



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE PEDIATRÍA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA AMPLITUD DEL SEGMENTO N1/P2 DEL
POTENCIAL AUDITIVO EVOCADO Y L-TRIPTOFANO PLASMÁTICO EN LOS
PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1 CON DEPRESIÓN Y CONTROLES**

TESIS

Para obtener la subespecialidad de

ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta:

Médico Pediatra: Susana Amada Mejenes Alvarez

TUTORES:

DRA. ROCIO HERRERA MARQUEZ¹

DR. GABRIEL MANJARREZ GUTIERREZ²

¹Departamento de Endocrinología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Siglo XXI. ²Laboratorio de Neuroquímica del Desarrollo. Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, Siglo XXI

México, D.F. Noviembre 2006



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.

COLABORADORES:

Médico Psiquiatra Jorge Luis Ponce Carmona. Departamento de Psiquiatría del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Los registros electrofisiológicos fueron efectuados en la Unidad de Investigación Biomolecular del Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI del IMSS, a cargo del Dr. Armando Mansilla Olivares.

AGRADECIMIENTOS :

Al servicio de Endocrinología y al Hospital de Pediatría por ser mi casa en estos años y darme la oportunidad de seguir creciendo en mi formación como médico.

A todos las personas que han estado conmigo a lo largo de este camino, y que han influido en mi aprendizaje como persona y ser humano.

Agradezco a mis padres y hermanos por su gran apoyo incondicional.

A Fernando, María Fernanda y Suzette por ser mi principal motivo para superarme

INDICE

Abreviaturas	4
Resumen	5
Antecedentes científicos	6
Planteamiento del problema	11
Hipótesis	11
Objetivos	11
Material y métodos	12
Consideraciones éticas	17
Recursos para el estudio	17
Resultados	19
Discusión	24
Conclusiones	32
Bibliografía	33
Anexos	38

ABREVIATURAS MAS FRECUENTEMENTE USADAS EN EL TEXTO

Alb	Albúmina
CDI	Children Depression Inventory
Cr	Creatinina sérica
CT	Colesterol Total
DM	Diabetes mellitus
DME	Diabetes mellitus experimental
FL	Fracción libre del L-triptofano plasmático
HbA _{1c}	Hemoglobina glucosilada
5-HIAA	Acido 5-hidroxi-indol-acético
5-HT	Serotonina ó 5-hidroxitriptamina
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
IMC	Indice de masa corporal
L-Trp	L-Triptofano
LCR	Líquido cefalorraquídeo
mseg	Milisegundos
µV	Microvolt
N1/P2	Componente formado por una onda negativa a los 100 mseg (N1) y una onda positiva a los 200 mseg (P2) en los potenciales auditivos evocados de larga latencia
PAELL	Potencial auditivo evocado de larga latencia
PET	Tomografía por emisión de positrones
PGA	Productos de glucolización avanzada
RD	Rata diabética
SERT	Proteína transportadora de serotonina
TG	Triglicéridos
TrpOH	Triptófano-5-hidroxilasa

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si los pacientes diabéticos deprimidos presentan disminución de la actividad serotoninérgica central en un grado mayor a los pacientes diabéticos no deprimidos y controles sanos, a través de la concentración de la fracción libre (FL) del L-Triptofano (L-Trp) plasmático y de la amplitud del segmento N1/P2 del potencial auditivo evocado de larga latencia (PAELL).

MATERIAL Y METODOS: Se efectuó un estudio transversal, analítico en 29 adolescentes, 20 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (9 diabéticos con depresión y 11 diabéticos sin depresión) y 9 controles sanos. Previo consentimiento informado a todos los pacientes se les midió glucosa, creatinina, colesterol total, triglicéridos, albúmina, L-Trp y se les realizó el PAELL.

RESULTADOS: No Existió diferencia significativa en relación a la edad y los datos somatométricos entre los grupos de estudio. Los pacientes de diabéticos deprimidos presentaron niveles más elevados de hemoglobina glucosilada (Hb_{A1c}) en comparación a los diabéticos no deprimidos. Además ambos grupos de pacientes tuvieron disminución significativa del L-Trp libre, unido a albúmina y total en relación a los controles ($p < 0.01$). Es importante hacer notar que ambos grupos de pacientes diabéticos deprimidos y no deprimidos presentaron un aumento significativo de la amplitud del segmento N1/P2 y un retraso en las latencias de N1 y P2 en relación a los controles sanos ($p < 0.01$).

