



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
"ZARAGOZA"**



QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

T E S I S

Para obtener título de: Químico Farmacéutico Biólogo

NOMBRE DE LA ALUMNA: Ixel Venecia González Herrera

NÚMERO DE CUENTA: 403014844

AÑO DE TÉRMINO DE LA CARRERA: 2007

ORIENTACIÓN: Bioquímica Clínica

TÍTULO DEL PROYECTO:

**Relación de los marcadores de estrés oxidativo con la
depresión en adultos mayores en el área rural vs. urbana.**

Área específica del proyecto: Bioquímica Clínica y Biología del Envejecimiento.

Nombre de director: Dra. Martha A. Sánchez Rodríguez

Nombre de asesor: Dr. Víctor Manuel Mendoza Núñez

Lugar donde se desarrolla el trabajo experimental: Unidad de Investigación en Gerontología.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradezco de corazón todo el apoyo y la comprensión
brindada durante este proceso en mi vida a mi hija,
mi madre, mi padre, mi amor y hermanos.

ÍNDICE

	Página
I. Introducción	1
II. Abreviaturas	2
III. Introducción	3
IV. Marco teórico	3
IV.1 Envejecimiento	5
IV.2 Teorías de radicales libres	6
IV.3 Estrés oxidativo	10
IV.4 Factores pro-oxidantes del estilo de vida	15
IV.5 Estrés oxidativo, envejecimiento y depresión	17
V. Problema	24
VI. Hipótesis	25
VII. Objetivos	26
VII.1 Objetivos generales	26
VII.2 Objetivos particulares	26
VIII. Actividades	27
IX. Materiales y métodos	27
IX.1 Diseño experimental	27
IX.2 Criterios de inclusión	27
IX.3 Criterios de exclusión	27
IX.4 Variables	28
IX.5 Material	29
IX.6 Descripción general del estudio	30
IX.7 Técnicas	31
IX.7.1 Lipoperoxidación (método de ácido tiobarbitúrico [TBARS] modificado)	31
IX.7.2 Glutatión Peroxidasa (Método cinético UV)	33
IX.7.3 Superóxido dismutasa (Método cinético colorimétrico)	34
IX.7.4 Capacidad sérica antioxidante total (Método colorimétrico reacción con ABTS)	36
IX.7.5 Daño al ADN (Electroforesis unicelular alcalina [ensayo cometa])	37
X. Diseño estadístico	39
XI. Resultados	40
XII. Discusión	48
XIII. Conclusiones	52
XIV. Perspectivas	53
XV. Referencias	54
XVI. Anexos	62

I. RESUMEN

Antecedentes: Diversos estudios han relacionado el estrés oxidativo con la depresión; asimismo, la exposición de factores pro-oxidantes propios del urbanismo y el envejecimiento generan alteraciones bioquímicas en el metabolismo de daño oxidativo y por lo tanto un deterioro celular, sin embargo dichos estudios se encuentran en fase incipiente, es por esto que establecer si existe una relación entre el daño oxidativo y la depresión, y cómo se afecta esta relación por la presencia de otros factores pro-oxidantes sería de utilidad para el seguimiento en los adultos mayores con esta alteración, con la posibilidad de disminuir el efecto oxidativo con alguna terapia antioxidante.

Objetivo: Determinar la relación de los diferentes marcadores de estrés oxidativo y la depresión no patológica en adultos mayores con residencia en área rural y urbana.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, transversal y comparativo en 76 sujetos (≥ 60 años), 40 del área rural y 36 del área urbana, de los cuales 44 cursaban con depresión evaluados con la prueba de Yesavage. A todos los sujetos se les midieron los marcadores de estrés oxidativo: niveles séricos de lipoperóxidos (LPO), actividad de las enzimas superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx), capacidad antioxidante total sérica (AOx) y daño oxidativo al ADN medido a través de electroforesis unicelular alcalina. También se tomaron en cuenta otros posibles factores pro-oxidantes del estilo de vida. Se calcularon medidas descriptivas y análisis multivariado cualitativo y cuantitativo.

Resultados: Se encontró un promedio mayor de migración de ADN (daño oxidativo al ADN) en la población deprimida del área urbana en comparación del área rural ($p < 0.05$). Para las enzimas antioxidantes, SOD y GPx, el promedio es significativamente mayor ($p < 0.05$) en el área rural con respecto a la población del área urbana. En el análisis multivariado cualitativo, para la determinación de los factores de riesgo para depresión, se encontró que tener daño oxidativo al ADN es factor de riesgo en ambas poblaciones: RM=9.04, IC_{95%}: 1.76-76.0, $p=0.043$ en la rural y RM=16.24, IC_{95%}: 1.62-162.5, $p=0.018$, en la urbana; asimismo el ser sedentario se presentó como factor de riesgo en la población rural (RM=11.3, IC_{95%}: 1.72-74.0, $p=0.011$). En el análisis multivariado cuantitativo se encontró una asociación positiva en ambas áreas entre la migración de ADN, y la puntuación de la prueba de Yesavage, y una asociación negativa en antioxidantes totales y el promedio de horas de sueño por día en la población con residencia en el área urbana.

Conclusiones: Se encontró relación entre algunos de los marcadores de estrés oxidativo y la depresión.

II. ABREVIATURAS

EOx	Estrés Oxidativo
AM	Adultos Mayores
LPO	Lipoperóxidos
SOD	Superóxido Dismutasa
GPx	Glutación Peroxidasa
SOD/GPx	Relación SOD/GPx
AOx	Capacidad Antioxidante Total
ANOVA	Análisis de Varianza
RM	Razón de Momios
IC	Intervalo de Confianza
RL	Radicales Libres
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
UV	Ultra Violeta
ERO's	Especies Reactivas de Oxígeno
IMC	Índice de Masa Corporal
TAS	Tensión Arterial Sistólica
TAD	Tensión Arterial Diastólica
EDTA	Ácido Etilendiamintetracético
MDA	Malonildialdehído
TBA	Acido Tiobarbitúrico
HDL	Lipoproteínas de Alta Densidad

III. INTRODUCCIÓN

Denham Harman en 1956, postuló que el envejecimiento es el resultado de los efectos perjudiciales fortuitos causados a tejidos por reacciones de radicales libres (RL), estas reacciones pueden estar implicadas en la producción de los cambios del envejecimiento, asociados con el medio ambiente, enfermedad y con su proceso intrínseco; por tal motivo, en la actualidad el incremento de RL se vincula con una larga lista de enfermedades crónico-degenerativas y trastornos psicogeríátricos, de estos últimos recientemente se ha propuesto que, la depresión podría estar involucrada con dicha alteración bioquímica, esta relación puede estar dada mediante la auto-oxidación de las catecolaminas las cuales están involucradas en el estado depresivo, siendo esta una fuente endógena de especies reactivas de oxígeno (EROs), sugiriéndose así que el metabolismo de estas, en combinación con el incremento de las condiciones pro-oxidantes, puede estar involucrado en la generación progresiva radicales libres, que aunado al proceso de envejecimiento puede contribuir al desarrollo del estrés oxidativo (EOx).

Del mismo modo, el estilo de vida y los factores ambientales pro-oxidantes, constituyen elementos que favorecen el estrés oxidativo, cuyo mecanismo fisiopatológico es causa de los padecimientos crónico-degenerativos de alta prevalencia e incidencia durante el envejecimiento, por lo que resulta de particular interés conocer la variables ambientales y psicosociales que influyen en el estrés oxidativo y la depresión, con el fin de prevenir los factores de riesgo o protección de la fragilidad de padecimientos crónico-degenerativos y trastornos psicogeríátricos.

Por ello en este trabajo se evaluó la posible relación entre la alteración de los marcadores de estrés oxidativo y la depresión en una población de adultos mayores en área rural y urbana, para posteriormente, proponer programas de intervención antioxidante con el fin de evitar el daño oxidativo y así mejorar la calidad de vida del adulto mayor.

IV. MARCO TEÓRICO

El envejecimiento siempre ha provocado un gran interés y ha dado lugar a numerosas conjeturas sobre sus causas y los factores que fijan un límite de duración de vida.¹

Para poder explicar el proceso de envejecimiento, diversos investigadores han planteado una serie de teorías siendo una de las más aceptadas la de los radicales libres (RL), cuyo planteamiento ha provocado un creciente interés desde 1956 cuando fue propuesta por Harman.¹ Hoy en día se ha demostrado un vínculo etiológico y fisiopatológico del estrés oxidativo (EOx) con más de 100 enfermedades crónico-degenerativas.²⁻⁵

Sin embargo con el aumento de los adultos mayores en el mundo se espera una mayor incidencia de múltiples enfermedades crónicas, entre las que se incluye la depresión. Es probable que ésta constituya la principal causa de sufrimiento y mala calidad de vida durante la vejez,² ya que el ánimo depresivo no forma parte del envejecimiento normal y su presencia suele subestimarse.⁶⁻¹⁰

Por otro lado, uno de los problemas principales en las zonas urbanas es, la contaminación ambiental que se origina cuando se produce un desequilibrio ambiental por el desbalance de materia o energía, por lo que los contaminantes del aire pueden ejercer efectos tóxicos en el sistema cardiovascular y respiratorio, ya que el ozono (O₃), dióxido de nitrógeno (NO₂) y material particulado comparten la propiedad de ser potentes oxidantes, cada uno directamente a través de reacciones en los lípidos, proteínas y ADN, o indirectamente por la activación de vías intracelulares oxidantes.¹¹

Tomando en cuenta lo antes mencionado se presentará la información teórica con el fin de fundamentar la investigación a desarrollada.

IV.1 Envejecimiento

El envejecimiento es un proceso multifactorial que involucra mecanismos biológicos, psicológicos y sociales, de ahí que su presentación y evolución sea individualizada. En este sentido los humanos envejecen de manera distinta y la edad cronológica no siempre es representativa de la edad biológica.¹²

Harman en 1981 definió el envejecimiento como la acumulación de déficits biológicos como consecuencia de la edad avanzada que proporciona una mayor susceptibilidad a la enfermedad y a la muerte.¹⁻⁶

En la Unidad de Investigación en Gerontología de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM entendemos el envejecimiento como un proceso gradual y adaptativo, caracterizado por una disminución relativa de la respuesta homeostática, debida a las modificaciones morfológicas, fisiológicas, bioquímicas y psicológicas, producidas por cambios inherentes de la edad y al desgaste acumulado ante los retos que enfrenta el organismo a lo largo de la historia del individuo en un ambiente determinado.¹

Esta definición se apoya del enfoque teórico de la alostasis o procesos de adaptación ante retos y desafíos estresantes con fin de mantener la homeostasis, sin embargo el mecanismo de respuesta adaptativa denominado alostasis representa un costo biológico, por lo que cuando ocurre en forma repetida, propicia una carga alostática (Allostatic load) haciendo menos eficiente el proceso y favoreciendo la aparición de padecimientos infecciosos y crónico degenerativos.¹³⁻¹⁶

Como consecuencia, se puede inferir que el tiempo máximo de vida de un organismo es la suma de los cambios deletéreos y el mantenimiento de los mecanismos de reparación en respuesta a ese daño.¹⁻²

Cabe señalar la importancia del estudio de adultos mayores en la actualidad, ya que existe un incremento de la población de adultos mayores con respecto a la proporción de jóvenes, observándose así una transición demográfica. En México se cursa actualmente por una fase avanzada de transición demográfica ya que la tasa de mortalidad y natalidad son bajas y están muy próximas a que el crecimiento sea casi nulo; se proyecta que la población total para el año 2050 se incrementará a 130 millones, estimando que uno de cada cuatro habitantes será adulto mayor.¹

IV.2 Teorías de radicales libres:

Puesto que el envejecimiento tiene lugar a todos los niveles de organización biológica, no puede sorprender que hayan propuesto un gran número de teorías gerontológicas para explicar las alteraciones que ocurren a diversos niveles, entre las cuales se puede resaltar las siguientes: a) mutación somática y reparación al ADN, b) error catastrófico, c) modificación (alteración) de proteínas, d) identificación y expresión de genes de longevidad, e) neuroendócrina, f) inmunológica, g) senescencia celular, h) apoptosis, e i) radicales libres (RL).^{6-10, 17} Sin embargo una de las más aceptadas es la **teoría de los radicales libres (RL)** la cual fue propuesta por Denham Harman en 1956, en la que se postuló: Que el envejecimiento resulta de los efectos perjudiciales fortuitos causados a tejidos por reacciones de radicales libres. Estas reacciones pueden estar implicadas en la producción de los cambios del envejecimiento, asociados con el medio ambiente, enfermedad y con su proceso intrínseco.¹⁸⁻²¹

De lo cual se define a un radical libre a la especie química que posee en el último orbital un electrón no apareado, por lo que es capaz de extraer un electrón de las moléculas vecinas para completarlo, convirtiéndose en componente altamente reactivo y oxidante. Los RL producidos durante la respiración aerobia causan daño oxidativo que se acumula, y resulta en una pérdida gradual de los mecanismos homeostáticos, en una interferencia de patrones de expresión génica y pérdida de la capacidad funcional de la célula, lo que conduce al envejecimiento y a la muerte.²²⁻²⁴

Las evidencias que apoyan la teoría de los radicales libres, para explicar el envejecimiento son:

- La longevidad de las especies se correlaciona a la tasa metabólica y a la actividad protectora de los antioxidantes.
- El aumento de las enzimas antioxidantes en animales de experimentación, incrementa la longevidad.
- Los niveles de daño oxidativo aumenta con la edad.
- La reducción de la ingesta calórica disminuye la producción de radicales libres.²⁵

Los radicales libres son en general, extremadamente inestables y fugaces, y su vida media puede ser incluso muy inferior a una milésima de segundo.

Por consiguiente, la mayoría de los radicales libres constituyen materia efímera e intangible, imposible de aislar, almacenar y manejar, sin embargo es posible medir el daño que causan.

Los radicales libres se forman de diversas maneras:

- Cuando una molécula A, de número par de electrones (cargas eléctricas negativas elementales) pierde o gana uno de ellos, se forma necesariamente un radical:



- Y cuando una molécula (C-D), formada por los fragmentos C y D, sufre rotura (homólisis):



Si una molécula pierde uno o más electrones sufre una oxidación, mientras que si los gana se trata de una reducción (antioxidación). El conjunto de éstos se denomina proceso redox (reducción-oxidación). Así pues, una oxidación no implica necesariamente la acción química del oxígeno; es simplemente una generalización del término.

