomas depresivos entre un 50 a 70% para antidepresivos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos<sup>20</sup>. Información reciente indica que la mejoría clínica, producto del uso de fármacos antidepresivos, se acompañaría de cambios sistémicos de la respuesta inflamatoria<sup>16, 22, 23, 51</sup>.

La terapia antidepresiva farmacológica ha sido enfocada tradicionalmente en la normalización de la función neurotransmisora. Sin embargo, nuevos fármacos (Ej.: Tioneptina) están haciendo que reformulemos el papel de los neurotransmisores en el trastorno depresivo. La Tioneptina es un antidepresivo tricíclico modificado, que incrementa la recaptación de serotonina, es decir, un efecto opuesto al de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina<sup>52</sup>.

Hallazgos actuales muestran la posible modulación de algunos mediadores inflamatorios, por los antidepresivos, en el tratamiento de esta enfermedad<sup>16, 22</sup>.

Los primeros hallazgos que mostraban la relación entre fármacos, mediadores inflamatorios y trastorno depresivo, se encontraron en el uso de terapia de citoquinas<sup>1, 2</sup>, la cual es usada en varias condiciones patológicas; tales como: infecciones virales y neoplasias. El IFN- $\alpha$ , que se usó primariamente por sus propiedades antivirales, es usado en pacientes con hepatitis crónica, melanoma maligno, carcinoma metastático de células renales y leucemia mieloide crónica<sup>1, 2</sup>. En adición al IFN- $\alpha$ , las citoquinas pro-inflamatorias: IL-2, IL-1 y FNT- $\alpha$  son usadas también en la terapia contra el cáncer<sup>3</sup>.

A pesar de los efectos terapéuticos positivos de la terapia con citoquinas en humanos, se reportan importantes efectos tóxicos secundarios; tales como: cirrosis hepática, daño en el sistema cardio-pulmonar e intestinal; así como, disforia, anhedonia, ansiedad, fatiga, anorexia, retardo psicomotor y alteraciones cognitivas. Estas alteraciones

neuropsiquiátricas han sido definidas como, depresión secundaria inducida por terapia con citoquinas. Los efectos neuropsiquiátricos adversos de la terapia con citoquinas se atenúan o desaparecen al discontinuarla, o con el uso de antidepresivos (como inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina)<sup>53</sup>.

Así como la terapia con citoquinas es asociada a la presencia de síntomas depresivos en pacientes que reciben este tipo de tratamiento, se ha reportado que la terapia anti-citoquina se relaciona a la atenuación de la sintomatología depresiva. Es así como, los bloqueadores del FNT- $\alpha$ , tales como: etanercept e infliximab, cuyo uso se da en paciente que sufren de artritis reumatoidea y enfermedad inflamatoria intestinal, respectivamente<sup>23, 4</sup>, están asociados a la atenuación de síntomas depresivos, sugiriendo a esta terapia que inhibe las citoquinas pro-inflamatorias, podría también ser capaz de atenuar los síntomas depresivos que acompañan a la activación de la respuesta inflamatoria sistémica<sup>43,3</sup>.

Lanquillon y cols. (2000); en un estudio longitudinal en donde participaron 25 pacientes con trastorno depresivo y sin otra comorbilidad, evaluaron los niveles de IL-6 y FNT- $\alpha$  al iniciar tratamiento antidepresivo con amitriptilina y luego de 6 semanas. Encontrando una disminución de la IL-6 luego de tratamiento antidepresivo que se correlacionó con la mejoría psicopatológica. Además, los niveles de FNT- $\alpha$  fueron más elevados en los pacientes con trastorno depresivo que en los controles, al inicio del tratamiento<sup>16</sup>.

Se han reportado que antidepresivos como: Clomipramina, Sertralina y Trazodone, disminuyen los niveles de IFN- $\gamma$  e IL-10, luego de 4 semanas de tratamiento<sup>22</sup>. De la misma manera un estudio *in vitro* en humanos, mostró que los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina son capaces de inhibir la producción de citoquinas pro-inflamatorias como: IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  y IFN- $\gamma$ <sup>54</sup>. La disminución de los mediadores inflamatorios en estos estudios se correlaciona a la mejoría clínica.

Se han postulado algunos posibles mecanismos de cómo los antidepresivos modulan los mediadores inflamatorios en el trastorno depresivo, entre estos: (1) los cambios en la reactividad inmune y actividad de citoquinas pro-inflamatorias (central), observada después del tratamiento con antidepresivos puede ser secundaria a los cambios en la neurotransmisión que son inducidas por estos fármacos. Asumiéndose así una

comunicación cerebro-inmunidad que es ejercida, en menor parte por señalizaciones monoaminérgicas centrales<sup>55</sup>; (2) los antidepresivos pueden revertir la disfunción de la expresión y sensibilidad de receptores corticoesteroides centrales, alteradas por las citoquinas pro-inflamatorias, su discontinuación induce una resistencia de receptores corticoesteroides en el hipotálamo y glándula pituitaria. Asimismo, los antidepresivos pueden restaurar la inhibición del feedback negativo mediado por corticoesteroides del eje HHA, llevándolo a la normalidad<sup>55, 56</sup>; (3) de la misma manera, los antidepresivos pueden atenuar el efecto central de las citoquinas pro-inflamatorias mediante la reducción de la producción de óxido nítrico y prostaglandina E2. La reducción de estas sustancias en el cerebro puede contribuir a una atenuación de la sintomatología depresiva mediada por citoquinas<sup>55</sup>; (4) otro mecanismo por el que los antidepresivos pueden revertir los efectos centrales de las citoquinas, podría ser la de inhibir la activación de la enzima indolamina-2,3-dioxigenasa que es inducida por citoquinas. La sobre-estimulación de indolamina-2,3-dioxigenasa por citoquinas ha sido implicada en los desordenes monoaminérgicos y del eje HHA asociados con el trastorno depresivo<sup>55</sup>; (5) además de sus efectos centrales, los antidepresivos pueden también ejercer efecto directo sobre activación de macrófagos o linfocitos en la periferia, donde podrían estimular la liberación de citoquinas endógenas antagonistas, tales como: IL-10 (citoquinas anti-inflamatorias), que suprimen la producción de citoquinas pro-inflamatorias<sup>53, 55</sup>.

Las múltiples teorías inflamatorias del trastorno depresivo, los mecanismos neuroquímicos asociados al trastorno depresivo y el posible rol que cumplen los antidepresivos bajo el enfoque de la teoría inflamatoria del trastorno depresivo expuesto anteriormente son evidencias científicas importantes de cómo actualmente existe una fuerte asociación entre el trastorno depresivo y los mediadores inflamatorios; entre estos, la proteína C reactiva es un mediador inflamatorio que muestra crecientes reportes de su asociación a esta enfermedad <sup>9, 10, 12, 13, 16-19</sup>.

#### 4. PROTEÍNA C REACTIVA

La proteína C reactiva (PCR) es el prototipo de reactante de fase aguda en humanos. Se produce predominantemente en los hepatocitos, bajo el control transcripcional de la citoquina: IL-6; aunque otros sitios de síntesis local y posible secreción de PCR han sido sugerido (producción renal<sup>57</sup> y un pequeño número de linfocitos periféricos<sup>58</sup>). La vida media plasmática de la PCR es alrededor de 19 horas, encontrándose que las concentraciones séricas de PCR aumentan a más de 5 mg/l cada 6 horas, llegando a un pico alrededor de las 48 horas<sup>59</sup>. La síntesis hepática empieza rápidamente después de un estímulo de fase aguda, en donde los valores llegan a incrementarse de menos de 50 ug/l a más de 500 mg/l; es decir, más de 10 000 veces<sup>59</sup>. Un estudio realizado por Shine B. y cols (1981), para determinar la concentración de PCR en jóvenes donadores de sangre aparentemente sanos encontró que la mediana de PCR es 0.8 mg/l, el percentil 90 es 3 mg/l y el percentil 99 es 10 mg/l, en la población aparentemente sana.

Este reactante de fase aguda es constante bajo toda condición de salud o enfermedad, de tal manera que el único determinante en la concentración de PCR circulante es la velocidad de síntesis<sup>60</sup>, que por lo tanto refleja directamente la intensidad de los procesos patológicos. Cuando el estímulo para el incremento de la producción cesa completamente, la concentración de PCR desciende rápidamente.

La PCR tiende a incrementarse con la edad, reflejando presumiblemente el incremento de la incidencia de patologías subclínicas<sup>61</sup>. Hutchinson W. y cols. (2000), en un estudio de tipo observacional, donde participaron 5000 personas aparentemente sanas, de todas las edades, encontraron que los niveles de PCR se encontraban incrementados en el grupo etáreo mayores de 64 años, hasta más de cien por ciento en comparación con las demás edades.

De la misma manera no hay una variación estacional en la concentración de PCR; además, de no mostrar variación diurna, ni ser afectada por la ingesta de alimentos. La falla hepática disminuye la producción de PCR, pero no otra intercurencia patológica y muy pocas drogas reducen los valores de PCR a menos que ellas también afecten la patología subyacente proveyendo el estímulo de fase aguda.



Se reporta que las personas obesas (definidas como personas que tienen un  $IMC \geq 30$ ) presentan niveles incrementados de PCR, comparados con aquellos considerados como normales<sup>62</sup>; así también, al hábito de fumar como un posible factor que afecta los niveles de PCR<sup>63</sup>, siendo denominado fumador, según la OMS, aquella persona que haya fumado algún cigarrillo en el último mes.

Estudios en gemelos muestran un componente hereditario significativo que se expresa en la similitud de los valores de PCR considerados como no patológicos, vistos en los gemelos homocigotos<sup>32</sup>.

La PCR tiene una respuesta de fase aguda en relación a la enfermedad importante en condiciones tales como: infecciones (bacterianas, fúngicas severas o sistémicas, micobacterias y virales); complicaciones alérgicas de infecciones (fiebre reumática y eritema nodoso); enfermedades inflamatorias (artritis reumatoidea, artritis crónica juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriática, vasculitis sistémica, polimialgia reumática, enfermedad de Reiter, enfermedad de Crohn y fiebre familiar mediterránea); necrosis (infarto al miocardio, embolización tumoral, pancreatitis aguda); trauma (cirugía, quemaduras y fracturas); neoplasias malignas (linfomas, carcinoma y sarcoma) y en pocas enfermedades específicas se caracteriza por una modesta o pobre respuesta de fase aguda (lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, dermatomiositis, colitis ulcerativa, leucemias y enfermedad injerto contra huésped)<sup>64</sup>.

La PCR es así un marcador bioquímico no específico muy útil contribuyendo importantemente a: screening para enfermedades orgánicas, valoración de actividad de la enfermedad en condiciones inflamatorias (artritis crónica juvenil; artritis reumatoidea; espondilitis anquilosante; enfermedad de Reiter; artropatía psoriática; vasculitis como: síndrome de Behcet, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa y polimialgia reumática; enfermedad de Crohn; fiebre reumática; fiebre mediterránea familiar y pancreatitis aguda), diagnóstico y manejo de infecciones (endocarditis bacteriana, meningitis y septicemia neonatal, infecciones intercurrentes en lupus eritematoso sistémico, infecciones intercurrentes en leucemia y su tratamiento y complicaciones postoperatorias que incluyen infecciones y tromboembolismo), detección de infecciones intercurrentes en individuos inmunocomprometidos y para hacer diagnóstico diferencial entre lupus eritematoso sistémico versus artritis reumatoide y enfermedad de Crohn versus colitis ulcerativa<sup>64</sup>.

Asimismo, niveles ligeramente por encima de lo normal han sido indicados como marcadores de inflamación moderada asociada con enfermedad vascular aterosclerótica<sup>63</sup>. Se eleva además, fisiológicamente en el tercer trimestre del embarazo, así como, en pacientes que toman contraceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal<sup>65, 66</sup>.

## **5. PROTEÍNA C REACTIVA Y TEORIA INFLAMATORIA DEL TRASTORNO DEPRESIVO**

La PCR esta directamente relacionada en la aterogénesis, teniendo al parecer un rol pro-aterogénico. Es así, que la co-localización del sistema de complemento (factor importante de aterogénesis) y la PCR mostrada en lesiones aterogénicas humanas, sugiere que la PCR puede ser un activo participante en el desarrollo de aterosclerosis<sup>67</sup>.

Los monocitos, precursores de macrófagos, están presentes en varias fases de la aterogénesis. La PCR es quimiotáctica para los monocitos humanos, estimulando su reclutamiento durante la aterogénesis<sup>67</sup>; promueve además, la expresión de factor tisular de monocitos, opsoniza el LDL y media la captación de LDL por los macrófagos, facilitando así la formación de células espumosas<sup>68</sup>.

Las células del músculo liso vascular tienen respuesta proliferativa y migratoria al estímulo que genera la lesión aterosclerótica<sup>69</sup>. Interesantemente, la PCR activa las células musculares lisas vasculares promoviendo su migración y proliferación<sup>70</sup>.

La PCR ha mostrado que afecta la función endotelial por atenuación directa en la producción del óxido nítrico<sup>71</sup>, afectando la bioactividad del óxido nítrico sintetasa<sup>72</sup> y disminuyendo la vasoreactividad endotelial<sup>73</sup>. Además, la PCR induce la expresión de moléculas de adhesión (incluidas Moléculas de adhesión vascular celular 1, Moléculas de adhesión intercelular 1 y Selectina E)<sup>74</sup> y quimoquinas<sup>75</sup>, en las células endoteliales humanas, favoreciendo la noción que la PCR tiene un papel directo en la promoción de componentes inflamatorios en la aterosclerosis.