CONCLUSIONES: El aumento de la amplitud del componente N1/P2 del PAELL junto con la menor concentración de la FL de L-Trp plasmático reflejan cambios en la corteza auditiva. Los hallazgos observados en los pacientes diabéticos deprimidos como no deprimidos corresponden a un tono serotoninérgico disminuido. Por lo tanto, creemos que los presentes resultados tienen una importante relevancia clínica, ya que sabemos que el sistema serotoninérgico cerebral juega un papel clave en la fisiopatología de varios desórdenes neuropsiquiátricos que se encuentran frecuentemente presentes en los pacientes diabéticos como lo es la depresión. En base a lo anterior el uso del registro del componente N1/P2 de los PAELL puede ser indicador clínico electrofisiológico, no invasivo de los cambios de la actividad serotoninérgica cerebral en pacientes con DM tipo1 con y sin depresión.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

I.A) Diabetes mellitus asociada con depresión

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM 1) es la que predomina en la infancia y en la adolescencia. En México, la incidencia reportada de la DM 1 es de 1.5/100,000 por año por lo que se encuentra entre los países con menor incidencia de la enfermedad.¹ La DM 1 es uno de los padecimientos infantiles más comunes, el riesgo estadístico de padecer DM 1 en los miembros de la familia de una persona que presenta la enfermedad es significativamente mayor en comparación a la población en general.² Hasta el momento existe el consenso general que en la fisiopatología de la DM 1 participan factores genéticos y ambientales, que desencadenan una serie de procesos inmunológicos en donde intervienen los mecanismos de autoinmunidad del organismo²⁻⁴. La asociación de DM y depresión se ha relacionado con el descontrol metabólico y deterioro en su calidad de vida⁵⁻⁷. En nuestro medio, el sexo femenino y tener un periodo largo mayor de 5 años con la enfermedad son factores que se asocian a la presencia de depresión.^{5,8} La elevada prevalencia de depresión ha sido atribuida a diversos factores de riesgo, como los cambios en el estilo de vida, falla en los mecanismos de defensa y afrontamiento del individuo al medio ambiente, así como el inadecuado apoyo social y familiar en los pacientes diabéticos tipo 2.⁸⁻¹⁰ Sin embargo se desconoce hasta el momento como participan estos factores en el desarrollo de la depresión en los pacientes diabéticos tipo 1.¹¹ En el 2003, se realizó un estudio en el Hospital de Pediatría de CMN, SXXI del IMSS, sobre psicopatología en los pacientes escolares con DM 1, en el cual se estudiaron a 52 adolescentes de 13.5 ± 2.7 años de edad, con una evolución de la enfermedad de

4.25 ± 2.4 años, se encontró una incidencia de depresión del 21.15 %, en los cuales el 21.16% tenían disfunción familiar ($p < 0.05$).¹²

El diagnóstico de depresión se realiza mediante los criterios del Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-IV).¹³ La detección de la depresión se realiza mediante escalas autoaplicables, entre ellas se encuentra el Inventario de Depresión de Beck (BDI)¹⁴ y escalas aplicadas por el entrevistador como la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS).¹⁵ Ambas escalas muestran confiabilidad y validez adecuadas en sus versiones en español en los pacientes depresivos adultos con comorbilidad médica. En los niños se cuenta con el Children Depression Inventory (CDI) de la doctora Maria Kovacs, el cual consiste en un cuestionario autoaplicable de 27 reactivos diseñado para niños de 6 a 17 años, que ha mostrado una sensibilidad de 80% y especificidad de 70 a 91% por lo que se considera una herramienta útil en el escrutinio de depresión.¹⁶⁻²²

I.B) Fisiopatología de la depresión en el paciente diabético, el papel de la serotonina

Se conoce que la serotonina (5-HT, 5-hidroxitriptamina) cerebral está involucrada en la fisiopatología de diversos trastornos psiquiátricos incluyendo la depresión, conducta obsesivo-compulsiva, adicciones, ansiedad generalizada y autoagresión.²³ Este subgrupo de trastornos mentales generalmente tiene una respuesta favorable a los medicamentos inhibidores de la recaptura de la serotonina²⁴⁻²⁷, esta respuesta favorable se ha relacionado a la concentración elevada de serotonina plaquetaria en los pacientes con DM. Se ha observado que una de las alteraciones más frecuentes que se presentan durante la depresión es

la modificación funcional del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, expresada por hipercortisolemia y prueba de supresión a la dexametasona anormal, sin embargo estas alteraciones pueden ser producidas también por la propia DM.^{28,29} Por otro lado, existe evidencia experimental en ratas diabéticas que tienen una disminución de la síntesis de 5-HT en hipotálamo, tallo y corteza cerebral, secundario a una disminución en la concentración de la fracción libre del L-Trp plasmático (FL de L-Trp), aminoácido precursor de la síntesis de la serotonina.^{30,31}