Su carácter radicalario está asociado a un número de valencia química anómala: carbono trivalente ($> C^\bullet-$), nitrógeno divalente ($> N^\bullet$), oxígeno monovalente ($-O^\bullet$), etc.²⁶

En diversos procesos del metabolismo en el ser vivo hay formación de radicales libres, siendo la respiración aerobia el principal generador. Los radicales libres producidos durante la respiración aerobia causan daño oxidativo que se acumula, y resulta en una pérdida gradual de los mecanismos homeostáticos, en una interferencia de patrones de expresión génica y pérdida de la capacidad funcional de la célula, lo que conduce al envejecimiento y a la muerte. Al momento de la propuesta de Harman se conocía relativamente poco sobre los sitios celulares de generación de los radicales libres y sus subsecuentes reacciones moleculares. Teniendo en cuenta los avances que se han producido en este campo, la hipótesis original de los radicales libres en el envejecimiento se ha ido modificando en respuesta a este progreso. De acuerdo con dicha teoría, existe interrelación entre la generación de oxidantes, la protección antioxidante y la reparación del daño oxidativo (los dos últimos pueden ser inducidos en respuesta al daño), por lo que ahora se habla no sólo de radicales libres, sino de especies reactivas de oxígeno (ERO's); asimismo, se plantea que la expectativa de vida puede ser aumentada al disminuir el

grado de los fenómenos oxidantes. Esto se lograría con la mejoría de los hábitos higiénico-dietéticos y con el aumento de las defensas antioxidantes.²⁷⁻²⁸

Asimismo al considerar que la mitocondria es la fuente generadora de especies reactivas del oxígeno (ERO's) más importante.²⁹ El incremento en la formación del ión superóxido (O₂)⁻ y peróxido de hidrógeno (H₂O₂) se justifica con el hallazgo de que en el envejecimiento se modifican las condiciones del flujo de electrones en la cadena de transporte de estos.⁵

Los investigadores postulan que las ERO's generadas pueden producir daño tanto a la membrana interna de la mitocondria como a los componentes de la cadena de transporte de electrones, o al ADN mitocondrial, lo que incrementa más la producción de ERO's y consecuentemente más daño a la mitocondria e incremento del estrés oxidativo por aumento de la producción de oxidantes.

El genoma mitocondrial es muy susceptible al ataque por radicales libres producido en la propia mitocondria. Esto trae cambios con el tiempo comprometiendo la formación de ATP y la síntesis de proteínas. En los últimos años se ha continuado la investigación en el daño que se produce en la mitocondria por los radicales libres, así como el funcionamiento de los procesos que se desarrollan en este organelo. Existen múltiples evidencias que corroboran la importancia de la disfunción mitocondrial en la patogénesis de la destrucción celular que causa envejecimiento, y es el estrés oxidativo el principal inductor de esas alteraciones.³⁰ Por otro lado numerosos estudios se han realizado para determinar si las defensas antioxidantes declinan con la edad; ³¹entre ellos, el análisis de los principales componentes de éstas la actividad o expresión de las enzimas superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx), glutatión reductasa (GR), glutatión-S-transferasa (GST) y la concentración de compuestos de bajo peso molecular con propiedades antioxidantes.³²

La célula tiende a generar oxidantes y antioxidantes en una forma interdependiente. Mientras que los oxidantes estimulan la producción endógena de antioxidantes; la administración de antioxidantes suprime varios componentes de las defensas endógenas. Estos hallazgos sugieren que el estado oxidativo de la célula es mantenido por mecanismos de retroalimentación.

Las consecuencias de los radicales libres con diferentes materiales celulares pueden ser muy variadas. Los objetivos celulares frecuentemente atacados son: el ADN, los lípidos membranales, así como proteínas y carbohidratos. A nivel de organelos, se ha observado que las mitocondrias son sumamente sensibles a la expresión oxidativa, lo que se refleja en cantidades elevadas de oxidación en lípidos y proteínas, y en mutaciones del ADN mitocondrial.

- Daño al ADN: El daño provocado por los radicales libres puede generar mutaciones somáticas, que llevarían a la síntesis de proteínas defectuosas, y posiblemente a la generación de transformaciones malignas.
- Daño a lípidos membranales: La oxidación a lípidos membranales provoca alteraciones en la permeabilidad, o la pérdida de la integridad de cada membrana plasmática y la organelos celulares. Respecto a la permeabilidad se afecta tanto el transporte pasivo como el activo al alterarse las interrelaciones de fluidez de los lípidos que forman las membranas biológicas.
- Daño a proteínas y carbohidratos: En estos los radicales libres pueden inducir fragmentación con la pérdida de la función de estas moléculas.

La hipótesis del estrés oxidativo en el envejecimiento reconcilia y conceptualiza la información existente sobre este tema e intenta responder las interrogantes que se generan a partir de la teoría de los radicales libres.

IV.3 Estrés oxidativo:

La hipótesis de los radicales libres subyace actualmente en el estrés oxidativo, y para explicar el envejecimiento refiere que el completamiento del programa genético que gobierna la secuencia y duración de varias fases ontogenéticas, está ligado al gasto de una suma definida de energía. El nivel de estrés oxidativo depende de la velocidad de generación de oxidantes y de los niveles de defensa antioxidante, los cuales están genéticamente controlados por lo que:

Se define como estrés oxidativo (EOx) al “desequilibrio bioquímico propiciado por la producción excesiva de moléculas o especies reactivas (ER) y radicales libres (RL) que provocan daño oxidativo a las biomoléculas y que no puede ser contrarrestado por los sistemas antioxidantes”. La mayoría de los RL son capaces de extraer un electrón de las moléculas vecinas para completar su orbital convirtiéndose en componentes altamente oxidantes.³³⁻³⁵

El oxígeno (O_2) contenido en el aire normalmente respiramos es fundamental para la vida, sin embargo, muchas reacciones en las que participa el O_2 genera especies reactivas (ERO), de ahí que el oxígeno es una sustancia potencialmente tóxica, y aunque es necesario para el metabolismo de los organismos aerobios, puede ser dañino a largo plazo.

La reducción tetravalente del oxígeno en la mitocondria para producir agua mediante la cadena de transporte de electrones es relativamente segura; no obstante, la reducción univalente del oxígeno genera intermediarios reactivos en una serie de reacciones de reducción que involucra cuatro electrones, generando tres compuestos denominados especies reactivas de oxígeno (EROs): anión superóxido ($O_2^{\bullet -}$), peróxidos de hidrogeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH^{\bullet}).³³⁻³⁵

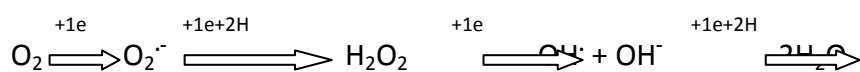


Figura 1.- Cuatro pasos de la reducción del oxígeno molecular a agua con la generación de tres especies reactivas de oxígeno (EROs). Tomada de Sánchez 2003¹

Estas especies reactivas derivadas de la reducción del oxígeno representa la mayor fuente de daño oxidativo a las biomoléculas, dado que poseen diversos niveles de reactividad.

Al respecto se sabe que algunas especies se ven frecuentemente involucradas con determinado tipo de biomoléculas dado que representan formas idóneas.³⁶

Las principales características de los EROs son:

- Superóxido ($O_2^{\cdot-}$) Altamente reactivo en medio hidrofóbico, pero no pueden atravesar libremente las membranas biológicas, en presencia de la enzima SOD, ya que es transformado en peróxido de hidrógeno, es un importante reductor de iones metálicos de transición y regula la actividad del oxido nítrico.
- Peróxido de hidrógeno (H_2O_2) No es un radical, es un agente oxidante muy reactivo, en los fagosomas en presencia de iones metálicos y la enzima mieloperoxidasa genera rápidamente el RL hidroxilo.
- Hidroxilo (OH^{\cdot}) Es considerado el más reactivo ya que frecuentemente se encuentra relacionado con el daño oxidativo al ADN, lípidos y proteínas. Se forma de la reducción del peróxido de hidrógeno por medio de la reacción de Fenton.
- Oxígeno simple ($^{1/2}O_2$) Se forma como producto de la reacción de glutatión reducido y el radical superóxido y durante la lipoperoxidación.³⁶

Por otro lado es importante señalar que los radicales de oxígeno, no son los únicos radicales pero se consideran los principales porque son los que inician la producción de otros, entre ellos los radicales con centro de carbono (R^{\cdot}) que pueden ser lípidos, aminoácidos, carbohidratos o proteínas.³⁷⁻³⁹

Los lípidos se encuentran entre las biomoléculas más susceptibles al ataque por RL puesto que se encuentran conformado la membrana celular en forma de ácidos grasos poliinsaturados fácilmente oxidables durante la lipoperoxidación. Esta oxidación involucra principalmente al radical hidroxilo, el cual inicia la abstracción de un átomo de hidrógeno de la cadena de ácido graso poliinsaturado (ácido araquidónico) formando un radical de ácido graso (L^{\cdot}) este suele sufrir un arreglo molecular dando origen a un dieno conjugado que al reaccionar con el oxígeno forma el radical graso peroxil (LOO^{\cdot}) capaz de extraer el otro átomo de hidrógeno de otro ácido graso iniciando una reacción en cadena que produce una mayor cantidad de RL causando un gran daño a las membranas celulares.³⁸⁻³⁹

Las proteínas aunque en menor medida también son susceptibles al ataque por RL, cuando éstas, son oxidadas sufren procesos de fragmentación, agregación, desnaturalización y entrecruzamiento de proteínas provocado por una distorsión en la estructura secundaria y terciaria, haciéndolas más susceptibles a la proteólisis y la pérdida de funcionalidad. Una de las reacciones más frecuentes donde se pierde la funcionalidad de las proteínas es el entrecruzamiento con la glucosa.

El material genético ADN no está exento del ataque de los radicales libres ya que en la mitocondria alrededor del 2 a 3% del oxígeno consumido por la célula es transformado en iones superóxido y peróxido de hidrógeno lo que se traducen en 10,000 golpes oxidativos al ADN por día³⁹⁻⁴¹ producidos por OH^\bullet es decir, de cada 10 moléculas de oxígeno que entran a la célula /día es posible que una en 200 dañen al ADN. Las EROs pueden causar entrecruzamiento de proteínas-ADN, intercambio de cromátides hermanas, daño a la estructura de desoxirribosa-fosfato y oxidación a las cuatro bases nitrogenadas.¹⁻² En este sentido las modificaciones en las bases causadas por oxidación producen mutaciones, mientras que la oxidación de la desoxirribosa puede inducir liberación de bases y rompimiento en cadena sencilla de las hebras de ADN.^{1,3,16}

Para prevenir la formación de moléculas oxidantes y reparar el daño oxidativo a los tejidos y moléculas, todos los organismos aeróbios poseen un complejo de defensas antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos.⁴⁵⁻⁵²

Los sistemas antioxidantes son sustancias presentes a bajas concentraciones comparadas con los sustratos oxidables, que retardan o previenen significativamente la oxidación.⁴⁻⁵

Estos pueden ser primarios que previenen la formación de radicales libres (SOD, albúmina, GPx, proteínas atrapadoras de metales, catalasa; secundarios, los cuales capturan a los radicales libres (bilirrubina, vitaminas E y C, melatonina, β -carotenos, y ac. úrico); terciarios los cuales reparan biomoléculas (enzimas reparadoras).¹

- Superóxido dismutasa (SOD) que transforma el oxígeno en peróxido de hidrógeno.
- Glutatión peroxidasa (GPX) que convierte el peróxido de hidrógeno y los peróxidos lipídicos en moléculas inofensivas antes de que puedan formar radicales libres.
- Proteínas de unión a metales (GR) que frenan la disponibilidad del hierro (Fe), necesario para la formación del radical hidroxilo.

En el segundo grupo de antioxidantes, los secundarios no enzimáticos hay 2 subgrupos:

- Antioxidantes hidrofílicos: entre los que se encuentran la vitamina C, (ascorbato), ácido úrico, bilirrubina y albúmina.
- Antioxidantes lipofílicos: entre los que se encuentran la vitamina E (alfa-tocoferol), carotenoides y las ubiquinonas.⁵³



Figura 2.- Clasificación de los sistemas antioxidantes, tomado de Envejecimiento Enfermedades Crónicas y Antioxidantes, 2003.

Asimismo, existen diversos marcadores, para la evaluación del estrés oxidativo, como lo son:

- La lipoperoxidación lipídica, que es un proceso inducido por RL más extensamente investigado. Los lipoperóxidos son compuestos inestables que tienden a degradarse rápidamente en una variedad de productos.⁵⁴
- Capacidad antioxidante total (AOx), que considera la acción acumulativa de todos los antioxidantes presentes en el plasma y los fluidos corporales, siendo un parámetro integrado.
- Otros marcadores biológicos utilizados son el seguimiento de la actividad de las enzimas antioxidantes SOD, GPx. Para SOD se emplea con mayor frecuencia un método indirecto, en este método se genera $O_2^{\bullet -}$ con la enzima xantina oxidasa, a partir del sustrato xantina y la SOD compiten con un colorante indicador por el $O_2^{\bullet -}$. Por otro lado la GPx puede ser valorada, ya sea midiendo la liberación de glutatión o por la acción de la enzima en un hidroperóxido orgánico en presencia de H_2O_2 .⁵³
- Daño oxidativo al ADN, puede ser evaluado a través de marcadores biológicos como la electroforesis unicelular alcalina (ensayo cometa), cuya técnica es altamente sensible para detectar daño de hebra sencilla y doble, la 8-hidroxi guanina (8OHG) excretada por orina.⁵⁵

IV.4 Factores pro-oxidantes del estilo de vida

Como ya se había mencionado los factores pro-oxidantes son aquellos que contribuyen a generar mayor cantidad de radicales libres, como lo son:

Tabaquismo:

El tabaquismo es un gran generador de estrés oxidativo (EOx), se estima que cada fumada de cigarro genera alrededor de 100 billones de RL en su fase de alquitrán y 1000 billones de RL en su fase gaseosa, por lo que se le señala al tabaquismo como uno de los principales factores de riesgo del EOx y de los padecimientos asociados con dicha alteración bioquímica, tales como el cáncer, padecimientos cardiovasculares y pulmonares, para los cuales se ha propuesto administración de terapia antioxidante.⁵⁵⁻⁵⁸

Alcoholismo:

Respecto a los mecanismos fisiopatológicos del alcohol, se ha demostrado que la ingesta aguda así como la crónica de bebidas alcohólicas incrementan la producción de EROs, propiciando lipoperoxidación, oxidación de lipoproteínas y del ADN, afectando la estructura y funcionamiento de las células, tejidos, órganos y sistemas; también se ha observado que la administración de antioxidantes previene o disminuye las acciones tóxicas del alcohol.⁵⁹

Contaminación Ambiental (urbanismo):

Las partículas suspendidas y el ozono son los contaminantes ambientales más importantes que se presentan en la ciudad de México y en otras ciudades de América latina, cuyas repercusiones en la morbilidad y mortalidad han sido demostradas en diversos estudios, ya que el ozono es un agente protector contra los rayos ultravioleta provenientes de la luz solar, presentan una importante fuente ambiental generadora de estrés oxidativo en el humano, de ahí que se ha ensayado el uso de antioxidantes vitamínicos para sujetos expuestos a la contaminación ambiental para prevenir problemas respiratorios.⁵⁹⁻⁶⁰

Tomando en cuenta lo antes mencionado se han enfocado estudios a determinar el impacto de la contaminación en los adultos mayores, el efecto de los contaminantes y la causa específica de problemas pulmonares y cardiovasculares, ya que uno de los problemas principales en las grandes urbes es la contaminación ambiental por la presencia en exceso de materia o energía. La exposición a varios contaminantes tales como ozono (O₃), NO₂ y partículas en suspensión incrementan el riesgo de tener un desequilibrio antioxidante (llevando como consecuencia al EOx y daño oxidativo al ADN) ya que estos contaminantes comparten la propiedad de ser potentes oxidantes.³⁴

Retomando lo antes mencionado cabe señalar que el urbanismo y desequilibrio bioquímico pueden llevar a una serie de cambios en los diferentes órganos y sistemas favoreciendo así a la enfermedad.