La PCR ha mostrado tener directa neurotoxicidad *in vitro*<sup>76</sup>. Es además, componente del sistema inmune innato, activando el sistema de complemento clásico y actuando como opsonina. La defensa inmune innata mediada por la PCR puede ser protectora, durante

una respuesta de fase aguda (tal como en la fagocitosis de patógenos). Este mecanismo de defensa puede tornarse pro-inflamatorio y por lo tanto destructivo (tal como en la lisis celular y apoptosis subsecuente) si la inflamación persiste. La respuesta pro-inflamatoria que puede causar daño neural directo, aumenta las concentraciones de PCR, actuando como un factor de riesgo cardiovascular y causando aterosclerosis cerebral, pudiendo resultar en macroangiopatía y/o microangiopatía cerebral. Ambos tipos de lesiones afectan la integridad del circuito frontal subcortical pudiendo ser responsables del desarrollo de alteraciones cognitivas y desordenes depresivos<sup>77, 78</sup>.

Estudios actuales reportan casos de pacientes con depresión mayor y niveles elevados de PCR, que no padecían otras condiciones patológicas que pudieran explicar su incremento, por lo cual concluyen afirmando que dicho incremento es debido al trastorno depresivo<sup>9, 18, 19</sup>.

La evidencia científica expuesta anteriormente nos muestra que el trastorno depresivo no es sólo un conjunto de manifestaciones psicológicas; sino que, bajo el concepto de una comunicación inter-direccional ente el sistema nervioso, el sistema inmune, el sistema neuroendocrino y los mecanismos inflamatorios, es posible plantear una hipótesis inflamatoria etiológica del trastorno depresivo.

## CAPÍTULO III. METODOLOGÍA

### 3.1 TIPO DE ESTUDIO

Observacional, sin grupo control, longitudinal.

### 3.2 ÁREA DE ESTUDIO

El estudio se realizará en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), perteneciente a la seguridad social en salud del Perú, ubicado en la Avenida Grau N° 800, distrito de la Victoria, provincia de Lima, departamento Lima.

El Servicio de Psiquiatría del HNGAI cuenta con 6 consultorios externos, de personas mayores de edad. En estos consultorios son atendidos ambulatoriamente pacientes con diversos tipos de alteraciones de su salud mental, entre ellos pacientes con diagnóstico o probable diagnóstico de trastorno depresivo mayor.

Los pacientes que son atendidos en el Servicio de Psiquiatría son referidos de la red asistencial Almenara, ha cuya estructura de referencia pertenecen diversos Policlínicos y Centros de Salud de menor complejidad localizados en Lima y en todo el país

### 3.3 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

1. **POBLACIÓN DE ESTUDIO:** La totalidad de pacientes atendidos en el servicio de Psiquiatría del HNGAI, con diagnóstico de episodio depresivo mayor, durante los meses enero a abril de 2007
2. **MUESTRA:** Se realizó una prueba piloto con 5 pacientes diagnosticados de episodio depresivo mayor que cumplían los criterios de inclusión y exclusión para hallar el tamaño mínimo de una muestra significativa. Se utilizó la variable niveles de proteína C reactiva para este fin, la cual fue medida antes del inicio de tratamiento antidepresivo y 4 semanas después. Para hallar el número mínimo de la muestra se usó la siguiente fórmula:  $n = (Z\alpha + Z\beta)^2 Sd^2 / d^2$ ; en donde,  $Z\alpha = 1.64$ , para un nivel de confianza de un 95%;  $Z\beta = 0.84$ ,

para 80% de potencia;  $Sd = 28$  (varianza de las diferencias de los niveles de PCR);  $d = 16.4$  (media aritmética de las diferencias de los niveles de PCR). El tamaño mínimo de la muestra hallada fue de 18 pacientes.

### **3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

#### **1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

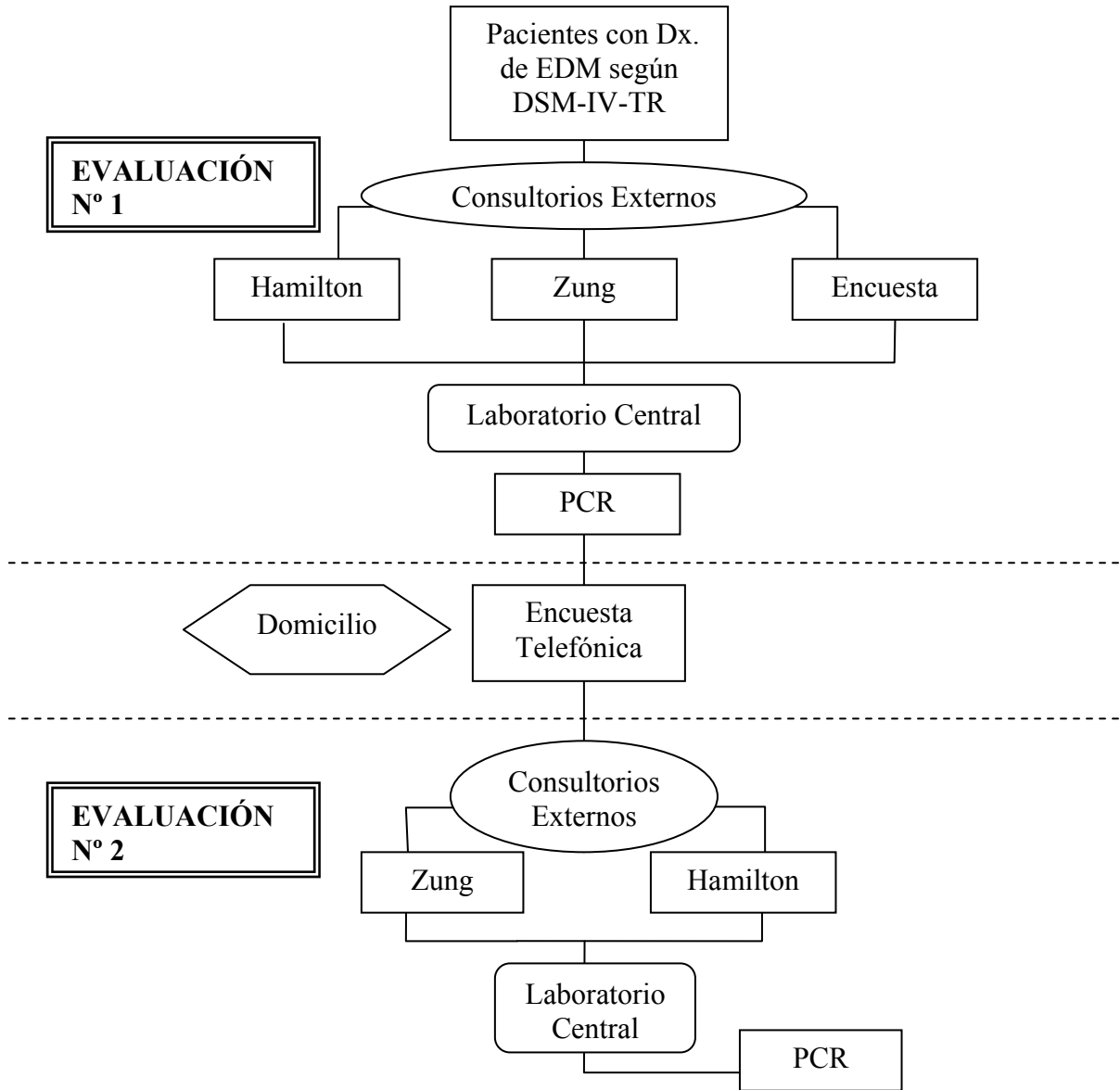
- *Pacientes con diagnóstico de episodio depresivo mayor*, según los criterios diagnósticos DSM IV-TR (APA).
- Aceptar participar en el estudio previo conocimiento del consentimiento informado.
- *Pacientes entre 18 a 64 años*, atendidos en los consultorios de psiquiatría del HNGAI.

#### **2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- *Pacientes que tengan un IMC mayor o igual a 30.*
- *Pacientes que presenten un “infección aguda”*, definida como aquel que en los últimos 15 días haya presentado algunas de las siguientes molestias: resfriado común; deposiciones líquidas con moco y/o sangre o lesiones dermatológicas.
- *Pacientes que presenten “enfermedades crónicas”*, definida como aquel paciente con enfermedad diagnosticada por un médico por más de 6 semanas o que la suma del tiempo de afectación en un año sea más de 3 meses.
- *Mujeres que estén gestando; Mujeres que usen anticonceptivos orales o de depósito.*
- *Pacientes que hayan fumado al menos un cigarrillo en el último mes.*
- *Pacientes que hayan usado algún medicamento en los últimos 3 meses.*

### 3.5 TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para un mayor orden metodológico, el presente estudio fue dividido en dos evaluaciones:



En la Evaluación N° 1, los pacientes que acudieron a los consultorios externos de psiquiatría, con diagnóstico o probable diagnóstico de episodio depresivo mayor y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, fueron invitados por los médicos-psiquiatras a participar del estudio.

Se explicó a los pacientes y familiares, con palabras claras y en lenguaje cotidiano los alcances y objetivos del estudio, que era el consentimiento informado y la necesidad de su aceptación escrita, comprometiéndose con el paciente y familiares a entregar todos los resultados finales de las evaluaciones y los niveles de proteína C reactiva, realizadas durante la investigación.

Luego de la firma del consentimiento informado [**ver anexo 1**], los pacientes fueron evaluados, mediante los criterios diagnósticos DSM IV-TR para episodio depresivo mayor [**ver anexo 2**], por los médicos-psiquiatras. Al culminar esta evaluación y luego de terminar con la atención psiquiátrica y prescripción del medicamento correspondiente (Fluoxetina), el investigador fue presentado al paciente y familiares por el médico psiquiatra, quien los invitó a seguir con el estudio en un consultorio alterno. El investigador presentó al paciente un cuadernillo de resolución que contó con las siguientes partes: prueba auto-desarrollada de Zung y la Encuesta [**ver anexo 3 y 4**], luego midió la severidad del EDM mediante la prueba de Hamilton [**ver anexo 5**].

Al finalizar el desarrollo de la encuesta, se midió el peso y la talla del paciente cuyos resultados fueron consignados por el investigador en el cuadernillo de encuesta.

Estas actividades marcaron la culminación de la Evaluación N° 1, luego de la cual el investigador invitó al paciente a acompañarlo al laboratorio central, lugar donde se tomó la muestra sanguínea. Después de este procedimiento el investigador entregó al técnico de laboratorio una orden de análisis, con el código numérico del estudio correspondiente al paciente, en ningún momento el personal técnico supo el nombre del paciente.

Luego de 15 días de haber iniciado la investigación, se llamó al número telefónico consignado en las encuestas, preguntando sobre algunas variables intervinientes en el estudio: ¿ha sufrido “resfriado común”, diarreas o alguna infección? [**ver anexo 6**]

La Evaluación N° 2, coincidió con la consulta mensual que el psiquiatra hace para valorar la evolución médica de sus pacientes, aquí el investigador volvió a medir la

severidad del EDM mediante la prueba Zung y Hamilton. Al finalizar el desarrollo de estas actividades el investigador invitó al paciente a acompañarlo al laboratorio central, lugar donde se tomó la muestra sanguínea, procediéndose de la misma manera que en la Evaluación N° 1.

### **3.6 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

La severidad del EDM fue medida mediante la prueba de Hamilton que ha sido diseñada para medir la severidad de la enfermedad en pacientes diagnosticados de Depresión Primaria. Calificada por el entrevistador, su uso es frecuente y extenso tanto en el manejo clínico como para la investigación sintomatológica o de terapia antidepressiva. Esta escala consta de 24 ítems, cada uno de los cuales conciernen a un síntoma, estos fueron seleccionados por el autor entre los más comunes presentados por los pacientes, cada uno de los ítems se puntúan de 0 a 4; algunos de 0 a 4, otros de 0 a 2, 0 significa ausencia de síntomas, 1 si hay duda o incertidumbre respecto a la presencia del síntoma, ó cuando este es trivial, 2 si el síntoma es leve, 3 moderado y 4 severo. Esta prueba ha sido estandarizada por *Novara* del Instituto Nacional de Salud Mental "Honorio Delgado Hideyo Noguchi" y tiene un índice de correlación de 0.86 en relación a entrevistas semiestructuradas psiquiátricas en el Perú.

Los síntomas depresivos fueron medidos por la Escala de autoevaluación de Zung que incluye la mayoría de síntomas de la enfermedad. Esta prueba se caracteriza por ser breve y simple, cualitativa y cuantitativa y autoadministrada. De los 20 ítems que corresponden a 20 síntomas, 10 se frasearon en sentido negativo y 10 en sentido positivo; cada síntoma se codificó en los siguientes términos cuantitativos: Nunca o casi nunca, algunas veces, muchas veces o la mayor parte del tiempo; siempre o casi siempre, cada respuesta es calificada como 1, 2, 3 ó 4 dependiendo si el síntoma se frasea negativa o positivamente, para determinar el índice de depresión se suman los puntajes de cada ítem, ésta suma se divide por 80 y se multiplica por 100. Esta prueba también ha sido estandarizada por *Novara* del Instituto Nacional de Salud Mental y tiene un índice de correlación de 0.70 en comparación a entrevistas semiestructuradas psiquiátricas en el Perú.



### **3.7 TIPO DE FÁRMACO USADO**

La totalidad de pacientes recibió Clorhidrato de Fluoxetina 20 mg., elaborado por Infarmasa y perteneciente al lote 00403007.

### **3.8 TÉCNICA DE LABORATORIO PARA MEDIR PROTEINA C REACTIVA EN SANGRE**

El personal técnico asignado por el Servicio de Bioquímica del HNGAI separó las muestras de sangre de los demás pacientes del hospital, preparando y analizando las muestras captadas, consignando los resultados según los códigos numéricos dados por el investigador. El analizador Roche/Hitachi 904 (máquina que procesara las muestras de sangre), presenta los resultados de los análisis de PCR mediante un sistema de impresión directa. Al finalizar la recolección de datos del estudio, el técnico entregó los resultados impresos al investigador, presentando estos, mediante el código numérico correspondiente.

Se usó el método inmunturbidimétrico potenciado con partículas para medir los niveles de PCR. La sensibilidad analítica (límite inferior de detección) es: 4,05 nmol/l (0,425mg/l).