El L-Trp es un aminoácido esencial en el organismo, que se ingiere de las proteínas de la dieta. Viaja en el plasma en dos formas: el 90% unido a albúmina y el 10% restante en forma libre. La relación que guardan estas dos fracciones es la que regula la cantidad de aminoácido disponible para su paso al cerebro. Una vez que el aminoácido se encuentra en el tejido nervioso de inmediato es captado por las neuronas serotoninérgicas en donde es hidroxilado en la posición 5 por la triptófano-5-hidroxilasa 2 (TrpOH)², el 5-hidroxitriptófano formado es descarboxilado por la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos, para producir serotonina.³² La 5-HT es una indolamina producida por un grupo de neuronas de los núcleos del rafe localizados en el tallo cerebral. Los axones derivados de estas neuronas inervan varias áreas importantes del sistema nervioso central como son: médula espinal, cerebelo, área preóptica, sistema extrapiramidal, hipocampo y células ependimarias de los ventrículos. Además, la mayor concentración de serotonina en la corteza cerebral se localiza en la corteza sensorial primaria, especialmente en la capa IV de la corteza somatosensorial y auditiva. En estas áreas se recibe aferencia talámica y serotoninérgica procedente del tallo cerebral.³²⁻³⁴

I.C) Indicadores biológicos de la actividad serotoninérgica cerebral

Para el estudio de la actividad de la vía serotoninérgica cerebral existen indicadores bioquímicos (actividad enzimática, cantidad del precursor y el neurotransmisor), electrofisiológicos (mapeo con electroencefalograma, potenciales evocados) e imagenológicos (medición de volumen hipocámpico, ventricular, etc.).³³⁻³⁶ La actividad serotoninérgica ha sido estudiada a través de indicadores bioquímicos periféricos como los niveles de ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA) en líquido cefalorraquídeo y el transporte de serotonina en las plaquetas. Sin embargo, dichos indicadores tienen una correlación cuestionable con la actividad serotoninérgica central. Recientemente, se ha utilizado el marcaje de la actividad de la proteína de recaptura de la serotonina (SERT) y de receptores específicos para serotonina, de los cuáles existen 15 subtipos diferentes, en diversas regiones cerebrales mediante tomografía de emisión de positrones (PET). Los estudios en el LCR tienen el inconveniente por su naturaleza invasiva y dolorosa, las evaluaciones con PET por el costo y la complejidad tecnológica que requieren no son de uso frecuente.³²⁻³⁶

Los potenciales evocados son el registro amplificado de la actividad eléctrica neuronal frente a estímulos acústicos, visuales o somáticos. Proporcionan datos acerca de cómo diversas estructuras del encéfalo procesan la información. Los potenciales auditivos evocados (PAE) representan la actividad de la vía auditiva, pueden clasificarse de acuerdo al momento de aparición después del estímulo que los generan en tempranos, intermedios y tardíos. Los tempranos se forman en el octavo nervio craneal hasta el núcleo coclear, los intermedios representan la actividad de la vía auditiva hasta el mesencéfalo, mientras que los tardíos representan la actividad de la corteza cerebral. Las ondas que componen

el registro de los PAE se designan como positivas (P) o negativas (N) y se les añade un número de acuerdo al orden de presentación.³⁷ La serotonina cerebral participa en la modulación de la respuesta de las neuronas de la capa IV del área auditiva de la corteza cerebral en el lóbulo temporal a nivel del área 41 de Brodman, sitio en donde se produce el segmento N1/P2 del potencial auditivo evocado de larga latencia (PAELL). Se ha demostrado que la concentración de 5-HT en ésta región cortical, regula la intensidad del segmento N1/P2. Por lo tanto, al existir una disminución del neurotransmisor, se produce un aumento de la respuesta neuronal y consecuentemente, un incremento de la intensidad de dicho segmento. En los PAE se estudia la amplitud, la latencia y la pendiente que relaciona la amplitud en función de la intensidad del estímulo (ASF) ante estímulos auditivos de diferente intensidad en decibelios. El componente N1 es el pico más negativo que se presenta entre 60 y 120 milisegundos después de la estimulación y el componente P2 es el pico más positivo entre los 110 y los 210 milisegundos.^{38,39}

La amplitud de N1 en sujetos sanos mide $2.8 \mu\text{V} \pm 1.7$, la amplitud de P2 es de $5.6 \mu\text{V} \pm 2.8$, la latencia promedio de N1 es de $91.9 \text{ msec} \pm 11$ y la de P2 es de $167.3 \text{ msec} \pm 24.3$. Los antidepresivos inhibidores de la recaptura de la serotonina (ISRS) como la fluvoxamina, induce un aplanamiento de la pendiente ASF de los PAE.³⁴ Mientras que la deficiente actividad serotoninérgica incrementa esta pendiente.³⁹

I.D) Relación de la concentración de serotonina en la corteza cerebral y la amplitud del N1/P2 del PAE.