Horas de sueño:

La melatonina es una hormona producida por la glándula pineal, en la oscuridad de la noche, cuya función principal es la inducción del sueño, la cual en algunos estudios se ha descrito que tiene una actividad antioxidante importante. La melatonina parece funcionar como intermediario entre el individuo y el ambiente a nivel de neuroendocrino controlando la hipersecreción de glucocorticoides provocada por la inflamación o estrés; a su vez, proporciona a la célula NADPH_2 para generar GSSG a partir de GSH por acción de glutatión reductasa (GR) y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH) del ciclo de las pentosas, reduciendo la habilidad de la conversión de H_2O_2 a $\text{OH}\cdot$.^{1,59-62}

Por otro lado el sueño es un estado fisiológico activo en el que se llevan a cabo funciones encaminadas a la recuperación y reparación de las células, tejidos, organelos y sistemas, de ahí que se ha señalado que durante el sueño se incrementan los niveles séricos de antioxidantes con el fin de eliminar los RL, también se ha mencionado que durante la privación del sueño disminuyen los niveles de glutatión en el tálamo e hipotálamo; lo cual ha llevado a diversos estudios en los cuales se ha demostrado que en pacientes con Alzheimer el daño medido causado por los RL son más altos, ya que en este padecimiento cursan con una disminución de horas de sueño.⁶¹

Estrés psicológico:

Hay evidencias científicas de que vinculan el estrés psicológico con el estrés biológico. Al respecto, los estados depresivos, ansiedad y angustia se acompañan de un incremento en la liberación de las catecolaminas, cuyo impacto crónico favorece el deterioro y procesos de inflamación crónicos.

También se ha señalado que los rasgos de personalidad hostil y/o depresivo en adultos mayores constituyen factores de riesgo para daño oxidativo al ADN.

IV.5 Estrés oxidativo, envejecimiento y depresión.

Durante el envejecimiento se incrementa la generación de radicales libres (RL), de ahí que en esta etapa de la vida, el estrés oxidativo (EOx) se observa como una condición normal desde el punto de vista estadístico, aunque no deseable desde el punto de vista biológico, ya que los radicales libres causan daño oxidativo a las macromoléculas (ADN, carbohidratos, proteínas y lípidos), cabe mencionar que este proceso se ve favorecido en la presencia de factores pro-oxidantes mencionados anteriormente, favoreciendo la presencia o complicaciones de un gran número de padecimientos agudos y crónicos.⁴⁻⁶

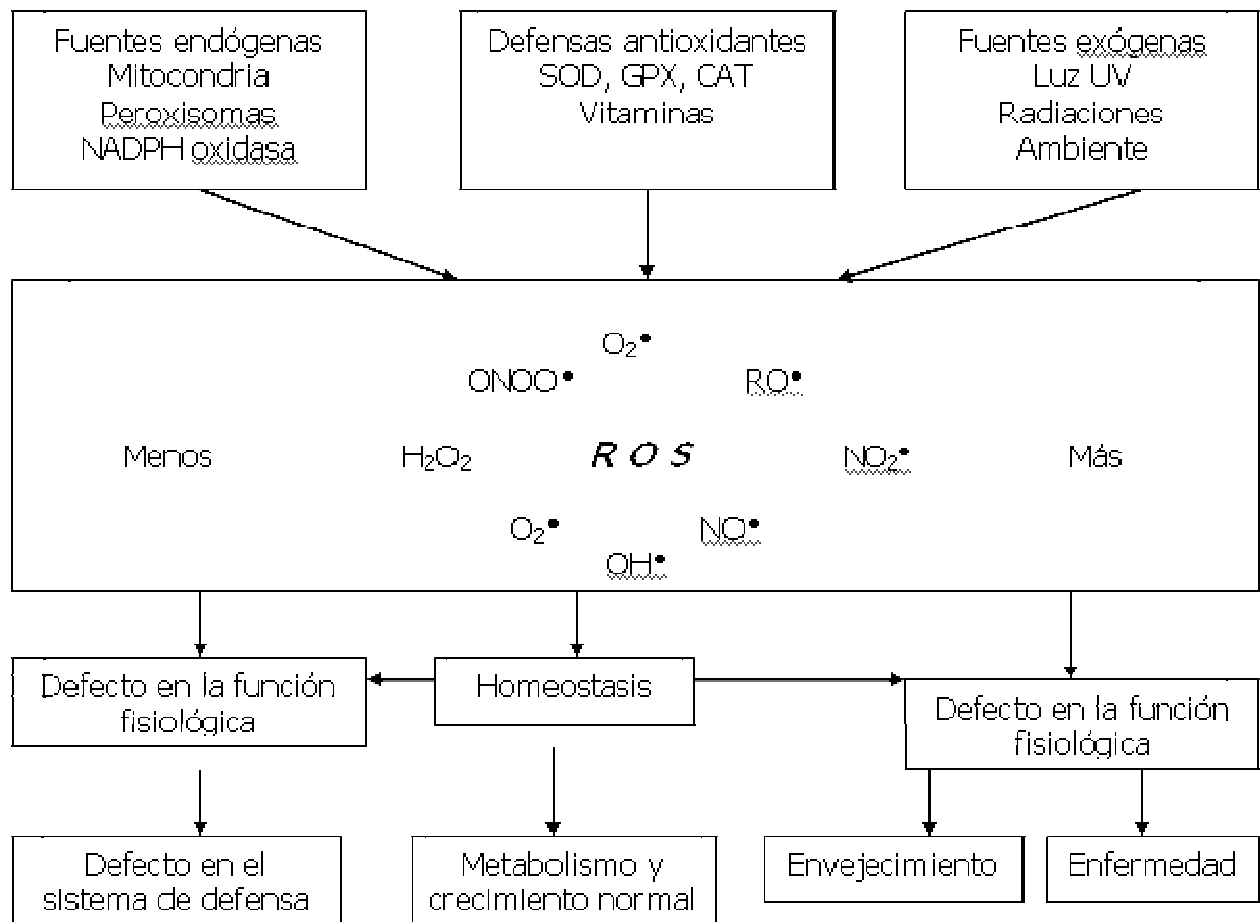


Figura 3. Estrés oxidativo, homeostasis y enfermedad. Tomado de Sánchez 2003.

Aunado esto, se ha observado, que durante el envejecimiento disminuye el número de receptores celulares, se forman proteínas anormales, hay alteraciones en la regulación de oncógenos y en los procesos de replicación y traducción, asimismo el procesamiento de ARN se ve menguado produciendo un desgaste gradual del genoma.³⁴⁻³⁵

Al respecto existe suficiente evidencia científica que muestra que la acumulación de daño oxidativo al ADN durante el envejecimiento aumenta el número de enlaces iónicos entre proteínas no histonas y grupos fosfatos del ADN, al igual que aumenta la concentración de productos de degradación del mismo y sus precursores como desoxiguanosina – malonaldehído y 8-hidroxiguanosina (8-OhdG) provenientes del ADN.³⁷⁻³⁵

Es por ello la importancia de las diferentes enfermedades que existen durante el envejecimiento, ya que la principal causa de enfermedades presentes en la vejez en México, son las enfermedades crónicas degenerativas¹⁻⁴

Sin embargo dentro de los trastornos psicogeríátricos que se presentan con mayor frecuencia en los adultos mayores están los trastornos depresivos y de ansiedad por lo que la depresión y diagnósticos de la depresión constituye una prioridad en la evaluación geriátrica.¹⁷⁻¹⁸

Asimismo, es de importancia mencionar que con el aumento de los adultos mayores en el mundo se espera una mayor incidencia de múltiples enfermedades crónicas, entre las que se incluye la depresión. Es probable que esta última constituya la principal causa de sufrimiento y mala calidad de vida durante la vejez.¹⁹

Los síntomas depresivos, tanto como la depresión, tienen un efecto negativo sobre las capacidades funcionales del adulto mayor. En estudios transversales¹⁹⁻²² y longitudinales¹⁶⁻¹⁸ se ha demostrado que los adultos mayores que viven en la comunidad afectados por este problema tienen mayor discapacidad física y social. En este sentido se calcula que hasta un 30% de los mayores de 65 años padece alguna de las diversas formas de depresión.

Depresión:

La depresión hace parte de los trastornos del ánimo, entidades cuyos rasgos característicos consisten en tristeza y disminución en la capacidad de experimentar placer, acompañadas por manifestaciones psíquicas y neurodegenerativas que alteran el funcionamiento del individuo y la esfera personal, familiar, social y laboral.⁶²⁻⁶³

Sin embargo la depresión en el anciano ha sido en ocasiones considerada, como entidad clínica distinta y aparte de las depresiones que se presentan en otras etapas de la vida. Los síntomas depresivos, tanto como la depresión, tienen un efecto negativo sobre las capacidades funcionales del adulto mayor. En estudios transversales⁶⁴⁻⁶⁵ y longitudinales este problema tiene mayor discapacidad física y social.⁶⁶

Asimismo la depresión constituye uno de los síndromes psiquiátricos más frecuentes e incapacitantes entre la población geriátrica. Los trastornos del estado de ánimo y fundamentalmente la depresión tiene una elevada prevalencia y conlleva a una alta morbilidad directa como indirecta.⁶⁸

Aparentemente el incremento en la frecuencia de depresión en la vejez puede ser multicausal, debido a un aumento en la vulnerabilidad al trastorno y una elevada incidencia de estresores psicosociales.

La vulnerabilidad pudiera estar condicionada por variables biológicas propias del envejecimiento, tales como la disminución de receptores serotoninérgicos, y/o sinapsis neuronales.

Se ha señalado un incremento en la actividad de la enzima monoamino-oxidasa cerebral, que se correlaciona con la edad.⁶⁸ En cuanto al aspecto psicosocial, se ha observado que la vejez es un período caracterizado por una cadena de pérdidas, que incluyen disminución de actividad física, capacidad mental, empleo, amigos status social y financiero.

Sobre la base de un incremento de vulnerabilidad biológica, los estresores psicosociales o físicos pueden desencadenar, o propiciar el episodio depresivo.⁶⁸

El diagnóstico del trastorno depresivo debe comenzar por con una historia y una exploración concienzuda para lo que existe diferentes herramientas de diagnóstico como:

- Escala de Goldberg
- Escala de Halmiton
- Escala de depresión de Zung
- Escala de depresión Geriátrica de Yesavage.

Siendo esta última la adecuada para la población de adultos mayores ya que, es una de las más usadas en el escibado de depresión de los adultos mayores, el cual cosiste en un cuestionario de preguntas y respuestas. Se valora con un punto las respuestas afirmativas para situaciones de normalidad.⁶⁸

Por otro lado, cabe mencionar que la depresión está conformada por diferentes alteraciones bioquímicas y clínicas caracterizadas por inmunosupresión, aumento de oxidación celular, disminución de defensas antioxidantes, entre otras. Por lo que se asocia a un desequilibrio bioquímico de las defensas antioxidantes.³⁰⁻³¹

Existen evidencias de que los estados de depresión, ansiedad y angustia provocan una respuesta a nivel de catecolaminas, o sea un estrés biológico que de ser mantenido de forma crónica durante la vida puede tener un impacto de deterioro en múltiples sistemas orgánicos.⁴¹

Cualquier alteración de la habilidad del organismo a responder en los compuestos inductores de estrés, con respuestas excesivas o inadecuadas en magnitud y duración pueden provocar la enfermedad.³¹

Existe evidencia que niveles anormales de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), norepinefrina y dopamina, neurotransmisores aminérgicos que actúan en las neuronas del sistema nervioso central, podrían ser importantes en la fisiopatología de la depresión.³¹ Es tan importante la interacción de estos tres neurotransmisores que desde hace 50 años existe lo que se ha llamado la “hipótesis de las monoaminas en la depresión”, que se ha utilizado para explicar los efectos benéficos de los antidepresivos tricíclicos y de los inhibidores de la monoamino oxidasa.⁴¹

Alteraciones de neurotransmisores

La serotonina

Ejerce importante acción en el talante, conducta, movimiento, apreciación del dolor, actividad sexual, apetito, secreciones endocrinas, funciones cardíacas y el ciclo de sueño-vigilia. La mayoría de la serotonina cerebral se genera en los núcleos del rafé, principalmente en el noveno núcleo, que se localiza encordado entre la línea media del puente y el bulbo raquídeo, estructuras que forman parte del tallo cerebral. La serotonina es producida a partir del aminoácido triptófano, el cual es transportado a través de la barrera hemato-encefálica hasta las neuronas por el gran transportador neutral de aminoácidos (LNAA). El LNAA también transporta otros aminoácidos: tirosina, valina, leucina e isoleucina a través de la barrera hematoencefálica. El triptófano debe competir con estos otros aminoácidos para el transporte en el cerebro. Por lo tanto, la cantidad de triptófano transportado depende tanto de su concentración como de la concentración de los otros aminoácidos en el cuerpo. Ya dentro de la neurona, se lleva a cabo el proceso de síntesis de serotonina.⁶⁸⁻⁷¹

Noradrenalina

El Locus coeruleus (LC) es el núcleo del encéfalo, en el tallo cerebral, que genera la noradrenalina (NA); las neuronas del LC envían sus axones principalmente a las estructuras límbicas, que incluyen la amígdala, la formación hipocámpica y la corteza prefrontal. El Locus coeruleus, estructura que forma parte de la formación reticular, posee actividad tónica como marcapaso. La actividad de las neuronas del LC aumenta significativamente en la vigilia y en episodios de estrés, en los cuales su actividad neuronal alcanza niveles de intensidad máxima, y de ese modo contribuye a alertar al organismo lo necesario para sobrevivir.⁶⁸⁻⁷¹

Es lógico aceptar que el estrés crónico genera depresión reactiva, como se observa en los modelos animales de depresión, y que las reservas de noradrenalina en el LC obviamente tienden a depletarse, lo que conduce a mantener el estado de depresión reactiva; en el caso de individuos con depresión secundaria al estrés crónico ocurre un fenómeno fisiológico similar. La carencia de este neurotransmisor o su desequilibrio con la serotonina puede ser la causa de psicosis depresiva unipolar o bipolar; los medicamentos antidepresivos específicos están dirigidos a mejorar actividad de la noradrenalina en la sinapsis.⁶⁸⁻⁷¹

El aminoácido tirosina es el precursor indispensable para la síntesis de la NA. La tirosina es primero convertida a dopa (dihidroxifenilalanina) por la tirosina-hidroxilasa. La dopa es convertida a noradrenalina por la enzima dopamina-beta-hidroxilasa.