### **3.9 VARIABLES DEL ESTUDIO**

- Episodio depresivo mayor
- Proteína C reactiva
- Dosis de antidepresivos (Fluoxetina)
- Índice de masa corporal

### **3.10 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES**

#### **1. Episodio depresivo mayor**

**Definición conceptual:** Síndrome psiquiátrica que altera el estado de ánimo produciendo signos y síntomas característicos, acompañándose; además, de la activación de una respuesta inflamatoria sistémica.

**Definición Operacional:** Síndrome psiquiátrico diagnosticado por médicos-psiquiatras siguiendo los criterios DSM-IV-TR y cuya severidad fue medida por

el investigador mediante: Escala de depresión de Hamilton y la Escala Auto-administrada de depresión de Zung

**Dimensiones:**

- Según especificaciones DSM-IV-TR (En la Evaluación N° 1) [**anexo N° 2**]
  - Por severidad
    - Episodio depresivo leve: Presencia de 5 ó 6 síntomas depresivos y por una incapacidad leve o por una capacidad de función normal.
    - Episodio depresivo moderado: Gravedad intermedia entre los leves y graves.
    - Episodio depresivo grave: Presencia de la mayoría de los síntomas de los criterios y por una incapacidad evidente y observable
  - Según cantidad de Episodios depresivos:
    - Episodio depresivo, único
    - Episodio depresivo, recidivante
- Según categorización mediante Escala de depresión de Hamilton (En la Evaluación N° 2)
  - Episodio depresivo sin síntomas depresivos: puntaje de Hamilton  $\leq 7$
  - Episodio depresivo con síntomas depresivos: puntaje de Hamilton  $>7$

**2. Proteína C reactiva**

**Definición conceptual:** Proteína de fase aguda, que tiene un rol importante en el reconocimiento y activación de los procesos inflamatorios.

**Definición Operacional:** Proteína sanguínea obtenida mediante punción venosa y cuyas unidades de medidas se expresan en mg/L.

**3. Dosis de antidepresivos**

**Definición conceptual:** Fluoxetina es un antidepresivo de nueva generación cuyo mecanismo de acción es el de incrementar los niveles de serotonina inhibiendo su recaptación.

**Definición Operacional:** Antidepresivo recibido por la totalidad de pacientes en dosis de 20 a 40 mg según prescripción psiquiátrica.

#### 4. Índice de masa corporal

**Definición conceptual:** Relación entre el peso y la talla que se utiliza para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos, tanto a nivel individual como poblacional.

**Definición Operacional:** Peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (kg/m<sup>2</sup>).

- Normal: IMC entre 20 y 25
- Sobrepeso: IMC igual o superior a 25

### 3.11 ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE DATOS

Después de la tabulación de datos, se procedió al análisis, según:

**Estadística descriptiva:** Distribución por frecuencia para la variable: episodio depresivo mayor (especificaciones) y las características sociodemográficas; medidas de tendencia central y dispersión para las variables: edad, índice de masa corporal, proteína C reactiva, puntaje de la Escala de depresión de Hamilton e Índice de la escala de depresión de Zung.

**Estadística Inferencial:** Para evaluar la variación de los niveles de proteína C reactiva se usó la prueba t pareada en la totalidad de pacientes y en los grupos según especificación del Episodio depresivo, según las categorías por IMC y según la dosificación de Fluoxetina. La severidad del Episodio depresivo (Evaluación N° 1) se asoció a los puntajes de Hamilton y al Índice de la Escala de Depresión de Zung mediante la prueba ANOVA. El Episodio depresivo categorizado según síntomas depresivos (Evaluación N °2) se asoció al Índice de la Escala de Depresión de Zung mediante la prueba t; la severidad del Episodio depresivo (Evaluación N° 1) y el Episodio depresivo categorizado por síntomas depresivos (Evaluación N °2) se asociaron mediante la prueba chi-cuadrado.

Para la presentación de resultados se utilizó tablas simples, de doble entrada, gráficos de dispersión y gráficos de cajas y bigotes. Las diferencias se consideran estadísticamente significativas, cuando  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se realizará en el Programa SPSS, versión 12.

### **3.12 ASPECTOS ÉTICOS**

Esta investigación ha sido aprobada por el Comité de Ética de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y el Comité de Ética del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen.

## CAPÍTULO IV. RESULTADOS

Iniciaron el estudio 25 pacientes con episodio depresivo mayor (EDM). Luego de la encuesta telefónica se excluyó a 3 pacientes por presentar patologías respiratorias; asimismo, 3 pacientes abandonaron el estudio. Un total de 19 pacientes culminaron el estudio, cuyo rango de edades se encontró entre 28 y 63 años (promedio 47.68 años; DE= 12.19), de los cuales 15 (82.2%) fueron mujeres y 3 (17.8%) varones. El 63.2% (12) de los pacientes manifestó tener antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas (trastorno depresivo y esquizofrenia). La totalidad de pacientes recibió, por 4 semanas, 20 a 40 mg de fluoxetina; además de, 0.5 a 1 mg de Alprazolam, según prescripción psiquiátrica. El promedio del índice de masa corporal (IMC) fue 25.3 Kg/m<sup>2</sup> (DE=2.6), 10 pacientes se encontraban en el rango de IMC normal (IMC: 20 a 24.9 Kg/m<sup>2</sup>) y 9 pacientes en el rango de sobrepeso (IMC: 25 a 29.9 Kg/m<sup>2</sup>). Las características socio-económicas, tales como: ocupación, lugar de nacimiento, lugar y zona de procedencia, grado de instrucción y estado civil son descritas en la **Tabla N° 1 (ver anexos)**.

Después de la primera evaluación psiquiátrica (Evaluación N° 1), las especificaciones para describir el estado clínico actual del episodio depresivo, presentó la siguiente distribución: 10 (52.6%) pacientes presentaron EDM-único y 9 (47.4%) pacientes EDM-recidivante; asimismo, según la gravedad del episodio, en los pacientes con EDM-único: 2 presentaron episodio depresivo leve, 5 episodio depresivo moderado y 3 episodio depresivo severo, en los pacientes con EDM-recidivante: 3 presentaron episodio depresivo leve, 4 episodio depresivo moderado y 2 episodio depresivo severo. Ninguno de los pacientes estudiados presentó rasgos de síntomas psicóticos, catatónicos, melancólicos o atípicos; además, ninguno presentó EDM de inicio en el periodo postparto [**Tabla N° 2**].

Luego de la segunda evaluación psiquiátrica (Evaluación N° 2), la severidad del EDM fue determinada según la categorización de la Escala de depresión de Hamilton. 7 pacientes se encontraron en el grupo sin síntomas depresivos (puntaje de Hamilton ≤

7) y 13 pacientes en el grupo con presencia de síntomas depresivos (puntaje de Hamilton > 7). Del grupo de pacientes con diagnóstico de EDM-leve, todos se encontraron en la categoría con síntomas depresivos; del grupo de pacientes con diagnóstico de EDM-moderado, 6 pacientes se encontraron en la categoría sin síntomas depresivos y 1 en la categoría con presencia de síntomas depresivos; y de los pacientes con diagnóstico de EDM-severo, 1 paciente se encontró en la categoría sin síntomas depresivos y 4 en la categoría de presencia de síntomas depresivos. Se encontró asociación estadística entre la categorización según presencia de síntomas depresivos (Evaluación N° 2) y la severidad del EDM (Evaluación N° 1) mediante la prueba chi-cuadrado ( $p=0.031$ ) [**Tabla N° 3**].

En la evaluación N° 1, la gravedad del episodio depresivo mayor hecha por los médicos-psiquiatras se asoció significativamente a la realizada por el investigador mediante las escalas de Hamilton y Zung. Las distribuciones del puntaje de la escala de depresión de Hamilton y el Índice de la Escala de depresión (IED) de Zung siguieron una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov. El promedio del IED de Zung en el total de pacientes con EDM fue 69.68 (DE=6.8). El IED de Zung se asoció significativamente a la gravedad del EDM mediante la prueba ANOVA ( $p=0.048$ ), siendo los promedios del IED de Zung: 65 (DE=2.9) para EDM-leve, 69.2 (DE=6.9) para EDM-moderado y 75.2 (DE=6) para EDM-severo [**Gráfico N° 1**]. El promedio del puntaje de la escala de Hamilton en el total de pacientes con EDM fue 26.53 (DE=6.9). El puntaje de la escala de depresión de Hamilton se asoció significativamente a la gravedad del EDM mediante la prueba ANOVA ( $p=0.001$ ), siendo los promedios de los puntajes de Hamilton: 17.8 (DE=3.6) para EDM-leve, 28.5 (DE=3.28) para EDM-moderado y 31.6 (DE=6.6) para EDM-severo [**Gráfico N° 2**]. Asimismo, en la primera evaluación se encontró una correlación lineal directa entre los puntajes de la Escala de depresión de Hamilton y el IED de Zung ( $r=0.60$ ,  $p=0.006$ ).

De la misma manera, en la Evaluación N° 2, la categorización de la severidad del EDM medida mediante la escala de Hamilton, se asoció significativamente al IED de Zung. Asimismo, las distribuciones del puntaje de la escala de depresión de Hamilton y el IED de Zung siguieron una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En la segunda evaluación, el promedio del puntaje de la Escala de Hamilton y el IED de Zung en el total de pacientes fue 12.79 (DE=7.1) y 58 (DE=6.7), respectivamente. El

promedio del puntaje de la Escala de Hamilton en la categoría sin síntomas depresivos fue 6 (DE=1) y en la categoría con presencia de síntomas depresivos 16.75 (DE=6). En la misma línea, el promedio del IED de Zung en la categoría sin síntomas depresivos fue 53.8 (DE=6.4) y en la categoría con presencia de síntomas depresivos fue 60.5 (DE=5.9), la prueba t entre el IED de Zung y las categorías por síntomas depresivos fue significativo ( $p=0.035$ ) [**Gráfico N° 3**].

En 60% (6) de los pacientes con EDM-único, el tiempo de enfermedad fue menor de seis meses y en el 40% (4) se encontró entre seis meses y 1 año. Todos los pacientes con EDM-recidivante tuvieron un tiempo de enfermedad entre seis meses y 1 año.

Las distribuciones de los niveles de proteína C reactiva en la primera y segunda evaluación siguieron una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

El promedio de los niveles de Proteína C reactiva – Evaluación N° 1 (PCR-1e) en el total de pacientes fue 4.76 mg/L. (DS = 6.27). Asimismo, el promedio de los niveles de PCR-1e en los pacientes con EDM-leve fue 1.56 mg/L (DE=1.06), con EDM-moderado fue 7.65 mg/L (DE=8.14) y con EDM-severo fue 2.76 mg/L (DE=2.56), no encontrándose asociación estadística entre la severidad del EDM y los promedios de los niveles de PCR-1e mediante la prueba ANOVA ( $p=0.15$ ).

De la misma manera; el promedio de los niveles de Proteína C Reactiva – Evaluación N° 2 (PCR-2e) en el total de pacientes fue de 3.28 mg/L (DS = 4.43); siendo el promedio de PCR-2e en los pacientes categorizados sin síntomas depresivos 1.9 mg/L (DE=1.8) y en los pacientes categorizados con síntomas depresivos 4 mg/L (DE=3.9), no se encontró asociación estadística entre la categorización de los pacientes según síntomas depresivos y promedio de PCR-2e mediante la prueba t ( $p=0.21$ ).

El promedio de la diferencia de los niveles de PCR entre la primera y segunda evaluación fue 1.47 mg/L (DE= 7.6), siendo la prueba t pareada y la correlación lineal entre los niveles de PCR luego de la primera y segunda evaluación no significativa ( $p = 0.41$ ) [**Gráfico N° 4 y 5**]. Asimismo, el promedio de la diferencia de los niveles de PCR entre la primera y segunda evaluación, en el grupo de pacientes sin síntomas depresivos fue 8 mg/L (DE=8.5), siendo la prueba t pareada significativa ( $p=0.046$ ) [**Gráfico N° 6 y 7**]. Igualmente, el promedio de la diferencia de los niveles de PCR entre la primera y

segunda evaluación, en el grupo de pacientes con síntomas depresivos fue -2.3 mg/L (DE=3.6), siendo la prueba t pareada significativa ( $p=0.047$ ) [Gráfico N° 8 y 9] [Tabla N° 4].

No se encontró asociación significativa entre las diferencias de PCR entre la primera y segunda evaluación y la forma de inicio del EDM (único y recidivante), la dosificación de los fármacos que recibieron los pacientes (Fluoxetina y Alprazolam) [Tabla N° 5] y la categorización según Índice de masa corporal [Tabla N° 6].



## CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

La proteína C reactiva es un marcador bioquímico no específico muy utilizado en la práctica médica actual, como: ayuda diagnóstica y de manejo en diversas enfermedades médicas<sup>64</sup>. Asimismo, ha sido indicada como marcador de inflamación moderada asociada con enfermedad vascular aterosclerótica<sup>63</sup>.

En el ámbito de la salud mental, estudios previos<sup>10, 13-15</sup> muestran que los niveles de proteína C reactiva, en pacientes con trastorno depresivo o sintomatología depresiva eran mayores que en sujetos sanos, independientemente a otro factor, planteando la posibilidad que el incremento de los mediadores inflamatorios, entre ellos la PCR, tengan una relación etiológica con el trastorno depresivo. Sin embargo, otros estudios<sup>36, 79</sup> no han encontrado diferencias significativas de niveles de PCR entre personas sanas y con trastorno depresivo, concluyendo que no existe relación entre los niveles de PCR y el trastorno depresivo y que posiblemente el aumento reportado en otros estudios se deba a factores que no han sido controlados por las investigaciones.

La presente investigación examinó la variación de los niveles de proteína C reactiva en pacientes con episodio depresivo mayor luego de recibir por 4 semanas terapia farmacológica antidepresiva, con Fluoxetina.