Estudios previos en el laboratorio de Neuroquímica del Desarrollo del IMSS, han demostrado que ratas desnutridas *in-utero* tienen un aumento de la 5-HT cerebral que correlaciona con la concentración de la FL del L-Trp plasmático⁴⁰ y con la intensidad del segmento N1/P2 de los PAE⁴¹. Además, se ha observado un alto valor predictivo de éste parámetro con la síntesis de 5-HT. Por otro lado, ratas con DM experimental tienen la síntesis de 5-HT cerebral disminuida a consecuencia de la disminución de la FL del L-Trp plasmático⁴², este mismo hallazgo se ha observado en los niños con DM 1^{39,43}, los que tienen una disminución significativa de la fracción libre de L- Trp en el plasma, lo que sugiere fuertemente que también tengan una disminución significativa de la síntesis de 5-HT cerebral similar a lo que se ha demostrado en ratas diabéticas. Además se ha observado en los pacientes pediátricos con DM 1 un incremento de la actividad cortical neuronal a través del aumento en la amplitud del componente N1/P2 del PAELL. Por lo tanto, la FL del L-Trp y la intensidad de la amplitud de componente N1/P2 del PAELL pueden ser indicadores no invasivos de la actividad serotoninérgica cerebral en pacientes diabéticos tipo 1 con depresión.³⁹⁻⁴³

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El aumento de la amplitud del segmento N1/P2 del PAELL y la disminución de la FL del L-Trp plasmático podrían ser indicadores no invasivos de la actividad serotoninérgica cerebral disminuida en los pacientes diabéticos tipo 1 con y sin depresión?

III. HIPOTESIS

Los pacientes diabéticos tipo 1 con y sin depresión tienen una disminución de la actividad serotoninérgica cerebral a través de la disminución de la FL del L-Trp plasmático y un aumento de la amplitud del segmento N1/P2 del PAELL en comparación a los controles.

IV. OBJETIVO

Determinar si los pacientes diabéticos deprimidos presentaban una disminución de la actividad serotoninérgica central en un grado mayor a los pacientes diabéticos no deprimidos y controles sanos, por medio de la concentración de la FL del L-Trp plasmático y de la amplitud del segmento N1/P2 del PAELL.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El aumento de la amplitud del segmento N1/P2 del PAELL y la disminución de la FL del L-Trp plasmático podrían ser indicadores no invasivos de la actividad serotoninérgica cerebral disminuida en los pacientes diabéticos tipo 1 con y sin depresión?

V. MATERIAL Y METODOS

1. Diseño del estudio: Transversal, analítico.

2. Universo de trabajo: Pacientes con diabetes mellitus tipo 1, con una evolución de la enfermedad mayor a 1 año y menor a 5 años, que acuden al servicio de Endocrinología del Hospital de Pediatría del CMN siglo XXI del IMSS.

3. Descripción de las variables

Según la metodología

a) Variables predictoras o independientes: Niveles séricos de L-Triptofano libre, amplitud del segmento N1/P2 del PAELL.

b) Variable de resultado o dependiente: presencia o ausencia de depresión

c) Variables de confusión: Presencia de otros trastornos psiquiátricos.

d) variable universal: Diabetes mellitus tipo 1

Descripción operativa

a.- Diabetes mellitus tipo 1: de acuerdo a la clasificación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), se consideró DM 1 aquellos pacientes con datos clínicos y bioquímicos de hiperglucemia (mayor de 126 mg/dL) y que requieren insulina para su manejo. Se consideró pacientes con DM 1 controlada aquellos con Hb_{A1c} menor de 7.5 % y descontrolados aquellos con valores igual o mayores a 7.5 %, por lo menos en los 6 meses previos al estudio.

Variable de tipo nominal que se evaluó como presente o ausente.

b.- Depresión: presencia de cinco síntomas de los nueve posibles de acuerdo a los criterios del DSM-IV. Se evaluó por médico psiquiatra a través de una entrevista clínica, previo escrutinio con el cuestionario CDI (Children Depression Inventory¹⁶⁻²²), se considera como sospechoso de Depresión a los pacientes que tengan una puntuación mayor o igual a 17. Los pacientes diabéticos deprimidos tuvieron las manifestaciones depresivas después del inicio de la DM 1.