Dopamina

La dopamina es una catecolamina que se genera por las neuronas pigmentadas en la pars compacta del Locus níger; y en neuronas de la parte ventral del tegumento mesencefálico; de aquí se origina la vía que existe entre la substantia nigra y el cuerpo estriado (vía nigroestriada), la vía que va del área tegmental ventral del mesencéfalo hacia el nucleus accumbens del sistema límbico y a la corteza prefrontal (vía mesolímbico-cortical).⁷ Una tercera vía dopaminérgica se origina de neuronas del túbulo de la hipófisis a la adenohipófisis (vía tuberohipofisaria), aunque esta última solamente participa en la síntesis de prolactina. La dopamina es principalmente un neurotransmisor inhibitorio. Este neurotransmisor, en las vías mesocortical y mesolímbica, participa en el mantenimiento del estado de alerta. Se deriva del aminoácido tirosina y la síntesis es por la misma vía que para la noradrenalina.⁶⁸⁻⁷¹

La serotonina y la noradrenalina tienen fuerte influencia en patrones de conducta y función mental, mientras que la dopamina está involucrada en la función motriz. Estas tres sustancias son sin duda fundamentales para un funcionamiento normal del cerebro; por esta razón dichos neurotransmisores han sido el centro de estudios neurocientíficos durante muchos años.⁶⁹⁻⁷³

Tomando en cuenta lo antes mencionado las catecolaminas están involucradas bioquímicamente con el trastorno depresivo, ya que en el Sistema Nervioso Central (SNC) son una importante fuente de radicales libres, por ejemplo el paso que está catalizado por la monoamino-oxidasa, durante la ruptura metabólica de la dopamina, serotonina y noradrenalina y produce peróxido de hidrógeno (H_2O_2) o las mismas catecolaminas pueden incluso auto-oxidarse y forman quinonas de dopamina.⁶⁹⁻⁷³

En condiciones normales existe una reserva de glutatión peroxidasa (GPx) la cual es una enzima que se encarga de transformar el peróxido de hidrogeno y prevenir así el daño tisular; sin embargo un incremento de concentración de H_2O_2 aumenta la probabilidad de que este pueda reaccionar con el ión ferroso y generar el radical hidroxilo (OH^{\cdot}) por medio de reacciones tipo Haber-Weiss-Fenton; por ello el metabolismo oxidativo de la dopamina tiene el potencial de generar RL tóxicos, siendo así un factor pro-oxidante en el trastorno depresivo.⁶⁹⁻⁷³

Las quinonas en general, son productos de la oxidación de los grupos alcoholes (-OH) que presentan los fenoles, (un catecol es un fenol, es decir es un anillo benceno con grupos -OH). Un aspecto importante que caracteriza a las quinonas, es deficiencia de electrones por lo tanto estas especies sufren reacciones de transferencia electrónica reversible, ello produce que se auto-oxiden o se auto-protonen de manera casi simultánea.⁷⁴ Dependiendo en qué posición se encuentra el alcohol que se ha oxidado respecto del grupo principal, se forman dos tipos de quinonas, las -orto- y las -para- quinonas, de las cuales debido al acercamiento de los orbitales moleculares de los grupos involucrados, las -para-quinonas (-p-quinonas) son considerablemente más estables que las orto-quinonas (-o-quinonas).⁷⁴

Las especies reactivas derivados de la oxidación de las monoaminas oxidan componentes celulares, como lípidos y proteínas.⁷⁵

La deficiencia de electrones que caracteriza a una quinona puede también reaccionar con los sitios nucleofílicos celulares y llevar a la citotoxicidad. Se ha propuesto que estas modificaciones covalentes producen un daño irreversible a la funcionalidad de las proteínas con efectos nocivos sobre la célula. Además de producir una disminución en la formación de ATP por bloqueo de la cadena respiratoria.

En resumen, el aumento de las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que inducen un estado de estrés oxidativo, el cual provoca un aumento en la oxidación de la dopamina (DA), autooxidación de catecolaminas en sistema nervioso central, formación del radical superóxido, producción de quinonas de DA, liberación y oxidación de metales de transición (Fe, Cu), peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo, así como también, daño a proteínas vía ataques nucleofílicos sobre sus cadenas expuestas.⁷⁶

Sin embargo la relación del daño oxidativo y la depresión en adultos mayores ha sido escasamente abordada desde un enfoque comparativo entre el área rural y urbana.

Por tal motivo en el presente estudio se determinó y comparó la relación del daño oxidativo y depresión en una población de adultos mayores de área rural y urbana, con el fin de disponer de información científica que permita sustentar programas de promoción de la salud e intervención comunitaria enmarcando los diferentes estilos de vida oxidante y disminuya la incidencia de depresión en la población gerontológica.

V. PROBLEMA

La depresión se considera parte de los trastornos del ánimo, entidades cuyos rasgos característicos consisten en tristeza y disminución en la capacidad para experimentar placer, acompañados por manifestaciones psíquicas neurodegenerativas que alteran el funcionamiento del individuo en la esfera personal, familiar, social y laboral.

El estilo de vida y el lugar de residencia pueden incrementar el riesgo de una producción excesiva de moléculas reactivas y/o deficiencia de los sistemas antioxidantes por lo que son considerados pro-oxidantes, que aunados al proceso de envejecimiento pueden llevar a cambios fisiopatológicos en adultos mayores, provocando algunas enfermedades crónico-degenerativas y cambios del estado de ánimo como la depresión en esta etapa de la vida.

Está descrito que en el estado de ánimo depresivo hay un aumento de moléculas oxidadas y una disminución de antioxidantes, lo cual no puede ser generalizado, y que aunado a un estilo de vida pro-oxidante, hace posible que los adultos mayores con residencia en área urbana y que estén deprimidos presenten un incremento en el daño oxidativo. Dicha relación no ha sido del todo abordada en este grupo etario, ya que sólo se analiza la relación de los diferentes marcadores de estrés oxidativo y lugar de residencia, por lo que de ahí surgen las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Existe relación entre los marcadores de estrés oxidativo y la depresión en los adultos mayores?
- ¿Los adultos mayores del área urbana, sometidos a un mayor número de factores pro-oxidantes, presentan mayor riesgo de tener depresión?

VI. HIPÓTESIS

Considerando que en los adultos mayores existe una disminución de defensas antioxidantes y el potencial de generar RL, aunado a que en el Sistema Nervioso Central (SNC) las catecolaminas son una importante fuente de radicales libres, mediante el metabolismo oxidativo de la dopamina, serotonina y otras aminos, y que están relacionadas con el trastorno depresivo, además de la presencia de un estilo de vida pro-oxidante y la residencia en un área urbana también producen un aumento en el daño oxidativo, suponemos que habrá una relación de aumento de daño oxidativo en los adultos mayores deprimidos y que la proporción de adultos mayores deprimidos con residencia en un área urbana y daño oxidativo será mayor que la de su contraparte en el área rural.

VII. OBJETIVOS

VII.1 Objetivo general

- Determinar la relación de los diferentes marcadores de estrés oxidativo y la depresión en adultos mayores con residencia en área rural y urbana.

VII.2 Objetivos particulares

- Determinar la frecuencia del daño oxidativo y depresión en áreas rural y urbana.
- Comparar algunos marcadores de estrés oxidativo en adultos mayores deprimidos y no deprimidos por lugar de residencia.
- Determinar la asociación entre el daño oxidativo y la depresión por lugar de residencia.

VIII. ACTIVIDADES

1. Reclutamiento de grupos de estudio
2. Aplicación de la prueba de Yesavage (20 reactivos) (Anexo 1) y toma de muestras sanguíneas.
- 3.- Aplicación del cuestionario de estilo de vida (Anexo2)
3. Determinación de pruebas bioquímico-hematológicas, realización de historia clínica (efectuadas por médicos), mediciones antropométricas, y determinación de marcadores del estrés oxidativo.

IX. MATERIALES Y MÉTODOS

IX.1 Diseño experimental:

Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, transversal y comparativo en una población de 76 adultos mayores de 60 años y más, 36 con residencia en los Reyes la Paz, Edo. de México y 40 con residencia en el área rural de Real del Monte, Hgo.

IX.2 Criterios de inclusión

- Adultos mayores \geq de 60 años.
- Sin importar sexo
- Clínicamente sanos o con trastorno depresivo del humor.
- Para el caso de los adultos mayores con enfermedades crónicas, que estén controlados bajo tratamiento médico sin descompensación en los últimos 6 meses.
- Sin ingesta de antioxidantes: vitaminas A, C y/o E.

IX.3 Criterios de exclusión

- Sujetos que no deseen participar en la investigación.
- Sujetos que presenten cualquier tipo de cáncer y/o padecimientos psiquiátricos y/o padecimientos afectivos severos.
- Personas con enfermedades terminales

IX.4 Variables

Operacionalización de variables.

Variable	Definición	Nivel de Medición	Categoría
Estrés Oxidativo	Desequilibrio bioquímico producido por las especies reactivas, medido a través de los niveles de lipoperóxidos séricos y los sistemas antioxidantes, (enzimas antioxidantes SOD, GPx y capacidad sérica antioxidante total, y antioxidantes no medidos [GAP]).	Cuantitativa Continua Cualitativa Nominal	Cuantificación de marcadores de estrés oxidativo LPO ≥ 0.320 $\mu\text{mol/L}$ SOD ≤ 170 U/L GPx $\leq 5\ 500$ U/L AT ≤ 0.90 mmol/L SOD/GPx ≥ 0.023 GAP ≤ 190 $\mu\text{mol/L}$ Daño oxidativo al ADN $\geq 40\%$
Depresión	Es un síntoma fundamental de este trastorno, es el humor o efecto abatido con o sin presencia de ansiedad.	Cuantitativa Continua Cualitativa nominal	Puntuación de la prueba de Yesavage. Deprimido No deprimido
Lugar de residencia	Conjunto de factores físicos, químicos, biológicos y psicológicos que determinan el ambiente donde pueden vivir una determinada población.	Cualitativa nominal	Rural Urbana
Sexo	Características fenotípicas que distinguen al ser humano.	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Edad	Tiempo cronológico transcurrido desde el nacimiento hasta la captación del senecto en el estudio.	Cuantitativa Discontinua	Años cumplidos
Ingesta de alcohol	Ingesta de alcohol en sus diferentes variedades (brandy, ron, tequila, cerveza o vino de mesa) al menos en los últimos seis meses de iniciado el estudio.	Cualitativa Ordinal	De acuerdo al número de copas: 0 = No bebe 1 = 1-2 copas 2 = 3-4 copas 3 = 5-6 copas 4 = 7-9 copas 5 = 10 o más copas
Sedentarismo	Ausencia de ejercicio físico habitual o que tiende a la ausencia de movimiento.	Cualitativa Nominal	Positivo Negativo

Variable	Definición	Nivel de Medición	Categoría
Ingesta de café	Ingesta de café al menos en los últimos seis meses de iniciado el estudio.	Cuantitativa discreta	No. De tazas ingeridas por día.
		Cualitativa Ordinal	De acuerdo al número de tazas: 0 = No bebe 1 = 1-2 tazas 2 = 3-4 tazas 3 = 5-6 tazas 4 = 7-9 tazas 5 = 10 o más tazas
Fuma	Fumar cigarrillos en sus diferentes variedades al menos en los últimos seis meses de iniciado el estudio.	Cuantitativa discreta	No. De cigarrillos /día
		Cualitativa nominal	Fuma No fuma
Promedio de horas de sueño	Promedio del número de horas de sueño /día	Cuantitativa discreta	No. De horas de sueño/día
		Cualitativa nominal	0<6 horas por día 1≥6 horas de sueño por día

IX.5 Material:

- Tubos con vació con anticoagulante (EDTA, heparina) y tubos sin anticoagulante.
- Agujas y adaptador para sistema Vacutainer
- Torundas con etanol al 70% para asepsia
- Tubos de vidrio de 13x100 y 10x75
- Tubos eppendorf
- Pipetas semiautomáticas 10, 20, 1000 µL(Labsystems finnpipette)
- Puntas para pipetas (plásticas)

Reactivos:

- Agua destilada.
- Tetrametoxipropano (TMP).
- Ácido tricloroacético.
- Ácido tiobarbitúrico (TBA).
- Butiril hidroxitolueno (BHT).
- Equipo comercial de Radox para la determinación de antioxidantes (Ransel, Ransod y antioxidantes totales)

Equipo:

- Centrifuga eppendorf
- Espectrofotómetro U.V. /Visible (Shimatzu)
- Balanza analítica Explorer Ohaus
- Auto analizador de citometría hemática Celly 70
- Auto analizador de química clínica S. Selectia Junior

IX.6 Descripción general del estudio.

Se realizaron mediciones iniciales al grupo en estudio, historia clínica (realizada por un médico), exploración física y medidas antropométricas, se tomaron muestras sanguíneas en tubos al vacío con EDTA y heparina como anticoagulantes y sin anticoagulantes entre 7-9 con un ayuno de 8 horas para así llevar a cabo las determinaciones de biometría hemática completa, química sanguínea de 4 elementos, como pruebas de tamizaje clínico. Además se les aplicaron los cuestionarios Yesavage y estilo de vida.

IX.7 Técnicas

IX.7.1 Lipoperoxidación (método de ácido tiobarbitúrico [TBARS] modificado)

● Principio del análisis:

El malondialdehído (MDA), considerado un marcador de lipoperoxidación, reacciona con el ácido 2-tiobarbitúrico (TBA) formando aductos (TBARS) que se miden espectrofotométricamente a 532nm. Durante la reacción se incrementan los TBARS por auto-oxidación, agregando butiril-hidroxitolueno (BHT) se reduce la formación de lipoperóxidos *in Vitro*.

● Método

Preparar una curva de calibración de MDA por hidrólisis de tetrametoxipropano (TMP), a partir de una solución de 0.2mM de TMP, como sigue:

Tubo	MDA μmol/L	Solución μL	H ₃ PO ₄ 1% mL	TBA 0.6% mL	H ₂ O mL
Blanco	0	0	3.0	1.0	1.00
1	0.2	5	3.0	1.0	1.00
2	0.4	10	3.0	1.0	0.99
3	0.8	20	3.0	1.0	0.98
4	1.2	30	3.0	1.0	0.97
5	2.0	50	3.0	1.0	0.95
6	2.8	70	3.0	1.0	0.93
7	4.0	100	3.0	1.0	0.90

Poner en un baño de agua a 90°C durante 45min. En tubos tapados, Enfriar, extraer con 1.0 mL de n-butanol, tomar 500μL de la fase de butanol y leer a 535 y 572nm.

Las muestras sanguíneas heparinizadas se centrifugan todas a 1724.31g (3000 rpm) durante 5 min., separar el plasma y agregarle 10 μL de BHT en etanol (5 mmol/L), el resto debe hacerse lo más rápido posible después de tomar la muestra.

Colocar 400μL de plasma, 50μL de BTH (5 mmol/L en etanol) y 400μL de ácido ortofosfórico (0.2 mol/L) en un tubo de 12 x 75 mm y mezclar en vortex durante 10 seg. Adicionar 50 μL de TBA (0.11 mol/L en NaOH) y mezclar en vortex nuevamente.

Colocar los tubos tapados en un baño de agua a 90°C durante 45 min. Después de ese tiempo, enfriar el hielo y extraer las TBARS con 1.0mL de n-butanol. Centrifugar los tubos a 4789.75g (5000rpm) por 1min. Tomar 600μL de la fase de butanol y leer en el espectro a 535 y 572nm para corregir la absorción de la celda.

● Cálculos:

Construir una gráfica de absorción vs concentración de TBAS, utilizando la diferencia de absorción entre las dos longitudes de onda, interpolar los resultados de los problemas en la gráfica.

● Niveles de medición:

Cuantitativa continua, mediante la cuantificación de lipoperóxidos .
Cualitativa nominal mediante el valor de corte LPO $\geq 0.320 \mu\text{mol/L}$

IX.7.2 Glutación Peroxidasa (Método cinético UV).

● Principio del análisis:

La glutación peroxidasa (GPx) cataliza la oxidación del glutati3n (GSH) por el hidr3per3xido de cumeno. El glutati3n oxidado (GSSG) en presencia de glutati3n reductasa (GR) y NADPH es convertido en su forma reducida con una oxidaci3n concomitante de NADPH en NADP⁺. Se mide la disminuci3n de la absorci3n a 340nm.

● M3todo:

Diluir 50μL de sangre heparinizada con 1.0 mL de soluci3n diluyente, incubar durante 5 minutos y a3adir 1.0 mL del reactivo de Drabkin a doble concentraci3n mezclado. Las muestras deben ser analizadas en los primeros 20 minutos despu3s de la adici3n del reactivo Drabkin.