Al iniciar el estudio, el promedio de los niveles de PCR fue 4.76 mg/L (DE=6.27); este resultado se asemeja al estudio realizado por Lanquillon y cols. en una muestra de 24 pacientes con episodio depresivo mayor, quienes encontraron que el promedio de los niveles de PCR era mayor que en el grupo control (5.45 mg/L vs 1.95 mg/L, respectivamente); asimismo, otros estudios en pacientes con trastorno depresivo, también han encontrado aumento de niveles de PCR comparándolos con controles sanos, siendo sus promedios mayores que los encontrados en la presente investigación (Berk y cols.; promedio de niveles de PCR,  $11.5 \pm DE=1.39$  mg/L y Panagiotakos D. y cols.; promedio de niveles de PCR,  $19 \pm DE= 4$ mg/L), dicha diferencia se puede explicar por la inclusión de sujetos con antecedentes de factores que pueden afectar los

niveles de PCR, como: pacientes obesos, fumadores, diabéticos, hipertensos y con consumo de alcohol, que participaron en los dos estudios antes mencionados.

Penninx B. y cols., en una muestra de 146 pacientes con diagnóstico de episodio depresivo mayor, encontraron asociación entre la severidad del episodio depresivo, medida mediante la escala CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression), y el incremento de los niveles de PCR; del mismo modo, Panagiotakos D. y cols. en una muestra de 853 pacientes encontró correlación positiva significativa entre sintomatología depresiva, medida mediante la Escala de Zung, y niveles de PCR. Los resultados de estos estudios difieren de los hallados en nuestra investigación, en donde no se encontró relación significativa entre la severidad del episodio depresivo mayor y los niveles de PCR. Si bien es cierto, la severidad de los episodios depresivos al inicio de esta investigación fue dada por la evaluación psiquiátrica, según los criterios DSM IV-TR, que ha demostrado ser más sensible y específica que las pruebas psicométricas para medir severidad del trastorno depresivo<sup>80</sup>; otra diferencia importante, entre nuestro estudio y los hechos por Penninx y Panagiotakos se basa en las características de las muestras, incluyendo en estas a pacientes con episodios depresivos sin síntomas depresivos, y pacientes sanos en quienes se evaluó síntomas depresivos.

El objetivo principal de esta investigación fue demostrar que el uso de Fluoxetina disminuía los niveles de PCR en pacientes con episodio depresivo mayor; en este contexto, se reportan estudios que plantean el posible efecto inmunoregulator de los antidepresivos como factor causal del trastorno depresivo. Maes M. y cols., en un estudio con pacientes con trastorno depresivo, donde examinaron el efecto inmunomodulador de antidepresivos tales como: clomipramina, sertralina y trazolona inhibiendo el interferon- $\gamma$  (citoquina pro-inflamatoria) y estimulando la interleuquina-10 (citoquina anti-inflamatoria), encontraron que el uso de estos antidepresivos disminuía el fenómeno inflamatorio; en la misma línea, Lanquillon y cols. demostraron que luego de recibir por 6 semanas amitriptilina, los pacientes con trastorno depresivo reportan disminuciones significativas en sus niveles de citoquinas pro-inflamatorias (Interleuquina-6 y Factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ).

Nuestros resultados revelan, que luego de recibir por 4 semanas Fluoxetina, como terapia antidepresiva, no se encontró una disminución significativa en los niveles de PCR en el total de pacientes estudiados; sin embargo, en 7 pacientes que presentaron

remisión total de sintomatología depresiva (Puntaje de Hamilton  $\leq 7$ ), se encontró una disminución significativa en los niveles de PCR, con un promedio de 8 mg/L (DE=8.5); asimismo, en 13 pacientes, en quienes los síntomas depresivos aumentaron, se mantuvieron iguales o disminuyeron sin remitir totalmente, los niveles de PCR aumentaron significativamente en un promedio de 2.3 mg/L (DE=3.6). Nuestros resultados difieren del estudio hecho por Sinead y cols. que en una muestra de 20 pacientes con trastorno depresivo y luego de recibir por 4 semanas Fluoxetina, como terapia antidepresiva, los niveles de PCR mostraron una disminución significativa, postulando un efecto anti-inflamatorio de la Fluoxetina; debemos mencionar, que a diferencia de nuestros pacientes, este estudio evaluó a pacientes con trastorno depresivo, que al momento de iniciar la investigación no presentaban síntomas depresivos; asimismo, todos presentaron disminución de la sintomatología depresiva, hecho que no concuerda con reportes<sup>81</sup> de hasta un 30% de no respuesta a tratamiento farmacológico antidepresivo. Basándonos en nuestros resultados, discrepamos del posible efecto anti-inflamatorio de la Fluoxetina; sin embargo, carecemos de la suficiente evidencia para negarla.

No se encontró asociación entre la dosis de Fluoxetina (20 a 40 mg) y los niveles de PCR; asimismo no se encontró relación entre el uso de Alprazolam y cambios en los niveles de PCR. Estudios en animales<sup>82</sup>, han reportando que el Alprazolam disminuye algunas citoquinas inflamatorias como interleuquina-1 e interleuquina-2; sin embargo, carecemos de estudios en humanos, que planteen una relación entre Alprazolam y cambios en los medidores inflamatorios, entre ellos la PCR; se conoce<sup>83</sup> además, que el mecanismo de acción del Alprazolam es el de inhibir los receptores gabaérgicos centrales, mecanismo diferente al seguido por la Fluoxetina. Por lo que podemos aseverar que el Alprazolam no afecta la relación entre la Fluoxetina y los niveles de PCR en pacientes con Episodio depresivo.

Una de las principales limitaciones que presentaba la investigación era la no especificidad de la proteína C reactiva, incrementándose en diversos estados no inflamatorios; es por eso, que se busco una muestra con características que aumenten la relación de independencia entre el trastorno depresivo y la proteína C reactiva. Asimismo, debemos mencionar también que otra limitación del estudio fue la falta de seguridad terapéutica al usar fluoxetina “genérica” como terapia antidepresiva..

## CONCLUSIONES

No encontramos una disminución significativa en los niveles de proteína C reactiva en pacientes con episodio depresivo mayor que recibieron Fluoxetina, por cuatro semanas. Sin embargo, se encontró una disminución significativa de los niveles de proteína C reactiva en el grupo de pacientes que tuvieron una remisión total de la sintomatología depresiva; asimismo, en el grupo de pacientes en quienes los síntomas depresivos, aumentaron o persistieron en algún grado, se encontró un aumento de los niveles de proteína C reactiva.

En conclusión no tenemos evidencia para plantear un efecto anti-inflamatorio de la Fluoxetina, pero podemos afirmar, que en el ámbito de nuestro estudio, la permanencia de una moderada respuesta inflamatoria sistémica, medida mediante la proteína C reactiva, afecta de manera negativa la respuesta al tratamiento farmacológico antidepresivo con Fluoxetina.

## RECOMENDACIONES

En posteriores investigaciones de este tipo debemos recomendar, aumentar el tiempo de estudio para poder evaluar en diferentes cohortes el patrón que siguen los mediadores inflamatorios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Raison C.L., Demetrashvili M., Capuron L. y cols.** Neuropsychiatric Adverse Effects of Interferon- $\alpha$ . *CNS Drugs* 2005; 19(2): 105-123.
2. **Kefford R. F.** Adjuvant therapy of cutaneous melanoma: the interferon debate. *Annals of Oncology* 2003; 14(3): 358-365.
3. **Meyers C.A.** Mood and cognitive disorders in cancer patients receiving cytokine therapy. In: Dantzer, R., Wollman, E.E., Yirmiya, R. (Eds.) *Cytokines, Stress and Depression*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 1999; 75-81.
4. **Weinblatt M.E., Kremer J.M., Bankhurst A.D. y cols.** A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999; 340(4): 253-259.
5. **Blalock J.E.** The immune system as the sixth sense. *J Intern Med* 2005; 257(2): 126-138.
6. **Murray C.J. y Lopez A.D.** Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349(9064): 1498-1504.
7. **Hasin S., Goodwin D., Stinson S y cols.** Epidemiology of Major Depressive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 1097-1106.
8. **Tracey K.J.** The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420(6917): 853-859.
9. **Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Chrysohoou C. y cols.** Inflammation, coagulation, and depressive symptomatology in cardiovascular disease-free people; the ATTICA study. *European Heart Journal* 2004; 25(6): 492-499.

10. **Berk M., Wade A., Kuschke R. y cols.** Acute Phase Proteins in major depression. *Journal of Psychosomatic Research* 1997; 43(5): 529-534.
11. **Seidel A., Arolt V., Hunstiger M. y cols.** Major depressive disorder is associated with elevated monocyte counts. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94(3): 198-204.
12. **Rothermundt M., Arolt V., Peters M. y cols.** Inflammatory markers in major depression and melancholia. *Journal of Affective Disorders* 2001; 63(1-3): 93-102.
13. **Penninx J.H., Kritchovsky S.B., Yaffe K. y cols.** Inflammatory Markers and Depressed Mood in Older Persons: Results from the Health, Aging and Body Composition Study. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3): 566-572.
14. **Licinio J. y Wong M.L.** The role of inflammatory mediators in the biology of major depression: central nervous system cytokines modulate the biological substrate of depressive symptoms, regulate stress-responsive systems, and contribute to neurotoxicity and neuroprotection. *Mol Psychiatry* 1999; 4(4): 317-327.
15. **Schiepers J.G., Wichers M.C. y Maes M.** Cytokines and major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(2): 201-217.
16. **Lanquillon S., Krieg J.C., Bening-Abu-Shach U. y cols.** Cytokine Production and Treatment Response in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22(4): 370-379.
17. **Douglas K.M., Taylor A.J., y O'Malley P.G.** Relationship between Depression and C-Reactive Protein in a Screening Population. *Psychosomatic Medicine* 2004; 66(5): 679-683.
18. **Ford D.E. y Erlinger T.P.** Depression and C-Reactive Protein in US Adults. *Arch Intern Med* 2004; 164(9): 1010-1014.

19. **Danner M., Kasl S.V., Abramson J.L. y cols.** Association Between Depression and Elevated C-Reactive Protein. *Psychosomatic Medicine* 2003; 65(3): 347-356.
20. **Karasu T.B., Gelenberg A., Merriam A. y cols.** Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. Second Edition. 2000. Patrocinado por American Psychiatric Association steering Committee on Practice Guidelines.
21. **Leonard B.E.** The HPA and immune axis in stress: the involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry* 2005; 20(Supl. 3): 302-306.
22. **Maes M., Song C., Lin A. y cols.** Negative Immunoregulatory Effects of Antidepressants: Inhibition of Interferon- $\gamma$  and Stimulation of Interleukin-10 Secretion. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20(4): 370-379.
23. **Kenis G. y Maes M.** Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002; 5(4): 401-412.
24. **Mathers C.D. y Loncar D.** Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine* 2006; 3(11): 2011-2030.
25. **Organización Mundial de la Salud.** Décima revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Trastornos Mentales y del Comportamiento: Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Ed. Madrid: Meditor 1992; 141-143.
26. **American Psychiatric Association.** Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: DSM IV. Ed. Barcelona 2002; 419-421.
27. **Instituto Especializado de Salud Mental "Honorio Delgado Hideyo Noguchi".** Estudio Epidemiológico Metropolitano en Salud Mental. Informe General. *Anales de Salud Mental* 2002; XVIII (1-2): 74.
28. **Instituto Especializado de Salud Mental "Honorio Delgado Hideyo Noguchi".** Estudio Epidemiológico de Salud Mental en la Sierra Peruana. Informe General. *Anales de Salud Mental* 2003; XIX (1-2): 84.

29. **Instituto Especializado de Salud Mental "Honorio Delgado Hideyo Noguchi"**. Estudio Epidemiológico de Salud Mental en la Selva Peruana. Informe General. *Anales de Salud Mental* 2004; XXI (1-2): 86.
30. **Varela L., Chávez H., Herrera A. y cols.** Valoración geriátrica integral en adultos mayores hospitalizados a nivel nacional. *Diagnóstico* 2004; 43(2): 3-12.
31. **Elhwuegi A.S.** Central monoamines and their role in major depression. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28(3): 435-451.
32. **Wurtman R.J.** Genes, stress, and depression. *Metabolism* 2005; 54 (Suppl 1): 16-19.
33. **Caspi A., Sugden K., Moffitt T. y cols.** Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301(5631): 386-389.
34. **Shih R.A., Belmonte P.L. y Zandi P.P.** A review of the evidence from family, twin and adoption studies for a genetic contribution to adult psychiatric disorders. *Int Rev Psychiatry* 2004; 16(4): 260-283.
35. **Nemeroff C.B. y Vale W.W.** The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(Supl.7): 5-13.
36. **Joyce P.R., Hawes C.R., Mulder R.T. y cols.** Elevated levels of acute phase plasma proteins in major depression. *Biol Psychiatry* 1992; 32(11): 1035-1041.
37. **Maes M., Scharpe S., Meltzer H.Y. y cols.** Increased neopterin and interferon gamma secretion and lower availability of L-tryptophan in major depression: Further evidence for activation of cell-mediated immunity. *Psychiatr Res* 1994; 54(2): 143-160.
38. **Bonaccorso S., Lin A., Verkerk R. y cols.** Immune markers in fibromyalgia: Comparison with major depressed patients and normal volunteers. *J Affect Disord* 1998; 48(1): 75-82.



39. **Maes M., De Vos N., Demedts P. y cols.** Lower serum zinc in major depression in relation to changes in serum acute phase proteins. *J. Affect Disord* 1999; 56(2-3): 189-194.
40. **Smith R.S.** The macrophage theory of depression. *Med Hypothesis* 1991; 35(4): 298-306.
41. **Leonard B.E.** The immune system, depression and the action of antidepressants. *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2001; 25(4): 767-780.
42. **Yirmiya R., Weidenfeld J., Pollak Y. y cols.** Cytokines, “depression due to a general medical condition,” and antidepressant drugs, in Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R (eds). *Cytokines, stress, and depression*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, NY 1999; 283-316.
43. **Maes M.** Major depression and activation of the inflammatory response system, in Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R (eds). *Cytokines, stress, and depression*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York NY. 1999; 25-46.
44. **Yirmiya R.** Depression in medical illness. *West J Med* 2000; 173(5): 333-336.
45. **Wichers M. y Maes M.** The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(4): 375- 388.
46. **O’Brien S.M., Scott L.V. y Dinan T.G.** Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2004; 19(6): 397-403.
47. **Wichers M.C. y Maes M.** The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-alpha-induced depression. *J Psychiatry Neruosc* 2004; 29(1):11-17.
48. **Schwarcz R.** The kynurenine pathway of tryptophan degradation as a drug target. *Curr Opin Pharmacol* 2004; 4(1):12-17.