Variable de tipo nominal, se evaluó como presente o ausente.

c.- Concentración sérica de L-Trp libre: Es la diferencia que resulta de L-Trp total menos la fracción unida a albúmina. Se obtuvo mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

Variable cuantitativa continua.

El resultado es expresado en $\mu\text{mol/L}$.

Las muestras se procesaron por duplicado para evaluar la confiabilidad de la medición.

d.- Amplitud del componente N1/P2 del PAELL: Es la distancia que existe entre las crestas de N1 y P2, se obtuvo mediante la medición del registro gráfico del PAELL mediante el uso de los cursores del equipo Vikingo 4. Se utilizó la intensidad del estímulo acústico de 70 dB. La actividad serotoninérgica cerebral está representada por la amplitud del segmento N1/P2 del PAELL.^{8,34,39}

Es una variable cuantitativa continua. El resultado es expresado en μV .

Los valores de referencia en sanos: **N1**, onda más negativa que se presenta a una latencia entre 60 y 120 msec con una amplitud de $2.8 \mu\text{V} \pm 1.7$. **P2**, onda más

positiva que se presenta a una latencia entre 110 y 210 mseg con una amplitud de $5.6 \mu\text{V} \pm 2.8$.

4. Selección de la muestra

a) Tamaño de la muestra: Para una varianza combinada de 0.84 en los valores de L-Trp obtenida de un estudio previo⁴³, con diferencia mínima de 2 unidades, $\beta = 5 \%$ y $\alpha = 0.01$ se calcularon 10 pacientes por grupo mediante el programa Epistat. Se integraron los siguientes grupos:

Grupo I: pacientes con DM 1 con depresión.

Grupo II: pacientes con DM 1 sin depresión

Grupo III: controles sanos.

b) Criterios de inclusión

Generales: pacientes de 10 a 16 años, con índices somatométricos dentro de las percentilas normales para su edad y sexo, tomando como referencias las tablas del Centers for Disease Control (CDC), sin déficit de audición⁸, que aceptaron participar en el estudio.

Específicos:

Grupo I: pacientes procedentes de la consulta externa de Endocrinología, que cumplieron con los criterios para diabetes mellitus tipo 1 de acuerdo a la ADA, con no más de 5 años de evolución de la diabetes y que cumplieron con los criterios diagnósticos para depresión del DSM-IV.

Grupo II: Pacientes procedentes de la consulta externa de Endocrinología que cumplieron con los criterios diagnósticos para diabetes mellitus tipo 1 de acuerdo a la ADA y que no tuvieron los criterios diagnósticos para depresión por DSM-IV.

Grupo III: pacientes con glucosa en ayunas menor a 100 mg/dL y ausencia de diabetes mellitus tipo 1 y depresión de acuerdo a los criterios de la ADA y DSM IV respectivamente. Se tomó como grupo de valor de referencia para los indicadores clínicos estudiados en el presente trabajo.

C) Criterios de No inclusión:

- Se excluyó aquellos pacientes con presencia de complicaciones crónicas de la enfermedad como nefropatía (microalbuminuria > 20 µg/min), retinopatía (hemorragias retinianas o vasos de neoformación), neuropatía (hipoestesias, EMG anormal), hipoacusia.
- Otros trastornos mentales diferentes a Depresión: como retraso mental [coeficiente intelectual menor a 70], ataques de pánico o esquizofrenia [usando los criterios del DSM-IV].
- Diagnóstico de Depresión previo al diagnóstico de la DM tipo 1.
- Ingestión reciente al menos de quince días de medicamentos con actividad serotoninérgica (fluoxetina, sertralina, paroxetina) o anticolinérgica (antihistamínicos, bloqueadores H₁).
- Además aquellos pacientes que no aceptaron participar en el estudio.

5. Procedimientos

Se seleccionaron a los pacientes por conveniencia que cumplieron los criterios de inclusión. A todos se les solicitó autorización por escrito, tanto al paciente, como a los padres para participar en el estudio, con llenado de las Hojas de Consentimiento Informado. A todos los pacientes con DM tipo 1, se les aplicó el cuestionario CDI como un estudio de escrutinio para identificar aquellos con sospecha de Depresión, todos fueron valorados por el médico psiquiatra quien confirmó el diagnóstico de Depresión según los criterios de DSM IV.