Colocar en los tubos de ensaye de 12x75 mm 20 μL de la muestra diluida a la cual se le agrega 1.0 mL de reactivo de [GSH (4mmol/L)/GR ≥ 5U/L)/NADPH (0.34mmol/L)] y 40μL de hidroxiper3xido de cumeno (0.18mmol/L). Mezclar y leer la absorci3n inicial al cabo de un minuto. Repetir la medici3n al cabo de 1 y 2 minutos despu3s de la primera lectura. Preparar un tubo blanco con 20μL de agua destilada, 1.0mL de reactivo y 40μL de hidroxiper3xido de cumeno y hacer las mismas mediciones restar el valor obtenido para el blanco a la muestra. Obtener el promedio de la muestra de las absorciones/min. ΔA

● C3lculos:

$$\text{GPx (U/L hemolizado)} = 8412 \times \Delta A$$

● Niveles de medici3n:

Cuantitativa continua, mediante la cuantificaci3n de glutati3n peroxidasa.

Cualitativa nominal mediante el valor de corte GPx ≤ 5 500 U/L.

IX.7.3 Superóxido dismutasa (Método cinético colorimétrico)

● Principio del análisis:

En este método se emplean xantina y xantina oxidasa (XO) para formar radicales superóxido, los cuales reaccionan con cloruro de 2-(4-yodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-fenil tertazolio (INT) para formar un colorante formazán rojo. Se mide la actividad de la enzima por el grado de inhibición de esta reacción.

● Método:

Centrifugar 500µL de una muestra de sangre heparinizada durante 10min. A 3000 rpm, separar el plasma y lavar los eritrocitos con 3 mL de solución salina fisiológica (NaCl 0.9%), centrifugando durante 10min a 3000 rpm después del lavado. Repetir la operación en 4 ocasiones.

Completar el paquete eritrocitario lavado con 2mL de agua bidestilada fría, mezclar y dejar reposar durante 15min. A 4°C. Diluir el lisado con una solución amortiguadora de fosfatos pH 7.0 para tener una dilución final de 1:100.

Preparar una curva estándar a partir de una solución de Xantina (0.05 mmol/L) e INT (0.025 mmol/L), pH 10.2, con amortiguador de fosfatos pH 7.0 como sigue:

	Volumen de solución estándar	Volumen del amortiguador
S6	Estándar sin diluir	-----
S5	5mL de S6	5mL
S4	5mL de S5	5mL
S3	5mL de S4	5mL
S2	5mL de S3	5mL
S1	-----	5mL

Colocar en tubos de 12x75 mm 50µL de la muestra diluida o los estándares (S1-S6) y agregar 1.7 mL de sustrato mixto de xantina/INT pH 10.2 y mezclar. Añadir 250µL de solución de xantina oxidasa (80 U/L), mezclar y leer la absorción (A1) a 505 nm al cabo de 30seg. Y cronometrar el tiempo simultáneamente. Leer nuevamente después de 3min de comenzada la reacción (A2).

● Cálculos:

El índice de la muestra diluyente (S1) es equivalente al índice de la reacción sin inhibir (100%).

Obtener el promedio de la diferencia de las absorciones:

$$\frac{A_2 - A_1}{3} = \Delta A$$

Todos los índices tanto de los estándares como de las muestras diluidas deben ser convertidos en porcentajes del índice del blanco y sustraídos del 100% para obtener el porcentaje de inhibición:

$$100 - \frac{\Delta A_{\text{muestra/min}}}{\Delta A_{S1/min}} \times 100 = \% \text{ inhibición}$$

Realizar una gráfica con los porcentajes de inhibición de los puntos de la curva estándar contra el logaritmo (Log 10) de la concentración del estándar en unidades SOD/mL.

Utilizar el porcentaje de inhibición de la muestra para obtener las unidades SOD de la curva estándar.

$$\text{SOD (U/mL de sangre entera)} = \text{SOD (U/mL) de la curva} \times 100$$

● Niveles de medición:

Cuantitativa continua, mediante la cuantificación de superóxido dismutasa.

Cualitativa nominal mediante el valor de corte SOD ≤ 170 U/L.

IX.7.4 Capacidad sérica antioxidante total (Método colorimétrico reacción con ABTS)

● Principio del análisis:

Formación del radical catión $ABTS^+$ mediante la reacción entre peroxidasa (metamioglobina) con peróxido de hidrógeno y ABS (2,2'-azido-dietilbenzotiazolin sulfonato). Este radical presenta una coloración verde-azulada que se mide a 600nm, la presencia de antioxidantes en la muestra produce una supresión de la coloración, siendo proporcional a la concentración de los antioxidantes.

● Método:

Para cada corrida se incluye un tubo blanco, un estándar y una muestra de control, los cuales serán tratados igual que los problemas. Se colocan 20 μ L de agua, estándar, muestra de control o problema en tubos de 12x75 identificados, agregar 1.0mL del reactivo cromógeno (Metahemoglobina, 6.1 μ mol/L; ABTS, 610 μ mol/L), mezclar bien y leer la absorción a 600nm (A_1). Después de añadir 200 μ L del sustrato (H_2O_2 , 250 μ mol/L), mezclar y cronometrar. Leer nuevamente la absorción al cabo de 3min. Exactamente (A_2).

● Cálculos:

Calcular la diferencia de las absorciones (ΔA) para el blanco (ΔB), el estándar (ΔE) y los problemas (ΔM):

$$\Delta A = A_2 - A_1$$

Obtener el valor del factor (F):

$$F = \frac{[\text{Estándar}]}{\Delta B - \Delta E}$$

$$\Delta B - \Delta E$$

Calcular la concentración de antioxidantes totales:

$$AT \text{ (mmol/L)} = [\Delta B - \Delta M]F$$

● Niveles de medición:

Cuantitativa continua, mediante la cuantificación de la capacidad antioxidante total.
Cualitativa nominal mediante el valor de corte $AOx \leq 0.90$ mmol/L.

IX.7.5 Daño al ADN (Electroforesis unicelular alcalina [ensayo cometa])

■ Principio del análisis:

El ADN roto que contiene una sola hebra fluye fuera del núcleo hacia el ánodo en un campo eléctrico como la “cola de un cometa”, el ADN no dañado permanece en el núcleo.¹⁰

■ Método:

Un volumen de 10µL del paquete celular sanguíneo se mezcló con 75 µL de agarosa de bajo punto de fusión al 0.5% manteniéndola a 37°C y 75 µL de está mezcla se tomaron con una pipeta y se colocó en un portaobjetos, posteriormente se pusieron los portaobjetos en refrigeración hasta que solidificaron. Se retiró el cubreobjetos y se añadieron otros 75 µL de agarosa a bajo punto de fusión, formando otra capa, repitiendo el procedimiento anterior. Se sumergió la laminilla en una solución de lisis fría (NaCl 2.5M, Na₂EDTA 100mM, base-Tris 10mM y Lauril-sarcosinato de Sodio al 1%, pH 10) y refrigerar a 4°C por una hora. Retirar la lamina de la solución de lisis y colocar en una caja de electroforesis horizontalmente, dejar en desenrollamiento del ADN en un corrimiento electroforetico en una solución amortiguadora (NaOH 300mM y Na₂EDTA 1mM, pH 13) durante 20min a 25V y 300mA protegidos de la luz. Después de la electroforesis remover cuidadosamente la laminilla lavar con una solución cuidadosamente con una de Tris 0.4M pH 7.5 para neutralizar durante 5min. Escurrir el exceso de amortiguador, para posteriormente teñir con 75 µL de bromuro de etidio (solución de 20 µg/mL), cubriendo cuidadosamente con un cubreobjetos, se coloca la laminilla en una cámara húmeda refrigerada hasta su observación al microscopio de fluorescencia entre las 24 y 48 horas siguientes.

Las células individuales se observan a un aumento 20X con el microscopio de fluorescencia, filtro de excitación de 515-560 nm y un filtro de barrera de 590nm. La extensión de la migración (longitud de la imagen tanto de la cabeza como de la cola del cometa) se mide con un ocular graduado. La evaluación de la migración del ADN se obtiene contando 100 células de cada muestra.

■ Control de calidad:

Cada 10 laminillas se introduce una de las células no dañadas de un sujeto adulto (control negativo) y una de células dañadas como al exponer los leucocitos del control negativo a peróxido de hidrógeno (control positivo). Todas las laminillas se preparan por duplicado, tanto casos como controles.

Niveles de medición:

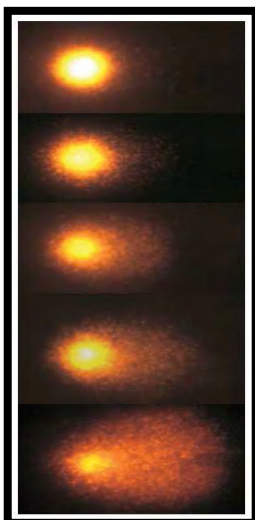
Cuantitativa continua, mediante la medición en μm de la migración de la estela del cometa.

Cualitativa, escala de medición dicotómica.

Se forman dos categorías correspondientes al porcentaje de leucocitos cuyo ADN esté dañado siguiendo la clasificación de D. Anderson ⁴⁵:

Daño= mayor de 5% de linfocitos con daño.

No daño= 0-5% de linfocitos con daño.



Clasificación de D. Anderson para daño al ADN a través de la electroforesis unicelular alcalina: a=ninguno, $\leq 5\%$; b, bajo = $\geq 5-20\%$; c, medio = $>20-40\%$; d, alto = $> 40-95\%$; e, total = $> 100\%$.

Para los que presentan daño, se recodificó la variable considerando el grado de daño: 5-40% = bajo nivel de daño; mayor 41% = alto nivel de daño.

Instrumento de medición:

Microscopio Carl Zeiss con fluorescencia (filtro de excitación de 515-560 nm y un filtro de barrera de 590 nm) midiéndose la extensión de la migración con un ocular graduado.

La depresión fue cuantificada para cada caso con ayuda de la aplicación del Cuestionario de Depresión Geriátrica de Yesavage (Anexo 1), de igual manera se aplicó un cuestionario para estilo de vida (Anexo 2)

X. DISEÑO ESTADÍSTICO

Se realizó el cálculo de medidas descriptivas para la obtención de frecuencias y porcentajes en las cualitativas, y media y desviación estándar en las cuantitativas, aplicando las pruebas de t de Student, t pareada, correlación lineal como pruebas comparativas y de asociación. Se llevó a cabo el análisis multivariado (regresión logística), calculando la razón de momios para determinar la asociación entre variables con un intervalo de confianza al 95%. Dicho análisis se efectuó con el programa estadístico SPSS V15.

XI. RESULTADOS

La prevalencia de depresión fue del 59% para el área rural y 58% para la urbana. La población de estudio se estratificó por lugar de residencia, y presencia de depresión. En el cuadro 1, se presenta la descripción de la población de estudio en donde podemos observar que no existe diferencia entre las dos poblaciones, excepto en HDL en donde es mayor en el área rural ($p < 0.05$).

Con relación a la descripción de los factores pro-oxidantes a los que está expuesta la población en estudio, se observa que no existe diferencia entre las poblaciones comparadas a excepción del género ya que en la población del área urbana no existieron adultos mayores del sexo masculino. (Cuadro 2).

Respecto a los marcadores de estrés oxidativo, comparando deprimidos del área rural y deprimidos del área urbana, la concentración de lipoperóxidos (LPO) es mayor en el área urbana que en la área rural, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa, del mismo modo, se presenta un promedio mayor de migración de ADN (en daño oxidativo al ADN), en la población deprimida del área urbana en comparación del área rural, presentándose una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Para las enzimas antioxidantes, SOD y GPx, el promedio es significativamente mayor ($p < 0.05$) en el área rural con respecto a la población del área urbana (cuadro 3).

Por otro lado, en el análisis multivariado cualitativo, para la determinación de los factores de riesgo para presentar depresión, se encontró que el presentar daño oxidativo al ADN es factor de riesgo (RM=9.04, IC_{95%} 1.76-76.0, $p=0.043$) para la población en la zona rural, así como para la zona urbana (RM=16.24, IC_{95%}(1.62-162.5), $p=0.018$); así mismo el ser sedentario se presentó como factor de riesgo en la población rural (RM=11.3, IC_{95%} 1.72-74.0, $p=0.011$). Por otro lado, se pudo observar que la SOD y la capacidad sérica antioxidante total (AOx) muestran una tendencia a ser factor de riesgo en el área rural, sin ser estadísticamente significativo; y sólo AOx se comporta como riesgo en el área urbana (Cuadro 4).

Respecto al análisis multivariado cuantitativo (regresión lineal múltiple), se observa una correlación positiva entre el puntaje de la prueba de Yesavage con la migración al ADN ($r=0.28$, $p=0.01$), en el área rural.

Y en el área urbana se encontró una correlación negativa entre el puntaje de la prueba de depresión con la capacidad antioxidante total ($r=-0.56$, $p < 0.01$).

También observamos una correlación negativa entre el número de horas de sueño con el puntaje de la prueba de Yesavage (cuadro 5).

Finalmente se muestra en la figura No. 4 una mayor frecuencia de daño oxidativo al ADN en el área urbana en las personas deprimidas en comparación de los deprimidos del área rural, así como también un mayor porcentaje de personas sin daño en el área rural en comparación con las personas sin daño del área urbana.

Cuadro1.- Descripción de la población de estudio por lugar de residencia.

Característica	Rural (n=40)	Urbano (n=36)	Valor de p*
Edad (Promedio \pmDE años)	69.5 \pm 1.1	68.3 \pm 1.2	0.473
IMC (Promedio \pmDE kg/m²)	29.242 \pm 4.1	29.49 \pm 4.5	0.807
Glucosa (Promedio \pmDE mg/dL)	106.9 \pm 3.0	109.7 \pm 6.0	0.674
Colesterol (Promedio \pmDE mg/dL)	197.8 \pm 5.4	203 \pm 6.7	0.510
Triglicéridos (Promedio \pmDE mg/dL)	166.3 \pm 15.7	179.19 \pm 16.0	0.569
HDL (Promedio \pmDE mg/dL)	60.25 \pm2.3	48.6 \pm 1.6	0.001

IMC=Índice de masa corporal, HDL= Lipoproteína de alta densidad

DE = Desviación Estándar; IMC= Índice de Masa Corporal

*t-Student

Cuadro 2.- Distribución de los factores pro-oxidantes en los grupos de estudio, por lugar de residencia.

Factor	Rural n=40	Urbano n=36	Valor de p*
Edad(≥ 70 años)	20 (50 %)	11 (31 %)	0.068
Sexo (masculino)	8 (20 %)	0 (0 %)	
Sobrepeso (IMC ≥ 27)	25(66 %)	23(68 %)	0.534
Tabaquismo	1(3 %)	2(6 %)	0.460
Ingesta de Alcohol actual	1(3 %)	2(6 %)	0.446
Ejercicio	25(63 %)	27 (75 %)	0.178

* χ^2 con un grado de libertad.

Cuadro 3. Comparación de marcadores de estrés oxidativo por estado depresivo en área rural y urbana.