49. **Myint A.M. y Kim Y.K.** Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Med Hypothesis* 2003; 61(5-6):519-525.
50. **Nestler E.J., Barrot M., DiLeone R.J. y cols.** Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34(1):13-25.
51. **O'Brien S.M., Scott L. y Dinan T.** Antidepressant therapy and C-reactive protein levels. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 449- 452.
52. **Wagstaff A., Ormrod D. y Spencer C.** Tianeptine. A review its use in depressive disorders. *CNS Drugs* 2001; 15: 231-259.
53. **Capuron L., Gunnick J.F., Musselman D.L. y cols.** Neurobehavioural effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26(5): 643-652.
54. **Kubera M. y Maes M.** Serotonin-immune interactions in major depression. In: *Neuro-immune Interactions in Neurologic and Psychiatric Disorders.* (Eds.) Patterson, Kordon, Christen, Springer-Verlag, Berlin, 2000; 79-87.
55. **Castanon N., Leonard B.E., Neveu, P.J. y Yirmiya, R.** Effects of antidepressants on cytokine production and actions. *Brain Behav Immun* 2002; 16(5): 569-574.
56. **Miller A.H., Pariante C.M. y Pearce B.D.** Effects of cytokines on glucocorticoid receptor expression and function. Glucocorticoid resistance and relevance to depression. In: Dantzer, R., Wollman, E.E., Yirmiya, R. (Eds.), *Cytokines, Stress and Depression.* Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 1999; 107-116.
57. **Jabs W.J., Logering B.A., Gerke P. y cols.** The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *Eur J Immunol* 2003; 33(1): 152-161.

58. **Kuta A.E. y Baum L.L.** C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes. *J Exp Med* 1986; 164(1): 321-326.
59. **Annemarie A. y Becker R.** The biology, utilization, and attenuation of C-reactive protein in cardiovascular disease. *Am Heart J* 2005; 149(6): 971-976.
60. **Vigushin D.M. Pepys M.B., y Hawkins P.N.** Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993; 91(4): 1351-1357.
61. **Hutchinson W.L., Koenig W. Fröhlich M. y cols.** Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein: age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46(7): 934-938.
62. **Visser M., Bouter L.M., MacQuillan G.M. y cols.** Elevated C-reactive protein Levels in Overweight and Obese Adults. *JAMA* 1999; 282(22): 2131-2135.
63. **Ridker P.M.** Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107(3): 363-369.
64. **Pepys M.B. y Hirschfield G.M.** C-reactive protein: a critical update. *J Clin Inves* 2003; 111(12): 1805-1812.
65. **Ridker P.M., Hennekens C.H., Rifai N. y cols.** Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100(7): 713-716.
66. **García-Moll X., Zouridakis E., Cole D. y cols.** C-reactive protein in patients with chronic stable angina: differences in baseline serum concentration between women and men. *Eur Heart J* 2000; 21(19): 1598-1606.
67. **Torzewski M., Rist C., Mortensen R.F. y cols.** C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(9): 2094-99.

68. **Zwaka T.P., Hombach V. y Torzewski J.** C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103(9): 1194-97.
69. **Ross R.** Atherosclerosis- an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2):115-26.
70. **Wang C.H., Li S.H., Weisel R.D. y cols.** C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation* 2003; 107(13): 1783-90.
71. **Verma S., Wang C.H., Li S.H. y cols.** A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106(8): 913-919.
72. **Venugopal S.K., Devaraj S., Yuhanna I. y cols.** Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106(12): 1439-1441.
73. **Fichtlscherer S., Kaszkin M., Breuer S. y cols.** Elevated secretory non-pancreatic type II phospholipase A2 serum activity is associated with impaired endothelial vasodilator function in patients with coronary artery disease. *Clin Sci (Lond)* 2004; 106(5): 511-517.
74. **Pasceri V., Willerson J.T. y Yeh E.T.** Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102(18): 2165-2168.
75. **Pasceri V., Chang J.S., Willerson J.T. y cols.** Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103(21): 2531-2534.
76. **Duong T., Acton P.J. y Johnson R.A.** The in vitro neuronal toxicity of pentraxins associated with Alzheimer's disease brain lesions. *Brain Res* 1998; 813(2): 303-312.

77. **Mast B.T.** Cerebrovascular disease and late-life depression: a latent variable analysis of depressive symptoms after stroke. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12(3): 315-322.
78. **Stephens S., Kenny R.A., Rowan E. y cols.** Neuropsychological characteristics of mild vascular cognitive impairment and dementia after stroke. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(11): 1053-1057.
79. **Maes M., Scharpe S., Bosmans E. y cols.** Disturbances in acute phase plasma proteins during melancholia: additional evidence for the presence of an inflammatory process during that illness. *Prog Neuro psychopharmacol Biol Psychiatry* 1992; 16(4): 501-515.
80. **Novara J, Sotillo C y Warthon D.** Estandarización y correlación de las escala de Beck, Hamilton y Zung para Depresión en población de Lima Metropolitana. Lima-Perú. 1985. Instituto Especializado de Salud Mental "Honorio Delgado Hideyo Noguchi". Patrocinado por el Consejo Nacional de Ciencias y Tecnología.
81. **MacGillivray S., Arroll B., Hatcher S. y cols.** Efficacy and tolerability of selective serotonin meta-analysis primary care: systematic review and antidepressants in depression treated in reuptake inhibitors compared with tricyclic. *BMJ* 2003; 326(7397):1014.
82. **Chang M., Castle S. y Norman D.** Suppressive effects of alprazolam on the immune response of mice. *Int J Immunopharmacol* 1991; 13(2-3): 259-66.
83. **Wang J. y DeVane L.** Pharmacokinetics and drug interactions of the sedative hypnotics. *Psychopharmacol Bull* 2003; 37(1): 30-46.

# ANEXOS

## **TABLAS**

**Tabla N° 1** Distribución de los pacientes según características socio-demográficas

<b>Características Socio-demográficas</b>	<b>n=19</b>	<b>%</b>
<b>Estado Civil</b>		
Soltero	4	21.1
Casado	15	78.9
<b>Grado de Instrucción</b>		
Primaria incompleta	1	5.4
Secundaria incompleta	3	15.7
Secundaria completa	5	26.3
Superior completa	10	52.6
<b>Lugar de Nacimiento</b>		
Lima	12	63.1
Junín	3	15.7
Ancash	1	5.3
La Libertad	1	5.3
Iquitos	1	5.3
Cuzco	1	5.3
<b>Zona de Procedencia</b>		
Urbana	15	78.9
Rural	4	21.1
<b>Lugar de Procedencia</b>		
Lima	17	89.4
Junín	1	5.3
La Libertad	1	5.3
<b>Ocupación</b>		
Su casa	6	31.7
Jubilado	4	21.1
Secretaria	3	15.7
Profesora	2	10.5
Obrera	2	10.5
Empleada del hogar	2	10.5

**Tabla N° 2.** Distribución del episodio depresivo mayor según las especificaciones para describir el estado clínico actual.

<b>Episodio depresivo mayor (EDM)</b>	<b>n=19</b>	<b>%</b>
<b>EDM único</b>	10	52,6
Leve	2	10,5
Moderado	5	26,3
Severo	3	15,8
<b>EDM recidivante</b>	9	47,4
Leve	3	15,8
Moderado	4	21,1
Severo	2	10,5

**Tabla N° 3** Tabla de contingencia de las categorizaciones según presencia de síntomas depresivos (Evaluación N° 2) y los grupos según severidad del EDM (evaluación N° 1)

		<b>Grupos según severidad del EDM</b>			<b>Total</b>
		<b>(Evaluación N° 1)</b>			
		<b>Leve</b>	<b>Moderado</b>	<b>Severo</b>	
<b>Categorizaciones según presencia de síntomas depresivos (Evaluación N° 2)</b>	<b>Sin síntomas depresivos</b>	0	6	1	7
	<b>Presencia de síntomas depresivos</b>	5	3	4	12
	<b>Total</b>	5	9	5	19



**Tabla N° 4** Promedio de los niveles de proteína C reactiva en la primera (PCR-1e) y segunda (PCR-2e) Evaluación según los tipos de episodio depresivo mayor.

Tipo de episodio depresivo	n	Promedio de los niveles de PCR (mg/L)			P*
		PCR-1e	PCR-2e	Diferencias (PCR1e-PCR2e)	
Episodio depresivo mayor	19	4.76 (DE=6.27)	3.28 (DE=4.4)	1.47 (DE=7.6)	N.S.**
EDM-según forma de inicio					
EDM- único	10	7 (DE=7.9)	2.9 (DE=2.9)	4.07 (DE=9.2)	N.S.
EDM- recidivante	9	2.27 (DE=1.9)	3.6 (DE=4.05)	-1.4 (DE=4.41)	N.S.
EDM-según severidad (1era eval)					
EDM-leve	5	1.56 (DE=1.06)	4.9 (DE=4.8)	-3.4 (DE=3.79)	N.S.
EDM-moderado	9	7.65 (DE=8.14)	2.4 (DE=2.08)	5.25 (DE=8.84)	N.S.
EDM-severo	5	2.76 (DE=2.56)	3.2 (DE=4)	-0.44 (DE=5.32)	N.S.
EDM- según severidad (2da eval.)					
Sin síntomas depresivos	7	10 (DE=8.03)	1.9 (DE=1.8)	8 (DE=8.5)	<b>0.046</b>
Presencia de síntomas depresivos	13	1.68 (DE=1.03)	4 (DE=3.9)	-2.3 (DE=3.6)	<b>0.047</b>

\* Significancia de la prueba t pareada entre la niveles de PCR (primera y segunda eval.)

\*\* N.S.: No significativa

**Tabla N° 5** Promedio de los niveles de proteína C reactiva en la primera (PCR-1e) y segunda evaluación (PCR-2e) según los tipos de episodio depresivo mayor.

Agrupación de pacientes según dosis de fármacos	n	Promedio de los niveles de PCR (mg/L)			p*
		PCR-1e	PCR-2e	Diferencias (PCR1e-PCR2e)	
EDM-según dosis de Alprazolam					
Recibieron 0.5 mg	11	6.41 (DE=7.78)	3.35 (DE=3.68)	3.06 (DE=9.38)	N.S.**
Recibieron 1mg	8	2.48 (DE=2.08)	3.2 (DE=3.3)	-0.71 (DE=4.1)	N.S.
EDM- según dosis de Fluoxetina					
Recibieron 20 mg	9	4.52 (DE=6.9)	3.83 (DE=3.93)	0.68 (DE=8.4)	N.S.
Recibieron 40 mg	10	4.98 (DE=6.01)	2.8 (DE=3.04)	2.1 (DE=7.36)	N.S.

\* Significancia de la prueba t pareada entre la niveles de PCR (primera y segunda eval.)

\*\* N.S.: No significativa

**Tabla N° 6** Promedio de los niveles de proteína C reactiva en la primera (PCR-1e) y segunda evaluación (PCR-2e) según la categorización por Índice de masa corporal (IMC).

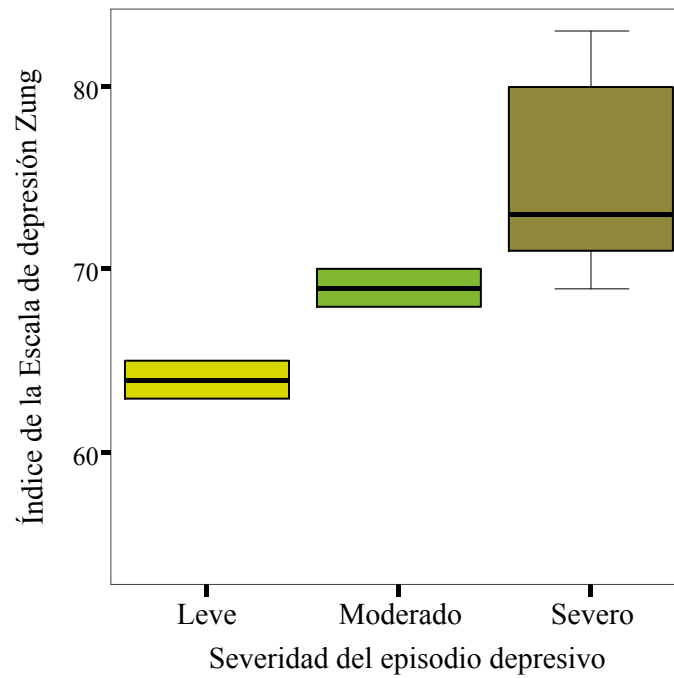
Agrupación de pacientes según categorías de IMC	n	Promedio de los niveles de PCR (mg/L)			P*
		PCR-1e	PCR-2e	Diferencias (PCR1e-PCR2e)	
Normal	10	5.07 (DE=6.76)	3.41 (DE=3.83)	1.66 (DE=8.6)	N.S **
Sobrepeso	9	4.42 (DE=6.06)	3.15 (DE=3.16)	1.26 (DE=7.01)	N.S.

\* Significancia de la prueba t pareada entre la niveles de PCR (primera y segunda eval.)