Todos los pacientes fueron citados con 12 horas de ayuno, entre las 07:30 a 08:30 h para la toma de la muestra sanguínea por venopunción en la vena basilica y la realización de los PAELL.

Se colocaron 3 ml de sangre en tubos con 450 μ L de una solución de ACD (citrato de sodio 3.3 mg, ácido cítrico 1.2 mg y dextrosa 3.68 mg; amortiguados en tris-base 50 mmol, pH de 7.40). Los tubos con las muestras de sangre se protegieron del aire atmosférico sellándolos inmediatamente con papel parafilm, se centrifugaron a 500g a temperatura del ambiente. A estas muestras se les midió L-Trp libre y total, por el método de Peat y cols⁴⁴. Se utilizaron 2 ml de sangre en un tubo sin anticoagulante para determinación de glucosa, creatinina (Cr), albúmina (alb), colesterol total (CT), triglicéridos (TG) y 2 ml de sangre en tubo con etilen diamino tetra acético (EDTA) para la medición de la Hb_{A1c}, los cuales se determinaron en el Hospital de Pediatría de CMN SXXI, como parte del protocolo de seguimiento de los pacientes con DM 1.

Los PAELL se realizaron en la unidad de Investigación Biomolecular del Hospital de Cardiología de CMN, SXXI. Todos los registros se efectuaron entre las 08:00 y 09:00h para evitar interferencias acústicas y variaciones con el ritmo

circadiano, en un cuarto oscuro, con el paciente en reposo con los ojos cerrados. El registro se realizó en dos canales (A1, A2), con Cz como referencia, se aplicaron series de 200 estímulos (frecuencia de 31.1 Hz y 100 msec de duración) con una intensidad de 70 dB. Los tonos se presentaron a través de audífonos. Se utilizó un filtro análogo de 150 Hz. Se utilizó el software de aplicación de los potenciales evocados Vikingo 4, marca Nicolet. Se obtuvo el promedio del componente N1/P2 (60-210 msec) en todos los sujetos.

En aquellos pacientes con DM 1, se les realizó medición de glucemia capilar con un glucómetro previo a la realización del estudio.

Toda la información se concentró en una hoja de recolección de datos clínicos (identificación, edad, sexo, somatometría [peso, talla, IMC], signos vitales, tiempo de evolución de la enfermedad, dosis de insulina diaria).

6. Análisis estadístico

Se utilizó estadística no paramétrica para describir a los grupos, se evaluó la diferencia entre los grupos mediante Kruskal-Wallis y prueba de comparación múltiple de Dunn's, aceptando un nivel de significación de $p < 0.05$.

VI. CONSIDERACIONES ETICAS

El presente estudio representó un riesgo mínimo para los pacientes, ya que se estudió por medios no invasivos la actividad serotoninérgica cerebral. A todos los pacientes deprimidos se les inició tratamiento antidepresivo y seguimiento por el psiquiatra. La información obtenida en los cuestionarios y entrevistas es estrictamente confidencial.

VII. RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos: Médico del Departamento de Psiquiatría, Investigador del Laboratorio de Neuroquímica, Médico Endocrinólogo experto en Diabetes tipo 1. Médico Residente de Endocrinología.

Recursos materiales:

Se otorgó financiamiento del FOFOI, con lo que se adquirieron los reactivos y soluciones, así como los filtros, electrodos, tinta y papel para la impresión de los registros computarizados.

Se utilizó el equipo de HPLC del Laboratorio de Neuroquímica del Desarrollo de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Los estudios de potenciales evocados auditivos se realizaron en la Unidad de Investigación Biomolecular del Hospital de Cardiología del CMN, Siglo XXI del IMSS, en donde se cuenta con el equipo necesario para el registro del PAELL.

VIII. Resultados

Los datos clínicos de los adolescentes se describen en la tabla 1. No existió diferencia significativa en los parámetros somatométricos. El tiempo de evolución de la diabetes fue similar en ambos grupos diabéticos con y sin depresión. La dosis de insulina empleada en el tratamiento de los pacientes diabéticos fue similar.

Tabla 1. Datos clínicos de adolescentes controles (C), adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 (DM 1), y adolescentes diabéticos tipo 1 con depresión (DM 1 D).