Marcador	Con depresión		Sin depresión	
	Rural (n= 23)	Urbano (n=21)	Rural (n=16)	Urbano (n=15)
LPO	0.254±0.013	0.272±0.007	0.276±0.016	0.272±0.007
SOD	175±1.2	170±0.5*	175±1.13	168±1.84*
Gpx	10312±951	7898±453*	9030±838	7454±493
SOD/Gpx	0.182±0.001	0.231±0.001*	0.021±0.02	0.024±0.001
AOx	0.877±0.05	0.769±0.04	0.9713±0.05	0.791±0.04*
Migración	20.3±0.47	24.0±1.33*	18.6±0.45	20.8±1.31

SOD: Superoxido Dismutasa, LPO: Lipoperoxidos, GPx Glutación Peroxidasa, AOx: Capacidad antioxidante total, SOD/GPx= Razón SOD/ GPx, t- student (* p<0.05)

Cuadro 4. Factores de riesgo para depresión en área rural y urbana.

Variable	Rural (n=39)			Urbano (n=36)		
	RM	IC _{95%}	p	RM	IC _{95%}	p
Daño oxidativo al ADN	9.04	(1.76-76.0)	0.042	16.24	(1.62-162.5)	0.018
Horas de sueño	0.757	(0.06-9.01)	0.826	1.074	(0.19-6.06)	0.935
Sedentarismo	11.8	(1.70-81.7)	0.012	0.71	(0.60-8.43)	0.784
SOD	7.91	(0.55-111.89)	0.126	1.12	(0.18-6.72)	0.894
AOx	7.63	(0.77-75.20)	0.082	14.29	(0.523-390.6)	0.115
SOD/GPx	0.10	(0.17-1.060)	0.126	1.129	(0.21-1.042)	0.894

SOD: Superóxido dismutasa, CAT: Capacidad antioxidante total, SOD/GPx: Razón SOD/GPx , RM: razón de momios, IC_{95%}: Intervalo de confianza, p: significancia estadística, regresión binaria.

Cuadro 5. Relación de los marcadores biológicos y estilo de vida con la depresión.

Variable	Rural (n=39)		Urbano (n=36)	
	r	p	r	p
Edad	0.118	0.270	0.082	0.369
Glucosa	0.236	0.109	0.222	0.181
Colesterol	-0.017	0.464	0.083	0.368
Triglicéridos	-0.067	0.365	0.115	0.320
HDL	0.067	0.366	0.287	0.117
Lipoperóxidos	-0.005	0.490	0.129	0.299
Superoxido Dismutasa	-0.015	0.470	-0.046	0.426
Glutación Peroxidasa	0.109	0.286	0.159	0.257
Relación SOD/GPx	-0.079	0.342	-0.193	0.214
Antioxidantes Totales	-0.063	0.373	-0.564	0.006
Presión Arterial Sistólica	-0.304	0.054	0.056	0.411
Presión Arterial Diastólica	-0.216	0.130	-0.231	0.170
Migración	0.289	0.064	0.348	0.072
Número de cigarros por día	0.159	0.205	0.248	0.153
Número de tazas de café por día	0.238	0.106	0.360	0.065
Años de practicar ejercicio	-0.168	0.192	-0.271	0.131
Promedio de horas de sueño por día	0.189	0.164	-0.510	0.013

Regresión Lineal Múltiple $R_{\text{Rural}} = 0.318$ $p = 0.012$ $R_{\text{Urbano}} = 0.65$ $p = 0.01$

Fig. 4 Frecuencia de daño oxidativo al ADN en la población deprimida en el área rural y urbana.



XII. DISCUSIÓN

La depresión como parte de los trastornos del ánimo, tiene como rasgos característicos la tristeza y la disminución en la capacidad para experimentar placer, acompañados por manifestaciones psíquicas y neurovegetativas que alteran el funcionamiento del individuo en la esfera personal, familiar, social y laboral, en su génesis participan factores biológicos.⁸³⁻⁸⁴

La frecuencia de la depresión, ha aumentado a nivel mundial, convirtiéndose, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la cuarta condición médica en importancia con relación a los años de vida perdidos por muerte prematura o vividos con una discapacidad severa y de larga duración en todo el mundo, convirtiéndose en un grave problema de salud.⁴

Sin embargo, la depresión en el anciano ha sido considerada, en ocasiones, como una entidad clínica distinta y aparte de las depresiones que se presentan en otras etapas de la vida; ya que los síntomas depresivos tienen un efecto negativo sobre las capacidades funcionales del adulto mayor. En estudios transversales¹⁹⁻²² y longitudinales¹⁶⁻¹⁸ se ha demostrado que los adultos mayores que viven en la comunidad afectados por este problema tienen mayor discapacidad física y social.⁸⁴⁻⁸⁶

En la primera parte del análisis realizado mostramos la descripción de la población de estudio, donde no existe diferencia estadísticamente significativa en la comparación de los marcadores biológicos de las dos poblaciones excepto, en los valores de HDL (lipoproteína de alta densidad), los cuales son mayores en el área rural, lo cual constituye un riesgo cardiovascular y pro-oxidante para la población urbana, ya que se ha demostrado que las HDL transportan el colesterol de los tejidos para su excreción y reciclaje, así mismo actúa como antioxidantes capaces de romper las LDL oxidadas, por otra parte esta diferencia entre las dos poblaciones puede ser debida, ya que en las zonas urbanas la alimentación es inadecuada por el mayor consumo de grasas, favoreciendo así las enfermedades o desequilibrios bioquímicos del organismo, aunado a que en los adultos mayores más del 60% de la población presentan sobrepeso.¹⁻⁴

Por otro lado las evidencias científicas han demostrado de que los pacientes con depresión, pueden cursar con procesos neurodegenerativos que ocurren en regiones circunscritas del sistema nervioso central, asimismo poseen un desequilibrio entre las defensas antioxidantes y la producción de especies reactivas de oxígeno, lo que resulta en el estrés oxidativo.⁸³⁻⁸⁶ Con relación a los marcadores de daño oxidativo, comparando la población deprimida del área rural con la población deprimida del área urbana, y de igual manera para los pacientes no deprimidos; encontramos que los valores de actividad de la enzima antioxidante SOD son mayores en la población deprimida del área rural en

comparación de la población del área urbana ($p < 0.05$), así como también los valores de GPx muestran el mismo comportamiento, lo que nos indica que los adultos mayores deprimidos del área rural tiene mayor cantidad de defensas antioxidantes en comparación con el área urbana y como consecuencia en la población deprimida del área urbana se presenta un aumento en la razón SOD/GPx, al igual que una mayor migración del daño oxidativo al ADN, en comparación con los del área rural, lo que nos demuestra el sistema dinámico en el cual los elementos antioxidantes se ajustan de acuerdo a las necesidades de los diferentes grupos analizados, ya que intervienen los diferentes estilos de vida de las dos poblaciones analizadas, así como también los factores pro-oxidantes del medio ambiente en el que viven.⁸⁷ En este sentido, con relación al lugar de residencia y el estilo de vida, los contaminantes ambientales encontrados comúnmente en los ambientes urbanos como: ozono (O_3), dióxido de nitrógeno (NO_2) y partículas en suspensión, provocan daño oxidativo en las biomoléculas, ya que son potentes oxidantes, y activan vías de señalización oxidativa intracelulares, siendo los adultos mayores de los grupos más vulnerables a estos efectos.⁸⁸

Para la determinación de los factores de riesgo para presentar depresión se encontró que tener daño oxidativo al ADN es factor de riesgo en las dos áreas de residencia, comparando con los no deprimidos, sin embargo observamos que para el área urbana existe mayor riesgo (de 15.22 veces más riesgo) en comparación al área rural (8.04 veces), lo cual, lo vinculamos a la mayor cantidad de factores pro-oxidantes que se encuentran en el medio ambiente así como también a los diferentes estilos de vida a los que están expuestos los adultos mayores del área urbana en comparación a los del área rural. Como se mencionó anteriormente, uno de los marcadores de oxidativo daño al ADN es la 8-2 deoxi-guanosina la cual se ha encontrado en pacientes con cáncer ya que esta involucrada en la reparación del ADN, a lo que se ha demostrado en diversos estudios elevado los niveles de esta, en presencia de cáncer de hígado, riñón e intestino; por otro lado, en investigaciones recientes (Masahiro-Irie 2005) se ha demostrado que la relación entre los factores psicosociales y pensamientos negativos, incluyendo la depresión y los niveles de 8-2 deoxi-guanosina en leucocitos, lo que nos indica un proceso de reparación al ADN bajo estas circunstancias psicosociales.⁸⁹

Por otro lado, el ser sedentario se presentó como factor de riesgo sólo en la población rural (10.3 veces), ya que en la población urbana la mayoría realizaba algún tipo de actividad física. Considerando que el sedentarismo contribuye a la obesidad y a diversas enfermedades; existen estudios en los que se menciona esta relación del sedentarismo y el estado depresivo.⁹⁰⁻⁹¹

Igualmente, se pudo observar que la disminución de la enzima antioxidante SOD, así como la capacidad antioxidante (AOx) total muestran una tendencia a ser factor de riesgo para depresión en el área rural, sin ser estadísticamente significativo; y solo la disminución de AOx se comporta así en el área urbana. Lo cual nos sugiere que, al existir una mayor cantidad de factores pro-oxidantes en el medio urbano, existe un mayor gasto de defensas antioxidantes, ante la demanda presentada, por los radicales libres y participando en ello la alostasis o proceso de adaptación ante los retos producidos por un ambiente urbanizado en comparación con el área rural.⁹² Por otra parte, en estudios realizados se ha mencionado que el estado antioxidante se relaciona con la patología de la depresión (Hirohito-Tsuboi, 2005) ya que disminuye el contenido de nitrito de los leucocitos en pacientes con desorden depresivo (Srivastava y otros, 2002), con niveles inferiores de catalasa, glutatión peroxidasa y óxido nítrico en eritrocitos en comparación de los controles sanos.⁹³

Del análisis de regresión lineal múltiple obtuvimos algunos resultados que nos permitieron comprender mejor las condiciones de los grupos de estudio. En el grupo de adultos mayores del área rural encontramos que existe correlación positiva en la migración del daño oxidativo al ADN con el puntaje de la prueba de Yasavage realizada para clasificar a los adultos mayores deprimidos y no deprimidos, de la misma manera se observa esta misma relación de migración en el área urbana; lo que nos indica que a mayor migración del daño oxidativo al ADN mayor es el puntaje de la prueba, lo que nos lleva a tener mayor probabilidad de depresión. En este sentido, se menciona que en el Sistema Nervioso Central (SNC) las catecolaminas (aminas involucradas en el estado depresivo) son una importante fuente de radicales libres, por ejemplo en el paso que está catalizado por la monoaminoxidasa, durante la ruptura metabólica de la dopamina, noradrenalina y serotonina, se produce H_2O_2 , o las mismas catecolaminas pueden incluso auto-oxidarse, relacionando así un aumento en la producción de radicales libres en el estado depresivo; asimismo, se observa una asociación negativa en antioxidantes totales (AOx), y promedio de horas de sueño, lo que nos muestra que el aumento de las defensas antioxidantes totales, y el aumento de horas de sueño, va a estar inversamente relacionado con el aumento al puntaje de la prueba GDS, es decir que al aumentar el puntaje del GDS, lo que indica un estado de posible depresión, hay una disminución de las defensas antioxidantes y las horas de sueño, considerando que con el aumento de promedio de horas de sueño se llevan a cabo funciones encaminadas a la recuperación y reparación de células, de ahí que se ha señalado que durante el sueño incrementan los niveles séricos de antioxidantes, con el fin de eliminar los RL generados durante el estado de vigilia.^{1, 59-62}

Por último se observa una mayor frecuencia de daño oxidativo al ADN en adultos mayores deprimidos del área urbana en comparación con el área rural, lo que también es adjudicado a estilo de vida y factores pro-oxidantes que existen en el ambiente urbanizado, lo cual corrobora todo lo anteriormente expuesto.

En general, se puede mencionar que los resultados apoyan la hipótesis de la existencia de una asociación entre el daño oxidativo y el estado depresivo, así como también un incremento en la frecuencia de éste en el área urbana, en comparación a la rural, además del efecto de algunos factores del estilo de vida como las horas de sueño, el sedentarismo y la ingesta de café con la depresión. Esta investigación apoya la alternativa de continuar la línea de investigación realizando estudios de tipo longitudinal y con una muestra mayor con el objetivo de confirmar los hallazgos.

XIII. CONCLUSIONES

HIPÓTESIS

Considerando que en los adultos mayores existe una disminución de defensas antioxidantes y el potencial de generar RL, aunado a que en el Sistema Nervioso Central (SNC) las catecolaminas son una importante fuente de radicales libres, mediante el metabolismo oxidativo de la dopamina, serotonina y otras aminos, están relacionadas con el trastorno depresivo, además de la presencia de un estilo de vida pro-oxidante y la residencia en un área urbana también producen un aumento en el daño oxidativo. Suponemos que habrá una relación de aumento de daño oxidativo en los adultos mayores deprimidos y que la proporción de adultos mayores deprimidos con residencia en un área urbana y daño oxidativo será mayor que la de su contraparte en el área rural.

Los resultados nos permiten concluir lo siguiente:

- Hay una relación entre los marcadores de estrés oxidativo actividad de SOD y GPx, capacidad antioxidante total y daño oxidativo al ADN con la depresión.
- Existe un mayor riesgo de presentar estrés oxidativo, mediante el marcador de daño oxidativo al ADN, en los deprimidos del área urbana en comparación con los del área rural.
- Los factores de estilo de vida: urbanismo, sedentarismo y horas de sueño están relacionados con el estado depresivo en adultos mayores.

XIV. PERSPECTIVAS

- Es conveniente proseguir con el estudio aumentando el tamaño de la muestra con el fin de obtener resultados estadísticamente significativos y concluyentes.
- Los resultados apoyan la propuesta de un ensayo clínico enfocado a determinar la concentración adecuada de suplementos antioxidantes para mitigar el daño oxidativo en adultos mayores deprimidos en cada zona de residencia.
- Sería acertado incluir más marcadores de estrés oxidativo como lo son la 8-2 deoxi-guanosina, catalasa, y la cuantificación de vitaminas presentes en la población, para así establecer más claramente la asociación del daño oxidativo y la depresión por lugar de residencia.