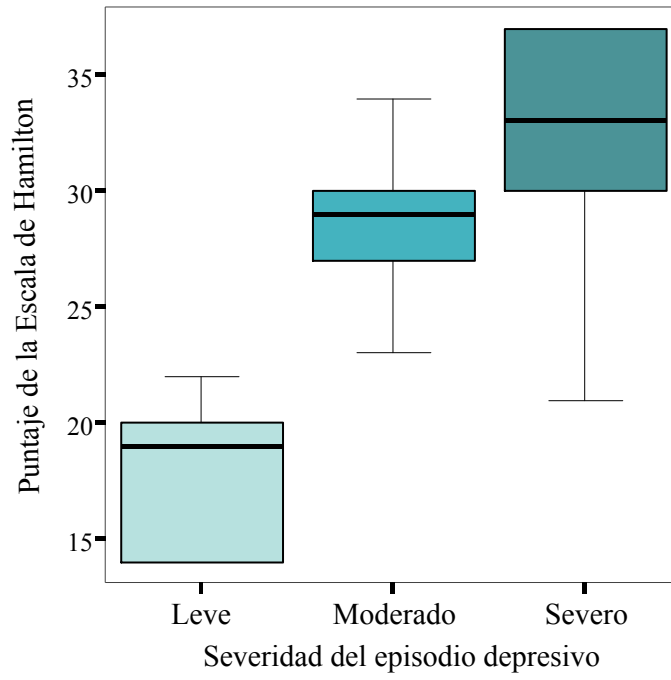
\*\* N.S.: No significativa

# GRÁFICOS

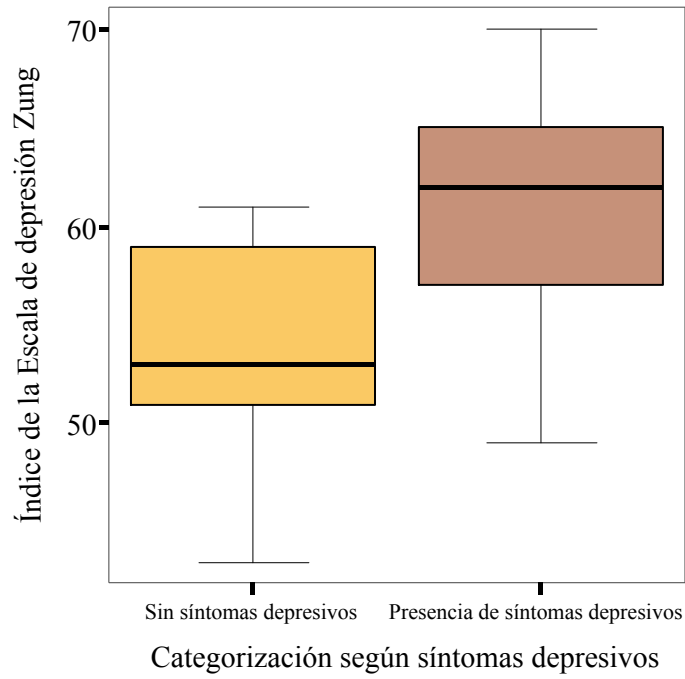
**Gráfico N° 1** Índice de la Escala de depresión de Zung según la severidad del episodio depresivo (Evaluación N° 1)



**Gráfico N° 2** Puntaje de la Escala de Hamilton según la severidad del episodio depresivo (Evaluación N° 1)

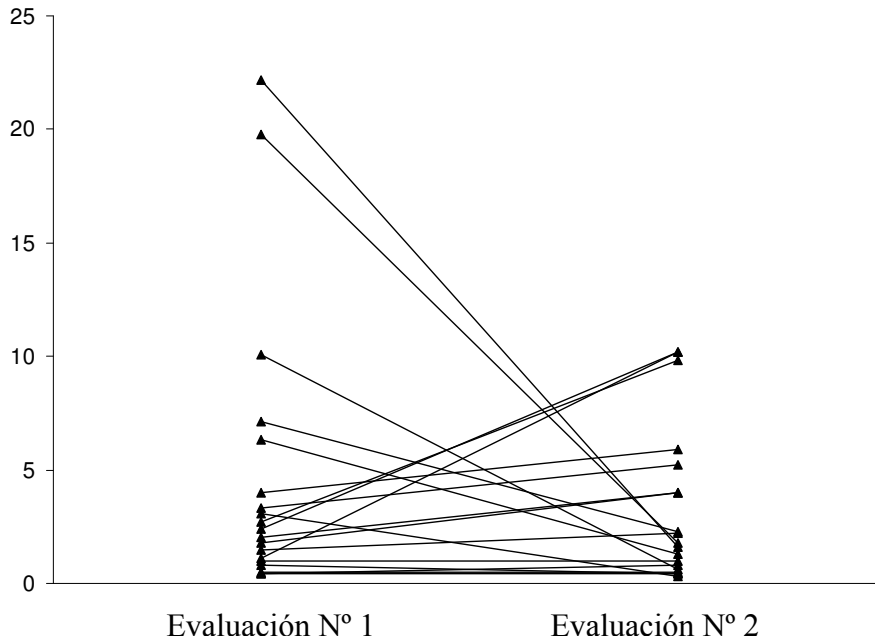


**Gráfico N° 3** Índice de la Escala de depresión de Zung según la categorización por síntomas depresivos (Evaluación N° 2)

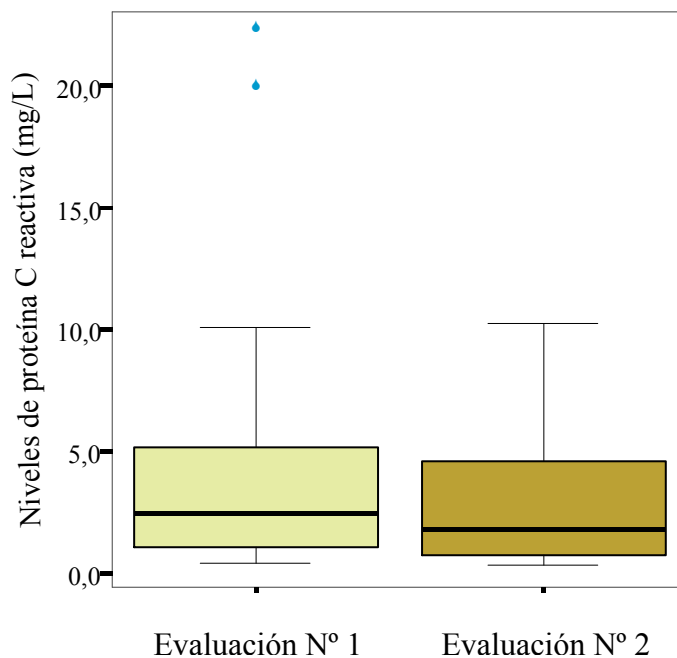


**Gráfico N° 4** Variación de los niveles de proteína C reactiva en el total de pacientes según la primera y segunda evaluación

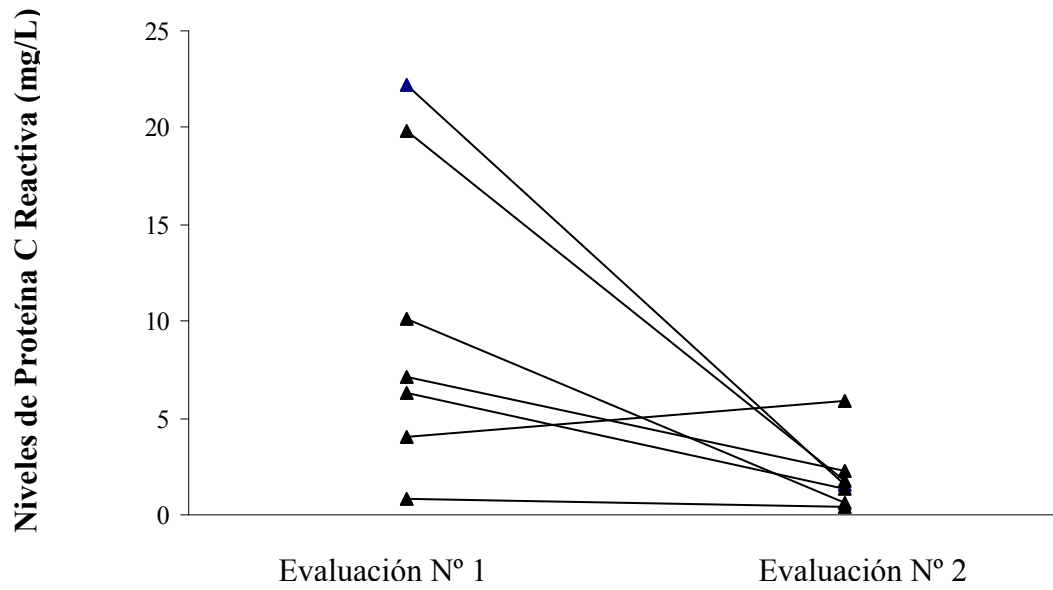
Niveles de Proteína C Reactiva (mg/L)



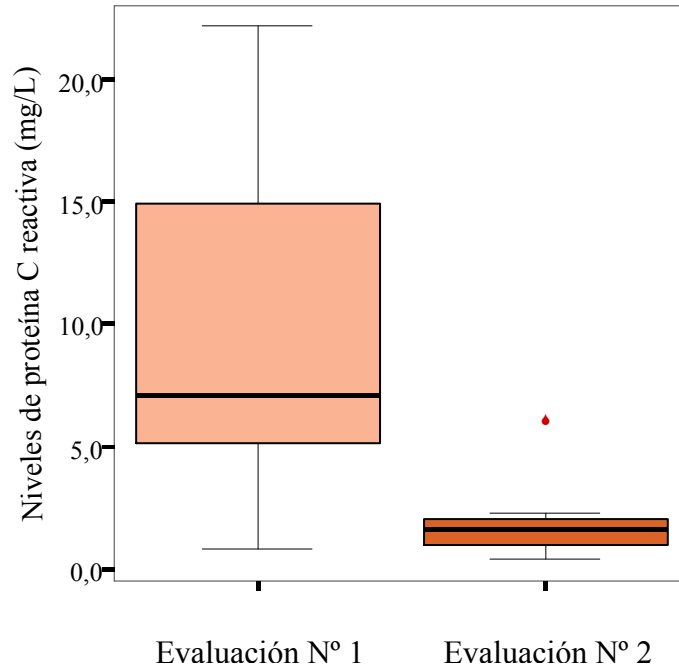
**Gráfico N° 5** Niveles de proteína C reactiva en el total de pacientes según la primera y segunda evaluación



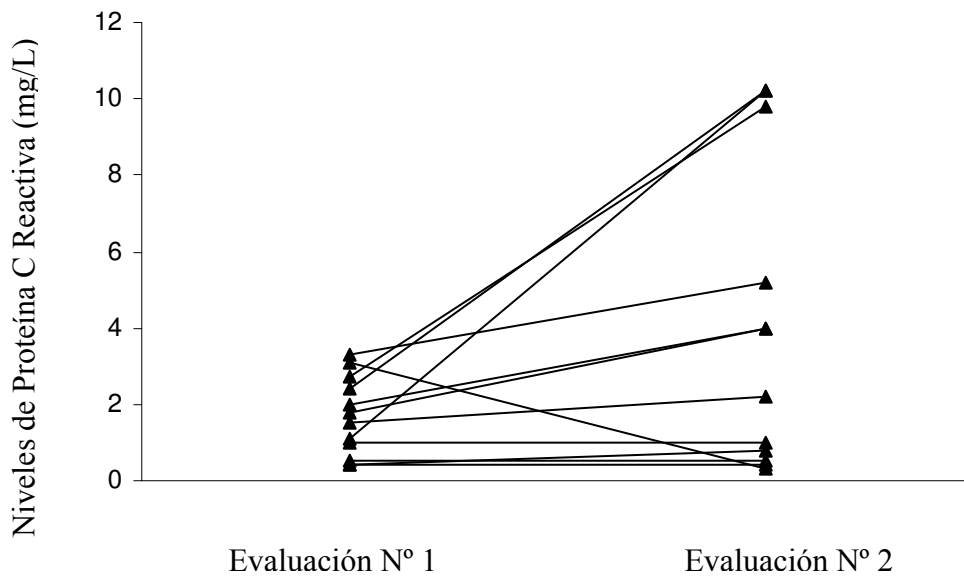
**Gráfico N° 6** Variación de los niveles de proteína C reactiva en el grupo sin síntomas depresivos según la primera y segunda evaluación



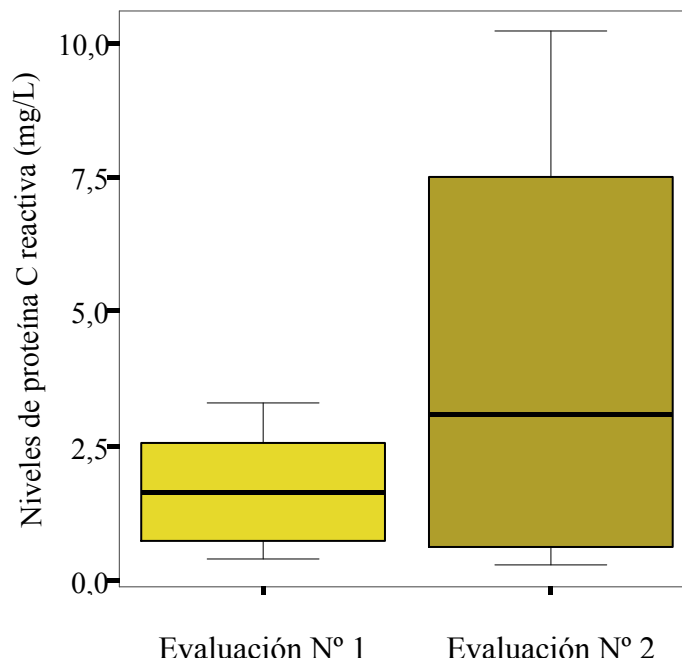
**Gráfico N° 7** Niveles de proteína C reactiva en pacientes con EDM sin síntomas depresivos según la primera y segunda evaluación



**Gráfico N° 8** Variación de los niveles de proteína C reactiva en el grupo que presento síntomas depresivos según la primera y segunda evaluación



**Gráfico N° 9** Niveles de proteína C reactiva en pacientes con EDM que presentan síntomas depresivos según la primera y segunda evaluación





# **Anexo 1**

---

## FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE ADULTO DEL ESTUDIO

---

---

Comparación de los niveles de proteína C reactiva en pacientes con episodio depresivo mayor que reciben tratamiento antidepresivo en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, enero-abril 2007.