	C n = 9	Mínimo – máximo	DM 1 n = 11	Mínimo – máximo	DM 1 D n = 9	Mínimo – máximo
Edad (años)	15	10-16	13	11-15	15	11.8-16
Sexo						
Femenino	4		6		6	
Masculino	5		5		3	
Peso (kg)						
M	46.7	31.5-60	46.25	31.1-57.8	56	31.4-67.5
H	58.7	32-66	47.4	33.4 -60	58.5	54-70
Talla (m)						
M	1.54	1.44-1.58	1.53	1.31-1.68	1.53	1.33-1.63
H	1.66	1.38-1.67	1.55	1.40-1.77	1.65	1.57-1.72
IMC (kg/m ²)						
M	18.87	15.19-25.79	20.02	18.73-21.59	23.73	17.75-27.34
H	21.82	16.84-23.86	18.78	17.19-23.23	23.73	18.25-25.7
Insulina u/k/d			0.9	0.3-1.38	1	0.83- 2

Cada punto representa las medianas y rangos de los grupos correspondientes. Mujer (M), hombre (H). La diferencia fue determinada por prueba de Kruskal Wallis. *p < 0.05, ** p < 0.01

En la tabla 2 se muestran los datos bioquímicos de los grupos estudiados. Como puede verse los pacientes diabéticos con y sin depresión tuvieron un mal control metabólico al compararlos con los controles ($p < 0.01$) y se hace notar que los pacientes diabéticos deprimidos presentaron cifras mayores no significativas de la Hb_{A1c} en relación a los pacientes diabéticos sin depresión. En la misma tabla se observa que los grupos diabéticos tuvieron un incremento de la glucemia sérica en relación a los controles ($p < 0.01$) y lo mismo existe en los pacientes diabéticos deprimidos al compararlos con los diabéticos no deprimidos ($p < 0.01$). En relación a la albúmina plasmática se observó una diferencia significativa en el grupo diabético deprimido al compararlo con los controles sanos ($p < 0.01$), sin embargo todos los valores se encontraron dentro de parámetros normales. Los niveles séricos de CT, TG y Cr no mostraron diferencia entre los grupos de estudio.

Tabla 2

Datos bioquímicos en el plasma de los pacientes adolescentes controles (C), diabéticos tipo1 (DM 1) y diabéticos deprimidos (DM 1 D)

	C n = 9	Mínimo - máximo	DM 1 n =11	Mínimo - máxim	DM 1 D n = 9	Mínimo - máxim
Hb _{A1c} (%)	5.5	5.1-6.2	8.6 ▼**	5.6-14	11 ■*** ●*	6.6-22.8
Glucosa (mg/dL)	88	71-99	155.5 ▼**	72-256	225 ■*** ●**	110-342
Albúmina (mg/dL)	4.45	4.1-4.7	4 ▼***	3.6-4.3	3.7 ■***	3-4
Triglicéridos (mg/dL)	110.5	60-152	76.5	49-190	96	38-122
Colesterol total (mg/dL)	162.5	133-195	180	121-240	158	131-205
Creatinina	0.85	0.6-1	0.7	0.3-0.9	0.7	0.6-0.9

(mg/dL)

Cada punto representa la mediana y rangos del grupo correspondiente. La diferencia fue determinada por Kruskal Wallis y prueba de comparaciones múltiples de Dunn's. *p NS, **p < 0.05, *** p < 0.01 ▼ C vs DM 1, ■ C vs DM 1 D, ● DM1 vs DM 1 D.

Los parámetros bioquímicos más importantes que se determinaron en el presente trabajo en los niños diabéticos y controles fueron las diferentes fracciones de L-Triptofano plasmático. Los adolescentes diabéticos tuvieron una disminución significativa de las concentraciones del L-Trp libre, unido y total al compararlos con los adolescentes sanos. Es interesante notar que el grupo diabético con depresión los niveles de L-Trp plasmático fueron menores en relación al grupo con diabetes sin depresión. La relación de L-Trp libre / total en los pacientes diabéticos tanto deprimidos como no deprimidos mostraron una disminución significativa en relación a los adolescentes controles p < 0.01, además no existió diferencia de la relación L-Trp libre / total entre los grupos diabéticos.

Tabla 3

Concentración de L-Triptofano en el plasma de los pacientes adolescentes controles (C), diabéticos tipo1 (DM 1) y diabéticos deprimidos (DM 1 D)

L-Trp	C n = 9	Mínimo – máximo	DM 1 n = 11	Mínimo - máximo	DM 1 D n = 9	Mínimo - máximo
Libre	8.48	8.05-9.37	4.06 ▼***	3.24-6.71	3.63 ■***	2.40-5.34
Unido	47.73	44.75-56.28	41.98 ▼**	26.64-53.49	33.65 ■***	23.81-40.06
Total	56.98	52.8-64.76	49.29 ▼***	29.94-57.35	37.39 ■***	28.79-47.29
Relación Libre/total	0.148	0.142–0.149	0.096 ▼***	0.093-0.120	0.099 ■***	0.083-0.137