XV. REFERENCIAS

- 1.- Sánchez-Rodríguez M, Mendoza-Núñez V. Envejecimiento, enfermedades crónicas y antioxidantes, México: FES Zaragoza; 2003. p. 5-33.
2. Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58:249-65.
- 3.- Casado A, de la Torre R. Niveles de Superóxido dismutasa y catalasa en enfermedades del anciano, *Gac Med Méx.* 1998;134: 539-44.
- 4.- Tapia-Savedra A. Estrés oxidativo y depresión: ¿Un posible rol etiológico?. *Chil Neuro-Psiquiat.* 2005; 43: 329-36.
- 5.-González M, Ortiz R. Daño oxidativo y antioxidantes. México: UAM Unidad Iztapalapa: 2000; 3-8.
6. Blazer D, Williams CD. Epidemiology of dysphoria and depression in an elderly population. *Am J Psychiatry.* 1980;137:439-44.
7. Forsell Y, Winblad B. Incidence of major depression in a very elderly population. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999;14:368-72.
8. Bello M, Puentes-Rosas E, Medina-Mora ME, Lozano R. Prevalence and diagnosis of depression in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2005;47(suppl 1): S4-S11.
9. Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Deeg DJ, Wallace RB. Depressive symptoms and physical decline in community-dwelling older persons. *JAMA* 1998;279:1720-6.
10. Ávila-Funes JA, Garant MP, Aguilar-Navarro S. Relationship between determining factors for depressive symptoms and for dietary habits in older adults in Mexico. *Rev Panam Salud Publica.* 2006;19:321-30.
- 11.-Ranchor AV, Saldemar R, Bouma J, Buunk BP, Van del Heuvel WJA. An exploration of the relation between hostility and disease. *J Behav Med.* 1997; 20:223-40.
- 12.- Rosas V. Síndrome metabólico diagnóstico y prevención. *Bioquimia.* 2005; 30(2): 61-62.
- 13.- McEwen BS, Allostasis, allostasis load, and the aging nervous system: role of excitatory aminoacids and excitotoxicidad. *Neurocherhm Res.* 2000; 25:1219-31

- 14.- McEwen BS. Sex Stress and hippocampus: allostasis, allostasis load and de aging process. *Neurobiol Ageing*. 2002; 23:921-39.
- 15.-Seeman TE, McEwen BS, Rowe JW, Singer BH. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98:4470-75.
- 16.-Karlman AS, Singer BH, McEwen BS, Rowe JW, Seeman TE. Allostatic load as predictor of functional decline MacArthur studies of successful aging. *J Clin Epidemiol*. 2002; 55: 596-710.
- 17.- Wickens AP. Ageing and the free radical theory. *Respir Physiol*. 2001; 128:379-91
18. Calatayud M. Envejecimiento celular y molecular. Teorías del envejecimiento. En: Salgado A, Guillen F. *Manual de geriatría*. Barcelona: Salvat; 1986. p. 1-17
- 19.- San Martín H, Pastor A. Epidemiología de la vejez ¿Que edad tendrá usted cuando cumpla 70 años? Madrid, España: Interamericana; 1990.p. 169-429
- 20.- Knight AJ. Free radicals, antioxidants, aging and disease. Press. Washington AACC :1999.p. 45-57
- 21.- Cochill GR, Anderson JM, Hubbard BM, Slidders W. The effect of advanced old age on the neuron content of the cerebral cort. *J Neurol Sci*. 1983; 58: 233-44.
- 22.- Mintz J, Mintz LI, Arruda MJ, Hwang SS. Treatments of depression and the functional capacity to work. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49:761-68.
- 23.- Wells KB, Burnam MA, Rogers W, Hays R, Camp P. The course of depression in adult outpatients. Results from the Medical Outcomes Study. *Arch Gen Psychiatry*. 1992;49: 788-94.
- 24.-González J, García E. Geriatría algo más que una especialidad. *Cubana Med Gen Integr*. 2000;16(4):390-8.
- 25.- Wickens AP. Ageing and the free radical theory. *Respir Physiol* 2001; 128:379-91
- 26.-Ballester, Turó M. Antioxidantes, radicales libres y salud. Un enfoque químico orgánico-físico Barcelona España: Med Clin (Barc) 1996; 107: 509515.

- 27.- Medveded Z. An attempt at a rational clasification of theories of aging. *Biol Rev.* 1990; 65: 375-98.
- 28.- Hayflick L. Theories of biological aging is no longer an unsolved problem. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Apr;1100:1-13. Review.
- 29.- Sohal RS. The free radical hypothesis of aging: an appraisal of the current status. *Aging Clin Exp Res* 1993;5:3-17.
- 30.- Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev.* 1998;78(2):547-81.
- 31.- Yu BP, Kang CM, Jan JS, Kim DS. Can antioxidant supplementation slow the aging process? *Biofactors.* 1998;7:93-101.
- 32.- Sohal RS, Sohal BH, Orr WC. Mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide generation, protein oxidative damage and longevity in different species of flies. *Free Radic Biol Med.* 1995;19: 499-504.
- 33.-Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source biochemistry, and role in human. *Am J Med.* 1991; 91 Suppl 3C: 14S-22S
- 34.- Halliwell B. Gutteridge JMC, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: Where are we now? *J Lab Clin Med.* 1992; 119: 598-620
- 35.- Chessemann KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993; 49: 481-93
- 36.- Gutteridge JMC. Lipid peroxidation as biomarquer of tissue damage. *Clin Chem.* 1995; 41:1819-28
- 37.-Retel J, Hoedee B, Braun J, Lutgerink J, Van den Akker E, Wanamarta H, et al. Mutational specificity of oxidative DNA damage: *Mutat Res.* 1993; 299: 165-82.
- 38.- Knight JA. Free radicals: their presence in biological systems. In: *Free radicals, antioxidants, aging, & disease.* Washington: AACCC Press; 1999. p. 21-43.
- 39.- González FL, Castello PR, Gagliardio JJ. La glucosilación no enzimática de proteínas. Mecanismo y papel de la reacción en la diabetes y el envejecimiento. *Ciencia al día Internacional.* 2000; 3: 1-17.
- 40.- Aust AE, Eveleigh JF. Mechanism of DNA oxidation. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1999; 222: 246-52.

- 41.- Ames BN, Gol LS. Endogenous mutagens and the causes of aging and cancer. *Mutat Res.* 1991; 250: 3-16.
- 42.- Bilici M, Efe H, Koroglu MA, Uydu HA, Bekaroglu M, Deger O. Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *J Affect Disord.* 2001; 64: 43-51.
- 43.- Maes M, De Vos N, Pioli R, Demedts P, Wauters A, Neels H, *et al.* Lower serum vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J Affect Disord.* 2000; 58: 241-6.
- 44.- Harman D. Aging and oxidative stress. *JIFCC.* 1998; 10: 24-27.
- 45.- Anderson D, Plewa MJ. The international comet assay workshop. *Environ Mutagen.* 1998; 13: 67-73.
- 46.- Retana-Ugalde R, Altamirano-Lozano MA, Mendoza-Niñez VM, Molina-Alvarez B. Daño al ADN como posible predictor de fragilidad en el proceso de envejecimiento. *Tópicos de Investigación y Posgrado.* 1997; 5: 180-184.
- 47.- Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation.* 1996; 93: 1976-80.
- 48.- Chesserman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull.* 1993; 49: 481-93.
- 49.- Bunker VW. Free radicals, antioxidants and ageing. *Med Lab Sci.* 1992; 49: 299-312.
- 50.- Mendoza-Núñez VM. Daño al ADN en linfocitos de ancianos en relación al estado nutricional y niveles séricos de antioxidantes totales. Tesis para obtener el grado de Doctor en ciencias Facultad de estudios Superiores Zaragoza, UNAM; 2000. p. 83-85.
- 51.- Faure P, Corticelli P, Richard MJ, Arnaud J, Coudray C, Halimi S, *et al.* Lipid peroxidation and trace element status in diabetic ketotic patients: Influence of insulin therapy. *Clin Chem.* 1993; 39 (5): 789-793.
- 52.- Stringer MD, Görög PG, Freeman A, Kakkar V. Lipid peroxides and atherosclerosis. *Br Med J.* 1989; 298: 281-4.
- 53.- Teresita C, Daniel S. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. *Rev Cubana Cardiol.* 2000;14(1):55-60.

- 54.- Moore K, Roberts II J. Measurement of lipid peroxidation. *Free Rad Res.* 1998; 28: 659-671.
- 55.- Hatahet, Purmal Z, Wallace A. Oxidative DNA lesions as blocks to in vitro transcription by phase T7 RNA polymerase. *Ann NY Acad Sci.* 1994; 726: 346-8.
- 56.- Kuhnau J. The flavonoids: a class of semi- essential food components: their role in human nutrition. *World Rev Nutr Diet.* 1976; 24: 117-120.
- 57.- [Gutiérrez M](#). Oxidantes en el humo del cigarro y enfermedades cardiopulmonares. *Rev Cubana Med.* 2003;42: 54-5
- 58.-Gómez M, Flores L. Efectos sobre la salud de la exposición crónica al humo del tabaco en fumadores y no fumadores. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 1998;14(2):180-4.
- 59.- Hernández T.M. Alteraciones metabólicas en el alcoholismo. *Rev Cubana Aliment Nutr.* 1996; 10:1-7.
- 60.-Chidambara Murthy KN, Singh RP, Jayaprakasha GK. Antioxidant activities of grape pomace extracts. *J Agric Food Chem.* 2003; 51: 1850-1857.
- 61.- Venegas M, Gamboa O. Chronic Sleep Deprivation: A Cancer Risk Factor
Grupo Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Grupo de Investigación Clínica. 2008; 52-9.
- 62.- Lehotsky J, Kaplan P, Membrane ion transport system during oxidative stress in rodent brain: protective effect of stobadine other antioxidants. *Life Sciences.* 1999; 65 (19): 1951-56.
- 63.- Maes M.D, De Vos MD. Lower serum vitamin E concentrations in major depression
Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. *J Affect Dis.* 1999; 58 (2000) 241-46.
- 64.- Mintz J, Mintz LI, Arruda MJ, Hwang SS. Treatments of depression and the functional capacity to work. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49:761-768.
- 65.- Wells KB, Burnam MA, Rogers W, Hays R, Camp P. The course of depression in adult outpatients. Results from the Medical Outcomes Study. *Arch Gen Psychiatry.* 1992; 49:788-94.
- 66.- Von Korff M, Ormel J, Katon W, Lin EH. Disability and depression among high utilizers of health care. A longitudinal analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49: 91-100.

- 67.- Serrano S, Py cols. Depresión. Guía de la sociedad española de medicina familiar y comunitaria. 2001; 1: 10-1.
- 68.- Nies, A. D. S. Robinson. Amines and monoamine oxidase in relation to aging and depression in man. *Psychosom Med.* 1971; 33: 470-5.
- 69.- Dorado M, Rugerio V, Rivas A. Estrés oxidativo y neurodegeneración. *Rev Fac Med UNAM.* 2003; 46(6): 229-35.
- 70.- Dröge Wulf. Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiol Rev.* 2002; 82: 47-95.
- 71.- Olanow CA. A Radical Hypothesis for neurodegeneration. *TINS* 1993; 16: 439-444.
- 72.- López D, Rivas A. Estrés oxidativo, metabolitos oxidados de dopamina y enfermedad de Parkinson. *Rev Fac Med UNAM.* 2008; 51(3): 104-07.
- 73.- KanKaapâ A, Meririnne E, Ariniemi K, Timo S. Oxalic acid stabilizes dopamine, serotonin, and their metabolites in automated liquid chromatography with electrochemical detection. *J Chromatography.* 2001; 53: 413-419.
- 74.- Graham DG. Oxidative pathways for catecholamines in the genesis of neuromelanin and cytotoxic quinones. *Mol Pharmacol.* 1978; 14, 133-643.
- 75.- Lotharius J, Brundin P. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and alpha-synuclein. *Nat Rev Neurosc.* 2002; 3: 932-942.
- 76.- LaVoie MJ, Ostaszewski BL, Weihofen A, Schlossmacher MG, Selkoe DJ, Dopamine covalently modifies and functionally inactivates parkin. *Nat Med.* 2005; 11: 1214-1221.
- 77.- Díaz J, Alonso JM, Serrano E, Gimbert EM, Acosta F, Colomina J. Nuevos marcadores plasmáticos de gravedad en pacientes críticos: lipoperoxidos, estado antioxidante total e índices de activación leucocitaria. *L'Ecobiologiste.* 2000; 246 (104): 105-9.
- 78.- Baldwin D, Birtwistle J. An atlas of depression. Southampton UK: The Parthenon Publishing Group; 2002, 69-72
- 79.- Terland O, Flatmark T, Tangeras A, Gronberg M. Dopamina oxidation generates an oxidative stress mediated by dopamine semiquinone and unrelated to reactive oxygen species. *J Mol Cell Cardiol.* 1997; 29: 1731-8.
- 80.- Calatayud M. Envejecimiento celular y molecular. Teorías del envejecimiento. En: Salgado A, Guillen F. Manual de geriatría. Barcelona: Salvat; 1986. p. 1-17.

- 81.- Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003; 58:249-265.
- 82.- Cochill GR, Anderson JM, Hubbard BM, Slidders W. The effect of advanced old age on the neuron content of the cerebral cort. *J Neurol Sci.*1983; 58: 233-244.
- 83.-López I, Rodríguez H. Propuesta de intervención para ancianos deprimidos. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 1999;15(1):19-23.
- 84.- Sánchez López M, Mesa Ridel G, Fernández Mederos J, Riera Betancourt C. Prevalencia de depresión en ancianos no institucionalizados. *Rev Cubana Hig Epidemiol.* 1992; 30(2): 75-83.
- 85.- Douki S Tabane K. Depresión y cultura. *Salud Mundial.* 1996;49(2):22-3.
- 86.-García Rodríguez C. Aspectos psicosociales a considerar por el médico de la familia en la tercera edad. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 1991;7(3):271-5.
- 87.-Terán M. La definición de lo urbano. *Estudios Geograficos.* 1975;138:265-301.
- 88.- Schewartz J. Air pollution and daily mortality: a review and meta análisis. *Environ Res* 1994; 64: 36-52.
- 89.- Masahiro Irie M, Hiroshi Kasai. Depression and possible cancer risk due to oxidative DNA damage. *J Psychiatr Res.* 2005; 39(6):553-60.
- 90.-Becker B. El efecto del ejercicio y el deporte en el área emocional. *Efdeportes.*1998;12: 149-63.
- 91.-Jiménez M, Martínez P, Miró E, Sánchez A. Bienestar psicológico y hábitos saludables: ¿están asociados a la práctica de ejercicio físico?. *Int J Clin Health Psychol.* 2002; 8(1): 185-202.
- 92.-Bruce S. McEwen. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging.* 2002;23: 921–39.
- 93.- Hirohito Tsuboi, Asami Tatsumi, Keiko Yamamoto, Fumio Kobayashi, Kayoko Shimoj, Naohide Kinae. Conexiones posibles entre la tensión de trabajo, síntomas depresivos, lípido modulación y antioxidantes. [J Affect Disord.](#) 2006 ;91(2-3):133-8.

XVI. ANEXOS

ANEXO 1



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES *ZARAGOZA*
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA**

**INSTRUCCIONES para el llenado de la
MINI ESCALA DE DEPRESIÓN GERIÁTRICA**

Es una escala de auto-aplicación para detectar posibles síntomas de depresión en los adultos mayores. Consta de treinta preguntas a contestar SI o NO.

Tiempo de aplicación: 15 minutos.