---

Nombre del Investigador: Bachiller en Medicina Julián Vega  
Asesor del Estudio: Dr. Alejandro Villanueva  
Colaboradores: Dr. Carlos Vera, Dr. Carlos Guevara y Dra. Isabel Segura.  
Nombre de Centro y Dirección: Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Av. Grau N° 800

Iniciales del Paciente: \_\_\_\_\_

Número de Enrolamiento: \_\_\_\_\_

Se le solicita que participe en un estudio de investigación. Antes de decidir participar, es importante que comprenda el motivo por el que se lleva a cabo la investigación, el modo en que se utilizará su información, lo que involucrará el estudio y los posibles beneficios, riesgos y molestias. Por favor, tómese su tiempo para leer la siguiente información cuidadosamente. Si lo desea, discuta la información con su médico de familia.

### ¿CUÁLES SON LOS ANTECEDENTES Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO?

Se le ha solicitado que participe en este estudio de investigación, debido a que experimenta un episodio depresivo. Este estudio se lleva a cabo para observar como varía la Proteína C reactiva (una sustancia en su sangre) en personas que padezcan de depresión luego que se inicia tratamiento con Fluoxetina (que se conoce como Prozac, Neupax) una medicación comúnmente prescrita para la

depresión. Aproximadamente 30 personas como Ud. participarán en este estudio.

Esta medicación se ha administrado a millones de pacientes en el mundo. Los pacientes y sus médicos por lo general han considerado que el equilibrio entre los efectos deseados y los efectos dañinos sobre las enfermedades, ha sido favorable.

Existe información actual que indica que ciertas sustancias en su sangre (Proteína C reactiva) se encuentran elevadas en pacientes deprimidos, por lo que se quiere investigar como se halla esta sustancia en Ud. y si de alguna manera afecta a su tratamiento.

### ¿TENGO QUE PARTICIPAR?

Depende de Ud. decidir si participa o no. Si decide participar, recibirá este Formulario de Consentimiento Informado por Escrito para firmar, Aún si decide participar, tiene la libertad de retirarse del estudio sin proporcionar motivo alguno. Esto no afectará la atención estándar que recibe. Si Ud. lo desea, se informará a su médico de familia acerca de su participación en este estudio.

Del mismo modo el médico-psiquiatra que lleva a cabo el estudio puede decidir que continuar su participación en el estudio ya no le beneficia. Por ejemplo, si no recibe ningún beneficio del tratamiento, o si experimenta efectos adversos su médico-psiquiatra puede discontinuarlo del tratamiento y proporcionarle un tratamiento alternativo.

Si no desea participar en el estudio existen otros tratamientos disponibles para su enfermedad. Su doctor o médico-psiquiatra le pueden explicar las opciones disponibles para Ud., incluso los posibles beneficios y riesgos.

El tratamiento que recibe durante el estudio no reemplaza la atención que recibe de su propio médico. Deberá seguir viendo a su médico de acuerdo con sus necesidades y las instrucciones que recibe.

### ¿QUÉ ME PASARÁ SI PARTICIPO EN EL ESTUDIO?

Si participa en el estudio puede necesitar visitar el hospital hasta en 2 oportunidades en un período de un mes. El estudio consiste de dos partes.

La primer parte del estudio, se realizará luego de la primera consulta que tenga con su médico-psiquiatra. Aquí se evaluará el grado de su Depresión con las siguientes pruebas: Hamilton y Zung; además, se le pedirá que resuelva un cuestionario con datos socio-demográficos. Luego se le invitará a dirigirse al laboratorio con una orden dada por el investigador, para la toma de sangre donde se medirá los niveles de Proteína C reactiva.

La segunda parte del estudio, se llevará a cabo luego de un mes, será citado(a) por el investigador a consultorios externos de psiquiatría, donde se evaluará nuevamente el grado de su Depresión con las pruebas: Hamilton y Zung; invitándolo(a) a dirigirse luego al laboratorio con una orden dada por el investigador, para la toma de sangre donde se medirá nuevamente los niveles de Proteína C reactiva.

A los quince días de iniciado el estudio se llamará al número telefónico que consigne en el cuestionario socio-demográfico consultándole sobre su salud y algunas variables intervinientes en el estudio (si ha presentado resfriado común, diarreas o lesiones en la piel)

#### ¿QUÉ TRAMIENTO RECIBIRÉ?

20 mg de Fluoxetina por día o 40 mg de Fluoxetina por día.

Es importante que tome la medicación del estudio como se le indicó. Es asimismo importante que informe al investigador cualquier otra medicina que empiece a tomar luego de iniciado el estudio.

Si es mujer, no debe estar embarazada o en período de lactancia y no debe embarazarse durante el estudio. Debe evitar quedar embarazada utilizando una de las formas de control de la natalidad que debe acordar con su médico. Si en cualquier momento durante este estudio piensa que podría estar embarazada, o más tarde descubre que estuvo embarazada durante el estudio, debe comunicarse con el médico-psiquiatra del estudio para recibir instrucciones adicionales acerca de su participación en el estudio y seguimiento durante la gestación y por seis meses post parto.

#### ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS COLATERALES, RIESGOS Y MOLESTÍAS DE PARTICIPAR?

Existe un riesgo de que los síntomas de su enfermedad no respondan, como se desea, a la medicación del estudio. Su condición puede empeorar si la droga

del estudio no tiene efecto en Ud. Si esto ocurre, su médico-psiquiatra discutirá con Ud. si desea abandonar el estudio y probar otro tratamiento.

La extracción de sangre puede causar cierta molestia.

No obstante medicación que recibirá se ha administrado con anterioridad a millones de pacientes en el mundo con buenos resultados, al igual que con otros medicamentos similares, la medicación el estudio puede causar ciertos efectos colaterales. Puede no experimentar ninguno, algunos o todos (muy improbable) de aquellos que se enumeran a continuación.

### EFFECTOS COLATERALES DE FLUOXETINA

Un efecto colateral común de Fluoxetina es sentirse con náuseas. Tomar la medicación de mañana después de la comida puede reducir la posibilidad de que esto suceda. También son frecuentes los cambios en el impulso o función sexual. Por ejemplo falta de orgasmo y en los hombres erección y eyaculación.

Otros efectos colaterales de Fluoxetina incluyen falta de apetito, no dormir bien (insomnio) o sensación de somnolencia, mareos o sentirse tembloroso (temblores), visión borrosa, bostezos, sequedad bucal, diarreas o constipación, sudoración o sensación de debilidad.

Los efectos colaterales pocos comunes de Fluoxetina incluyen erupciones cutáneas o picazón en la piel, falta de movimiento, rigidez, temblor o movimientos anormales en la boca y la lengua, no poder tragar agua, sentirse mal (vómitos), tensión arterial baja cuando se pone de pie o se sienta rápidamente que puede causar mareos o inestabilidad.

### EFFECTOS COLATERALES POCO COMUNES DE FLUOXETINA

Un efecto colateral poco común de Fluoxetina es un nivel más bajo que lo normal en el sodio de la sangre. Esto puede causarle confusión, cansancio o debilidad, dolor, rigidez o incoordinación muscular. Si experimenta estos síntomas, por favor vea a su médico: convulsiones (accesos), producción anormal de leche materna en hombre y mujeres, no poder sentarse o quedarse quieto.

Los efectos colaterales poco comunes de Fluoxetina incluyen la facilidad de moretones, sangrado en el sistema digestivo (que puede causar vomitar sangre o un material oscuro como granos de café o heces pegajosas, negras o

alquitranadas), reacciones alérgicas (si desarrolla una erupción cutánea o hinchazón, comienza a picar o tiene dificultad para respirar o tragar comuníquese con su médico), un conjunto de síntomas denominado “Síndrome de la Serotonina” que puede incluir sentirse agitado, confundido, sudoración, agitación, temblor, alucinaciones (visiones o sonidos extraños), tirones musculares repentinos o una frecuencia cardíaca acelerada, problemas con el hígado que significa que la piel o el blanco de los ojos se tornan amarillos, puede sentir sensibilidad a la luz solar. También puede experimentar mayores niveles de una hormona (ADH) que causa retención de líquidos o agua, dolor en las articulaciones o músculos, dolor ocular con visión borrosa (glaucoma agudo).

## ESTADO DE ÁNIMO Y PENSAMIENTO

Las anormalidades del estado de ánimo y pensamiento pueden ocurrir en ocasiones, pueden ser efectos colaterales de Fluoxetina pero podrían ser asimismo el resultado de un problema subyacente para el cual recibe tratamiento. Estas anormalidades pueden incluir: sensaciones de confusión poco común, agitación, ansiedad o nerviosismo, o despersonalización (sensación de desprenderse de uno mismo).

En raras ocasiones se ha experimentado casos de manía (conducta o pensamiento demasiados activos), alucinaciones (visiones o sonidos extraños) o ataques de pánicos.

## RIESGOS NO IDENTIFICADOS

Pueden existir riesgos involucrados en la ingesta de esta medicación que no se han identificado hasta la fecha, pero se tomarán las precauciones y se lo(a) alienta para que informe cualquier situación que le moleste a su médico-psiquiatra.

El riesgo de efectos colaterales no deseados puede minimizarse con su cooperación. Siga las instrucciones que le proporcione su médico-psiquiatra. Se le solicita que informe a su médico-psiquiatra cualquier problema de salud durante el tratamiento del estudio.

## ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIO DE PARTICIPAR?

Debido a los efectos positivos anteriores que se observaron en pacientes tratados con Fluoxetina, se espera que este tratamiento lo ayude. Sin embargo,

esto no puede garantizarse. La información que recibimos de este estudio, en relación a la asociación de su enfermedad a los procesos inflamatorios, nos puede ayudar a tratar mejor a los futuros pacientes con depresión.

#### ¿QUÉ SUCEDE SI SE TORNA DISPONIBLE NUEVA INFORMACIÓN?

Se lo informará en caso de que aparezca nueva información disponible sobre el estudio, que puede influir en su decisión de continuar en el estudio.

#### ¿CUÁLES SON LOS COSTOS DE PARTICIPAR?

Ninguna. La medición de Proteína C reactiva se le proporcionará sin costo alguno. Asimismo, se le reintegrarán sus gastos de viaje, en caso tenga los recibos de dicho viaje.

Si experimenta cualquier efecto colateral o una lesión, notifique a su médico del estudio de inmediato para que pueda recibir el tratamiento médico apropiado.

Si experimenta un efecto colateral u otra lesión física que resulte directamente de la medicación del estudio, el hospital se encargará del tratamiento médico.

#### ¿CÓMO SE UTILIZARA MIS DATOS PERSONALES?

Por medio de la firma del presente formulario Ud. proporciona el consentimiento para que el investigador recabe y procese sus datos personales, que incluye lo siguiente:

- Su fecha de nacimiento
- Su sexo
- Sus datos personales sobre su salud o condición física o mental.
- Cualquier otro dato personal obtenido durante su participación en el estudio o como resultado de cualquier evaluación de seguimiento.

El investigador del estudio utilizará su información personal para llevar a cabo el estudio, la investigación y el análisis estadístico. Cualquiera de sus datos personales, que se encuentran disponibles para el Investigador, pueden ser examinados por las autoridades regulatorias: Comité de Ética del hospital o del Universidad Nacional Mayor de San Marcos u otros organismos supervisores. El objetivo de estas revisiones es asegurar la conducción apropiada del estudio y/o la calidad de sus Datos del estudio.





**He recibido la información verbal sobre el estudio antes mencionado y he leído y entendido la información escrita que se adjunta.**

**Se me ha otorgado la oportunidad de discutir el estudio y de formular preguntas.**

**Otorgo mi consentimiento para participar en el estudio y estoy al tanto de que mi participación es completamente voluntaria.**

**Comprendo que me puedo retirar en cualquier momento si proporcionar los motivos y sin que esto afecte mi atención futura.**

**Por medio de la firma de este formulario de consentimiento e información acepto que mis datos personales, incluso la información que se relaciona con mi condición o salud física o mental, raza y origen étnico, puedan utilizarse tal como se describe en este formulario de consentimiento.**

**Comprendo que recibiré una copia de este formulario de información y consentimiento.**

\_\_\_\_\_  
Firma del Paciente

\_\_\_\_\_  
Fecha de la firma

A ser firmado y fechado por el paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre impreso del paciente (LETRA MAYÚSCULA)

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo (Si aplica)

\_\_\_\_\_  
Fecha de la firma

\_\_\_\_\_  
Nombre impreso del testigo (Si aplica) (LETRA MAYÚSCULA)

\_\_\_\_\_  
Dirección del testigo (Si aplica)

\_\_\_\_\_  
Relación con el paciente

\_\_\_\_\_  
Firma de la persona que administra el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Fecha de la firma

\_\_\_\_\_  
Nombre impreso de la persona que administra el consentimiento (LETRA MAYÚSCULA)

ACTO DE REVOCACIÓN DEL ESTUDIO:

“Comparación de los niveles de proteína C reactiva en pacientes con episodio depresivo mayor que reciben tratamiento antidepresivo en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, enero-abril 2007.”

Por intermedio del presente documento el (la) suscribe, de forma autónoma y en pleno uso de mis facultades mentales, retiro mi consentimiento para seguir participando en el presente estudio y de utilizar mis Datos del Estudio que el investigador posee hasta la fecha.

Comprendo que recibiré una copia de este documento.

\_\_\_\_\_  
Firma del Paciente o Representante Legal

\_\_\_\_\_  
Fecha de la firma

\_\_\_\_\_  
Nombre impreso del paciente (LETRA MAYÚSCULA)

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo (Si aplica)

\_\_\_\_\_  
Fecha de la firma

\_\_\_\_\_  
Nombre impreso del testigo (Si aplica) (LETRA MAYÚSCULA)

\_\_\_\_\_  
Dirección del testigo (Si aplica)

\_\_\_\_\_  
Relación con el paciente

\_\_\_\_\_  
Firma de la persona que administra el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Fecha de la firma

\_\_\_\_\_  
Nombre impreso de la persona que administra el consentimiento (LETRA MAYÚSCULA)

ACTO DE REVOCACIÓN DEL ESTUDIO:

“Comparación de los niveles de proteína C reactiva en pacientes con episodio depresivo mayor que reciben tratamiento antidepresivo en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, enero-abril 2007”.