Puntos de corte:

0 - 10 = Normal

≥ 11 = Depresión

- A continuación voy a darle un pequeño cuestionario en el que tiene que marcar con una cruz (X) su respuesta en el lado derecho de la hoja, la cual sólo podrá ser SI o NO según sea el caso.
- Lea con atención pregunta por pregunta y conteste.
- No olvide anotar sus datos en la parte superior de la hoja, en donde se le indica.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES * Z A R A G O Z A *
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

Clave:

Escala de Depresión Geriátrica
de Yesavage*

Nombre: _____

Fecha de evaluación: _____ Edad: _____ Género: _____

No.	Síntomas	SI	NO
1	¿Está básicamente satisfecho(a) con su vida?	0	1
2	¿Ha renunciado a muchas de sus actividades e intereses?	1	0
3	¿Siente que su vida está vacía?	1	0
4	¿Se encuentra a menudo aburrido(a)?	1	0
5	¿Tiene esperanza en el futuro?	0	1
6	¿Se siente molesto(a) por pensamientos que no puede sacarse de la cabeza?	1	0
7	¿Tiene a menudo buen ánimo?	0	1
8	¿Tiene miedo de que algo malo le vaya a ocurrir?	1	0
9	¿Se siente feliz la mayor parte del tiempo?	0	1
10	¿Se siente a menudo abandonado(a)?	1	0
11	¿Está a menudo intranquilo(a) e inquieto(a)?	1	0
12	¿Prefiere quedarse en casa más que salir y hacer cosas nuevas?	1	0
13	¿Frecuentemente está preocupado(a) por el futuro?	1	0
14	¿Encuentra que tiene más problemas de memoria que la mayoría de la gente?	1	0
15	¿Piensa que es maravilloso vivir?	0	1
16	¿Se siente a menudo desanimado(a) y melancólico(a)?	1	0
17	¿Se siente bastante útil en el medio en el que está?	0	1
18	¿Está muy preocupado(a) por el pasado?	1	0
19	¿Encuentra la vida muy estimulante?	0	1
20	¿Es difícil para usted poner en marcha nuevos proyectos?	1	0
21	¿Se siente lleno(a) de energía?	0	1
22	¿Siente que su situación es desesperada?	1	0
23	¿Cree que mucha gente está mejor que usted?	1	0
24	¿Frecuentemente está preocupado(a) por pequeñas cosas?	1	0
25	¿Frecuentemente siente ganas de llorar?	1	0
26	¿Tiene problemas para concentrarse?	1	0
27	¿Su estado de ánimo es mejor al levantarse por las mañanas?	0	1
28	¿Prefiere evitar las reuniones sociales?	1	0
29	¿Es fácil para usted tomar decisiones?	0	1
30	¿Su mente está tan clara como lo acostumbraba estar?	0	1

*Traducción de la Unidad de Investigación en Gerontología

PUNTAJE TOTAL _____

Fuente: Brink TL, Yesavage JA, Lum O, Heerseman PH, Rose TL. Screening test for geriatric depression. Clin Gerontol 1962; 1: 37-43.

Encuestador: _____

Supervisor: _____

ANEXO 2

Cuestionario de Estilos de Vida

Objetivo: Identificar los estilos de vida adoptados por la persona en el presente y en el pasado. **Características:** Es un cuestionario semi-estructurado integrado y validado por consenso de expertos que evalúa los estilos de vida que la persona mantiene

Estructura: El cuestionario está conformado por 12 apartados que exploran el tabaquismo, el consumo de cafeína, bebidas alcohólicas, ejercicio físico, horas de sueño al día e higiene personal.

Tiempo aproximado de aplicación: 15 minutos.

Material requerido: Cuestionario y lápiz.

Espacio físico recomendado: Se requiere privacidad, para que responda con veracidad.

Protocolo de aplicación:

1. Para la evaluación de los estilos de vida que la persona mantiene en el presente, se considerarán los estilos adoptados durante el último año de manera ininterrumpida. Con respecto al pasado se evaluarán los estilos de vida adoptados de los 45 años a la fecha si fueron mantenidos por más de un año. En el caso de que la persona mantenga los estilos de vida desde los 45 años a la fecha se deberá anotar tanto en el apartado del pasado como del presente.
2. Los estilos de vida de menos de un año serán anotados en el apartado de observaciones.
3. Explique a la persona el objetivo y relevancia del cuestionario: *“Le haremos algunas preguntas de tipo personal sobre sus estilos de vida adoptados de los 45 años a la fecha”. “Es muy importante que responda correctamente, ya que la orientación o apoyo que se le proporcionará para mantener o mejorar su estado de salud y bienestar depende de la veracidad de las mismas”. “Esta información es confidencial”. ¿Está usted de acuerdo en responder el cuestionario?*

4. Especifíquele a la persona el número de preguntas que tiene el cuestionario y el tiempo aproximado de aplicación.
5. El cuestionario no es de auto-aplicación, debido a la confusión que pueden generar algunas preguntas.
6. Asegúrese de que la persona no tiene problemas auditivos o cognitivos severos que le impidan escuchar o comprender las preguntas.
7. Preferentemente aplique el cuestionario sin la presencia de familiares.
8. Si la persona no puede responder el cuestionario, las respuestas las podrá emitir el cuidador primario, lo cual deberá especificar en el apartado de observaciones.
9. Dé el tiempo suficiente para responder a cada una de las preguntas.
10. Si nota alguna duda o vacilación en la respuesta, vuelva a plantearla para asegurarse que la respuesta sea veraz.
11. Debe considerar la escolaridad de la persona para utilizar el lenguaje apropiado, podrá hacer la pregunta de manera diferente a lo establecido en el cuestionario, siempre y cuando esté usted seguro(a) de que no está cambiando el sentido y objetivo de la pregunta. Si tiene alguna duda corrobórelo con el supervisor.
12. El instrumento debe ser llenado en su totalidad, revisado por el evaluador y el supervisor y ambos deben anotar su nombre en el espacio correspondiente.

Escala de evaluación: Descriptiva.



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES * Z A R A G O Z A *
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

CUESTIONARIO DE ESTILOS DE VIDA

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Fecha de aplicación: _____

Clave:

1. ¿Fuma de manera ininterrumpida **durante el último año**? SI NO

Si su respuesta es **Sí** especifique número de cigarrillos y tiempo (años) de consumo.

Número de cigarrillos por día	
Tiempo de consumo (años)	

2. ¿Fumó en el pasado de los 45 años en adelante? SI NO

Si su respuesta es **Sí** especifique número de cigarrillos y tiempo (años) de consumo.

Número de cigarrillos por día	
Tiempo de consumo (años)	

3. ¿Convive con alguna persona fumadora **durante el último año**? SI NO

Si su respuesta es **Sí** especifique aproximadamente el número de cigarrillos que consume el fumador y tiempo (años) en el que usted ha estado expuesto(a).

Número de cigarrillos por día	
Tiempo de exposición (años)	

4. ¿Consume bebidas con cafeína, como café de grano o soluble, té negro o refrescos de cola (más de 3 tazas o vasos al día) **durante el último año**? SI NO

Si su respuesta es **Sí** especifique número de tazas o vasos por día y tiempo (años) de consumo.

Número de tazas o vasos por día	
Tiempo de consumo (años)	

5. ¿Consumió bebidas con cafeína, como café de grano o soluble, té negro o refrescos de cola (más de 3 tazas o vasos al día) de los 45 años en adelante? SI NO

Si su respuesta es **Sí** especifique número de tazas o vasos por día y tiempo (años) de consumo.

Número de tazas o vasos por día	
Tiempo de consumo (años)	

6. ¿Consume bebidas alcohólicas durante el último año? (más de una vez por semana)?

SI NO

Si su respuesta es **Sí** especifique número de copas o equivalentes (cervezas individuales, vasos con bebidas combinadas) por día o por semana y tiempo (años) de consumo.

Número de copas o equivalente por día	
Tiempo de consumo	
Número de copas o equivalente por semana	
Tiempo de consumo	

7. ¿Consumió bebidas alcohólicas de los 45 años en adelante (más de una vez por semana)?

SI NO

Si su respuesta es **Sí** especifique número de copas o equivalentes (cervezas individuales, vasos de combinación de bebida y refresco o pulque) por día o por semana y tiempo (años) de consumo.

Número de copas o equivalente por día	
Tiempo de consumo	
Número de copas o equivalente por semana	
Tiempo de consumo	

Si consume o consumía bebidas alcohólicas especifique la(s) más frecuente(s). **Marque con una cruz.**

TIPO DE BEBIDA	PRESENTE	PASADO
Brandy		
Alcohol al 96%		
Ron		
Tequila		
Vodka		
Cerveza		
Pulque		
Vino tinto		
Vino blanco		
Otros: Especifique		

8. ¿Realiza ejercicio físico en el último año (cuatro veces o más por semana, por más de 30 minutos al día)?

SI NO su respuesta es **Sí**

especifique número de veces por semana, el tiempo promedio por día y los años o meses de práctica.

Número de veces por semana	
Tiempo promedio por día	
Tiempo de práctica (especifique años o meses)	

9. ¿Acostumbraba realizar ejercicio físico de los 45 años en adelante (cuatro veces por semana o más, por más de 30 minutos al día)? SI NO

Si su respuesta es **Sí** especifique número de veces por semana, el tiempo promedio por día y los años o meses que practicaba.

Número de veces por semana	
Tiempo promedio por día	
Tiempo de práctica (especifique años o meses)	

Especifique el tipo de ejercicio que realiza o realizaba. **Marque con una cruz.**

Actividad	Presente	Pasado
Caminar		
Correr		
Gimnasia		
Yoga		
Tai Chi		
Natación		
Baile de salón		
Baile regional		
Otros. Especifique		

10. ¿Cuántas horas duerme al día (día y noche) en el último año? _____

De día: _____ De noche: _____

10. ¿Cuántas veces se baña a la semana en el último año?

Número de veces por semana	
----------------------------	--

11. ¿Cuántas veces al mes se corta las uñas de manos y pies en el último año?

Uñas de manos	Uñas de pies
---------------	--------------

12. ¿Cuántas veces se lava los dientes al día o a la semana en el último año?

Número de veces por día	
Número de veces por semana	

OBSERVACIONES: _____

Evaluador(a): _____

Supervisor(a): _____

Estado de Salud y Polifarmacia

Objetivo: Determinar el estado de salud y polifarmacia.

Características: Es un cuestionario semi-estructurado de autoreporte integrado y validado por consenso de expertos.

Estructura: El cuestionario está conformado por 19 preguntas integradas en 3 secciones.

Tiempo aproximado de aplicación: 10 minutos.

Material requerido: Cuestionario y lápiz.

Espacio físico recomendado: No se requiere privacidad, puede aplicarse en pequeños grupos (máximo 10 personas).

Protocolo de aplicación:

1. Explique a la persona el objetivo y relevancia del cuestionario: *“Le haremos algunas preguntas de tipo personal sobre fecha y lugar de nacimiento, religión, escolaridad, con quién vive, ingresos económicos, enfermedades que padece y medicamentos que consume”*. *“Es muy importante que responda correctamente, ya que la orientación o apoyo que se le proporcionará para mantener o mejorar su estado de salud y bienestar depende de la veracidad de las mismas”*. *“Esta información no será utilizada en programas gubernamentales de apoyo para personas adultas mayores”*. *“¿Está usted de acuerdo en responder el cuestionario?”*.
2. Especifique a la persona el número de preguntas que tiene el cuestionario y el tiempo aproximado de aplicación.
3. Pregúntele si sabe leer y escribir sin dificultad y si podría responderlo sin ayuda. Si la respuesta es afirmativa, indíquele que lo conteste, aclarándole que si tiene alguna duda usted está a sus órdenes para resolvérsela. Si la persona tiene dificultad para leer o escribir o usted considera que tendrá dificultades para responderlo, aplíquelo usted.

4. Asegúrese de que la persona no tiene problemas auditivos o cognitivos severos que le impidan escuchar o comprender las preguntas.
5. Preferentemente aplique el cuestionario sin la presencia de familiares.
6. Si la persona no puede responder el cuestionario, las respuestas las podrá emitir el cuidador primario, lo cual deberá especificar en el apartado de observaciones.
7. Proporcione el tiempo suficiente para responder a cada una de las preguntas.
8. Si nota alguna duda o vacilación en la respuesta, pregúntele nuevamente para asegurarse que la respuesta es correcta. **No induzca la respuesta.**
9. Debe considerar la escolaridad de la persona para utilizar el lenguaje apropiado, podrá hacer la pregunta de manera diferente a lo establecido en el cuestionario, siempre y cuando esté usted seguro(a) de que no está cambiando el sentido y objetivo de la pregunta, si tiene alguna duda corrobórelo con el supervisor.
10. Si en el apartado de ingresos económicos, usted observa que la persona no quiere responder, explíquele que la información es confidencial y que no será utilizada para otros fines, aunque si no quiere responder no insista.
11. Respecto a los medicamentos que consume, la persona deberá llevarlos el día que se aplique el cuestionario. Por tal motivo, usted tuvo que haberle informado en una sesión previa la necesidad de llevar los medicamentos. Si no se presenta con ellos, deje pendiente el apartado de medicamentos y cítelo en otra ocasión para completar con veracidad el cuestionario.
12. El instrumento debe ser llenado en su totalidad, revisado por el evaluador y el supervisor y ambos deben anotar su nombre en el espacio correspondiente.

Escala de evaluación: Descriptiva



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES * Z A R A G O Z A *
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA

CUESTIONARIO ESTADO DE SALUD Y POLIFARMACIA

Clave:

I. INFORMACIÓN GENERAL

Nombre(s) _____ Apellido Paterno _____ Apellido Materno _____

1. Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____

2. Sexo M F 3. Lugar de nacimiento: _____

4. Estado Civil: _____ 5. Religión: _____

6. Lugar de residencia en los últimos 5 años (marque con una X la opción):

Urbano Suburbano Rural Cd. de México

Especifique el lugar: _____

¿Desde hace cuánto tiempo vive ahí? _____ años.

7. Escolaridad

- Ninguna
- Sabe leer y escribir
- Primaria completa o incompleta
- Secundaria completa o incompleta
- Bachillerato completo o incompleto
- Carrera técnica completa o incompleta
- Estudios de licenciatura incompletos
- Estudios de licenciatura completos

Número de años de escolaridad _____

Especificar

8. Ocupación(es) anterior(es): _____

Por más de 5 años

9. Ocupación(es) actual(es): _____

Por más de 2 años

10. ¿Con quién vive?

- Solo
- Esposo(a)
- Hijo(a)(s)

- Nieto(a)(s)
 - Otros familiares. Especifique: _____
 - Amigos
 - Otros, especifique: _____
11. ¿Con cuántas personas vive?: _____

II. ASPECTOS SOCIOECONÓMICOS

12. Fuentes de ingreso económico:

- Aún trabaja
- Apoyo del esposo(a)
- Pensión de jubilación
- Pensión de invalidez
- Pensión de viudez
- Apoyo familiar
- Otros

13. Ingreso económico familiar mensual: \$ _____

III. ASPECTOS DE SALUD

14. ¿Tiene alguna(s) enfermedad(es) actualmente? SI NO

Si su respuesta es Sí, especifique el tiempo de diagnóstico en años o meses

- Diabetes mellitus (tiempo de diagnóstico) _____
- Hipertensión arterial (tiempo de diagnóstico) _____
- Cardiopatía (tiempo de diagnóstico) _____
- Trastornos articulares (tiempo de diagnóstico) _____
- Otros, especifique diagnóstico y tiempo _____

15. ¿Actualmente consume algún medicamento por largos periodos por alguna enfermedad crónica? (Considerar laxantes, antiácidos, vitamínicos específicos, homeopáticos y herbolaria). (Especificar el número de semanas, meses o años que lleva consumiéndolos en la columna Tiempo de consumo)

Medicamento	Indicado para	Dosis	Indicado por	Tiempo de consumo

16. De acuerdo con la respuesta anterior ¿existe polifarmacia (consume 5 o más medicamentos al día por más de un mes)? SI NO

17. ¿En los últimos doce meses ha tenido diagnósticos nuevos (Incluyendo padecimientos crónicos, agudos y hospitalizaciones)?

SI NO

En caso afirmativo anótelos en los siguientes renglones.

18. ¿Cómo clasificaría su estado de salud?

Excelente Bueno Regular Malo Muy malo

19. ¿Cómo consideraría su estado de salud en comparación con las personas de su misma edad?

Mejor Igual Peor

OBSERVACIONES: _____

Evaluador(a): _____

Supervisor(a): _____

Fecha de aplicación: _____ (día/mes/año)