Por intermedio del presente documento el (la) suscribe, de forma autónoma y en pleno uso de mis facultades mentales, retiro mi consentimiento para seguir participando en el presente estudio y de utilizar mis Datos del Estudio que el investigador posee hasta la fecha.

Comprendo que recibiré una copia de este documento.

\_\_\_\_\_  
Firma del Paciente o Representante Legal

\_\_\_\_\_  
Fecha de la firma

\_\_\_\_\_  
Nombre impreso del paciente (LETRA MAYÚSCULA)

\_\_\_\_\_  
Firma del testigo (Si aplica)

\_\_\_\_\_  
Fecha de la firma

\_\_\_\_\_  
Nombre impreso del testigo (Si aplica) (LETRA MAYÚSCULA)

\_\_\_\_\_  
Dirección del testigo (Si aplica)

\_\_\_\_\_  
Relación con el paciente

\_\_\_\_\_  
Firma de la persona que administra el consentimiento

\_\_\_\_\_  
Fecha de la firma

\_\_\_\_\_  
Nombre impreso de la persona que administra el consentimiento (LETRA MAYÚSCULA)

## Anexo 2

### CRITERIOS PARA EL EPISODIO DEPRESIVO MAYOR

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

- (1) estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi cada día según lo indica el propio sujeto (p. ej., se siente triste o vacío) o la observación realizada por otros (p. ej., llanto). **Nota:** En los niños y adolescentes el estado de ánimo puede ser irritable
- (2) disminución acusada del interés o de la capacidad para el placer en todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi cada día (según refiere el propio sujeto u observan los demás )
- (3) pérdida importante de peso sin hacer régimen o aumento de peso (p. ej., un cambio de más del 5 % del peso corporal en 1 mes), o pérdida o aumento del apetito casi cada día. **Nota:** En niños hay que valorar el fracaso en lograr los aumentos de peso esperables
- (4) insomnio o hipersomnia casi cada día
- (5) agitación o enlentecimiento psicomotores casi cada día (observable por los demás, no meras sensaciones de inquietud o de estar enlentecido)
- (6) fatiga o pérdida de energía casi cada día
- (7) sentimientos de inutilidad o de culpa excesivos o inapropiados (que pueden ser delirantes) casi cada día (no los simples autorreproches o culpabilidad por el hecho de estar enfermo)
- (8) disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi cada día (ya sea una atribución subjetiva o una observación ajena)
- (9) pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor a la muerte), ideación suicida recurrente sin un plan específico o una tentativa de suicidio o un plan específico para suicidarse

B. Los síntomas no cumplen los criterios para un episodio mixto.

C. Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

D. Los síntomas no son debidos a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) o una enfermedad médica (p. ej., hipotiroidismo).

E. Los síntomas no se explican mejor por la presencia de un duelo (p. ej., después de la pérdida de un ser querido), los síntomas persisten durante más de 2 meses o se caracterizan por una acusada incapacidad funcionan preocupaciones mórbidas de inutilidad, ideación suicida, síntomas psicóticos o enlentecimiento psicomotor.

## Anexo 3

### Prueba Zung

<b>Marque la alternativa que mejor convenga</b>	<b>Nunca o casi nunca</b>	<b>Algunas veces</b>	<b>Muchas veces o la mayor parte del tiempo</b>	<b>Siempre o casi siempre</b>
Me siento triste y melancólico.				
Por las mañanas me siento mejor de mi tristeza.				
Tengo accesos de llanto o ganas de llorar.				
Duermo mal.				
Tengo tanto apetito como antes.				
Aún me atraen las personas del sexo opuesto.				
Creo que estoy adelgazando.				
Tengo molestias digestivas y/o estreñimiento.				
Me late el corazón más rápido que de costumbre.				
Me canso con facilidad.				
Tengo la mente tan clara o despejada como antes.				
Hago las cosas con la misma facilidad que antes.				
Me siento nervioso o intranquilo y no puedo estar quieto.				
Tengo esperanza en el futuro.				
Estoy más irritable o colérico que antes.				
Me es fácil tomar decisiones.				
Me siento útil y necesario.				
Encuentro agradable vivir.				
Siento que los demás estarían mejor si yo muriera.				
Disfruto de las mismas cosas que antes.				

## Anexos 4

### ENCUESTA

1. Fecha de Nacimiento: .....

2. Sexo:

Masculino

Femenino

3. Grado de instrucción

Sin estudios

Primaria incompleta

Primaria completa

Secundaria incompleta

Secundaria completa

Superior incompleta

Superior completa

4. Estado civil

Soltero

Casado

Divorciado

Viudo

Conviviente

5. Lugar de nacimiento:

Departamento

6. Lugar de procedencia o sitio donde ha vivido el último año:

Departamento

7. Ocupación:

8. Tienes familiares con enfermedades mentales, diagnósticas por un psiquiatra  
 No  
 Sí, especifique cual:.....
9. Cuando tiempo a durado su última depresión (en meses):  
 .....
10. Zona de procedencia  
 Urbano  
 Rural  
 Marginal
11. Fuma  
 No fuma  
 Menos de 5 cigarrillos al día  
 Entre 6 y 15 cigarrillos al día  
 Mas de 16 cigarrillos al día  
 Fumaba, pero hace más de un mes que no lo hago.
12. Ha sufrido “resfriado común”, diarreas o alguna infección de la piel en los últimos 15 días  
 Sí; especifique .....  
 No
13. Peso  (Kg)
14. Talla  (cm)

Con el fin de monitorizar la evolución de su enfermedad, se solicita a Ud. brindar su número telefónico (de preferencia móvil). Se le llamará el momento del día que Ud. mejor convenga o puede dejar encargado a alguna persona de su confianza.

- Número telefónico (móvil o fijo): .....
- Momento en que se le puede llamar (hora): .....
- Nombre de la persona encargada a quién se le puede consultar por su salud:  
 .....

## **Anexo 5**



## ESCALA DE HAMILTON

1. Ánimo deprimido (tristeza, desesperanza, impotencia, inutilidad)

0. Ausente

1. La sensación está presente pero sólo se manifiesta al preguntársele.
2. La sensación está presente y se manifiesta verbalmente en forma espontánea.
3. La sensación se manifiesta en forma no verbal, por ejemplo a través de la expresión facial, postura, voz y tendencia al llanto.
4. El paciente reporta estas sensaciones virtualmente sólo en su comunicación espontánea, verbalmente y no verbal.

2. Sentimiento de culpa

0. Ausentes

1. Auto-reproche, siente que ha causado el fracaso de los demás.
2. Ideas de culpa o rumiación respecto a errores pasados o actos pecaminosos.
3. La presente enfermedad es un castigo. Delusiones de culpa.
4. Escucha voces acusatorias o que la denuncian y/o experiencias alucinatorias visuales amenazantes.

3. Suicidio

0. Ausentes

1. Siente que la vida no vale nada.
2. Deseos de estar muerto o cualquier pensamiento de posible muerte de sí mismo.
3. Gesto o ideas suicidas.
4. Intentos suicidas (cualquier intento serio debe ser valorado como 4)

4. Insomnio de conciliación
0. No hay dificultad para conciliar el sueño.
  1. Quejas de dificultad ocasional en conciliar el sueño. Por ejemplo más de ½ hora.
  2. Quejas de que las noches tiene dificultad para conciliar el sueño.
5. Insomnio de medio sueño
0. No hay dificultad.
  1. El paciente se queja de haberse desvelado o estar alterado durante la noche.
  2. Se despierta durante la noche levantarse de la cama salvo para evacuar
6. Insomnio Tardío
0. No hay dificultad
  1. Se despierta en horas muy tempranas de la mañana pero nuevamente se duerme.
  2. Es incapaz de volver a dormirse nuevamente si se levanta de la cama.
7. Trabajo y actividades
0. No hay dificultad
  1. Pensamientos y sensaciones de incapacidad, fatiga o debilidad relacionada con las actividades, el trabajo o las distracciones.
  2. Pérdida de interés en las actividades, distracciones o trabajo – tanto si ésta es reportada directamente por el paciente o indirectamente - por descuidos, indecisión o vacilación (siente que tiene que empujarse a sí mismo para trabajar o hacer actividades).
  3. Disminución en el tiempo presente dedicado a actividades o disminución en la productividad. En el hospital se valorará 3 si el paciente no emplea por lo menos 3 horas al día en actividades (trabajo hospitalario o

entrenamiento) excluyendo actividades domésticas (desaliño personal)

4. Suspende el trabajo debido a la enfermedad actual. En el hospital se valorará 4 si el paciente no participa en actividades excluyendo las domésticas.

- Si el paciente realiza de forma deficiente sus actividades domésticas (aliño personal) sin asistencia.
- Si el paciente, al realizar sin asistencia sus actividades de aliño personal lo hace deficientemente.

8. Retardo: (lentitud en el pensamiento y el habla, disminución en la capacidad de concentración, actividad motora disminuida)

0. Habla y pensamientos normales.

1. Discreto retardo durante la entrevista
2. Retardo obvio durante la entrevista
3. Entrevista dificultosa
4. Estupor completo

9. Agitación

0. Ninguna

1. Juega con las manos: cabello, etc
2. Se frota las manos, se muerde las uñas, se jala el cabello, se muerde los labios.

10. Ansiedad psíquica

0. No hay dificultad

1. Tensión subjetiva e irritabilidad
2. Se preocupa por asuntos menores.
3. Aparente actitud aprehensiva en el rostro o en el habla.
4. Temores expresados son preguntárselo

11. Ansiedad somática

0. Ausente
1. Mediano
2. Moderado
3. Severo
4. Incapacitante

Concomitantes fisiológicas de ansiedad:

- Gastrointestinales: Sequedad de boca, gases, indigestión, diarrea, retortijones, eructos
- Cardiovasculares: Palpitaciones, cefaleas.
- Respiratorios: Hiperventilación , suspiros
- Frecuencia urinaria
- Sudoración

12. Síntomas somáticos generales

0. Ninguno
1. Pérdida del apetito pero el sujeto se alimenta sin deseos. Sensación de pesadez en el abdomen
2. Dificultad para alimentarse sin ver la urgencia del mismo. Se requiere de laxantes o medicación para el intestino o medicación para los síntomas gastrointestinales.

13. Síntomas somáticos generales

0. Ninguno
1. Pesadez en los miembros, espalda o cabeza; dolores de espalda, cefalea; dolores musculares o pérdida de energía y fatiga.
2. Cualquier síntoma claro se evalúa como 2.

14. Síntomas generales

0. Ausente
1. Moderado
2. Severo

Síntomas tales como:

- Pérdida de libido
  - Alteraciones menstruales
- No determinado

15. Hipocondría

0. No está presente
1. Preocupación por el propio cuerpo
2. Preocupación por la salud
3. Quejas constantes, búsqueda de ayuda, etc.
4. Delusiones hipocondríacas

16. Pérdida de peso

A. Cuando se evalúa por la historia

0. No hay pérdida de peso
1. Probable pérdida de peso asociada a la enfermedad actual.
2. Definitiva pérdida de peso (de acuerdo con el paciente).

B. En evaluaciones semanales por el psiquiatra de la sala, cuando los cambios de peso actuales son ponderados:

0. Menos de 1/2 Kg. de peso perdido en una semana.
1. Más de 1/2 Kg. de peso perdido en una semana.
2. Más de 1 Kg. de peso perdido en una semana.

17. Introspección

0. Reconocerse estar deprimido o enfermo.
1. Reconocerse enfermedad pero atribuirlo a causas tales como: mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.
2. Negarse estar enfermo del todo.

18. Variación diurna                      AM                      PM

- 0. Ausente
- 1. Leve
- 2. Severa

Anote si los síntomas son peores en la mañana, o en la tarde y evalúe la severidad de la variación.

19. Despersonalización y  
Desrealización

- 0. Ausente
- 1. Leve
- 2. Moderada
- 3. Severa
- 4. Incapacitante

Tales como: sensaciones de irrealidad o nihilismo.

20. Síntomas paranoides

- 0. Ninguno
- 1. Susplicacia
- 2.
- 3. Idea de referencia
- 4. Delusiones de referencia y persecución

21. Síntomas obsesivos y compulsivos

- 0. Ausentes
- 1. Leves
- 2. Severos

22. Impotencia  
(incapacidad)

0. No está presente
1. Sensaciones subjetivas que afloran sólo al interrogatorio.
2. El paciente manifiesta sus sensaciones de impotencia.
3. Requiere con urgencia, guía y seguridad para poder hacer sus actividades domésticas o su higiene personal.
4. Requiere asistencia física para vestirse comer; arreglo de su cama o higiene personal.

23. Desesperanza

0. No está presente
1. Dudas intermitentes de “pensar que va a fracasar” pero no está seguro.
2. Sensaciones consistentes de desesperanza, pero acepta la reafirmación.
3. Expresa sentimientos de desaliento, fracaso, pesimismo acerca del futuro que no pueden ser refutados.
4. Persevera espontánea e inapropiadamente en afirmaciones tales como “nunca voy a sanarme” o sus equivalentes.

24. Inutilidad

- Rangos desde una leve pérdida de la autoestima, sentimientos de inferioridad, auto desprecio por nociones delusivas de inutilidad.
0. No está presente.
  1. Indica sentimientos de inutilidad (pérdida de la autoestima) al preguntársele solamente.
  2. Indica espontáneamente sentimientos de inutilidad (pérdida de la autoestima).
  3. Difiere de 2 por el grado: el paciente voluntariamente dice que “no es bueno”, es inferior, etc.
  4. Nociones delusivas de inutilidad; por ej. “soy un montón de basura”, “soy una basura” o sus equivalentes.

## Anexo 6

### ENCUESTA TELEFÓNICA