Cada punto representa la mediana y rangos expresados en $\mu\text{mol/L}$. Todas las determinaciones fueron efectuadas en muestras por duplicado. La diferencia fue determinada por Kruskal-Wallis y prueba de comparación múltiple de Dunn's. ** p < 0.05 ***p < 0.01,

▼ C vs DM 1, ■ C vs DM 1 D

La figura 1 muestra los PAELL obtenidos por el electrodo de referencia ubicado en Cz a una intensidad del estímulo de 70 dB en adolescentes controles (a, n = 9), diabéticos tipo 1 (b, n = 11) y diabéticos deprimidos (c, n = 9), cada uno de los registros representa el valor promedio del registro en cada uno de los grupos respectivamente. Es importante hacer notar que el componente N1/P2 en los niños diabéticos mostró un aumento significativo en su amplitud en relación a los controles (ver figura 2), así mismo se observó un aumento significativo en las latencias de N1 y P2 en ambos grupos diabéticos deprimidos y no deprimidos en relación a los pacientes controles (ver figura 3).

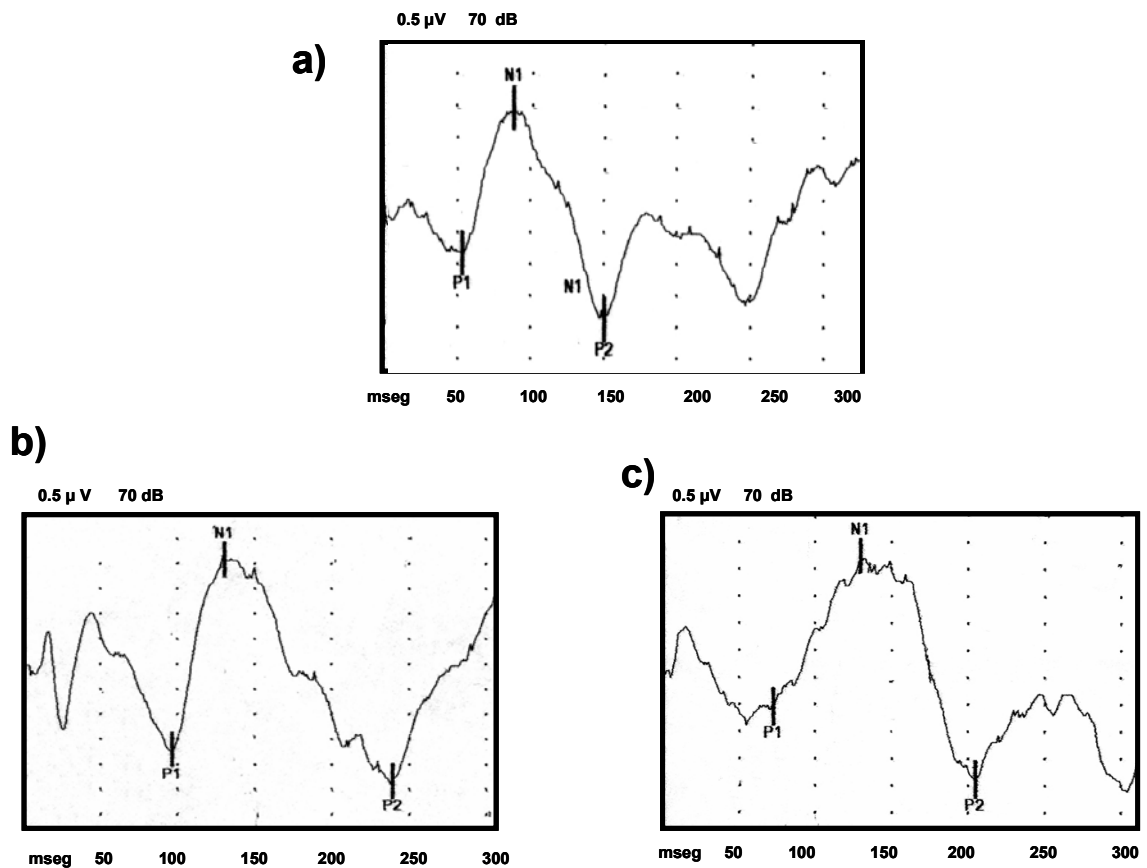


Figura 1.
Ejemplos ilustrativos de los PAELL corticales obtenidos a 70 dB en un adolescente control (a), diabético tipo 1 (b) y diabético tipo 1 con depresión (c). La amplitud de pico a pico del componente N1/P2. La reproducibilidad de los registros fue estudiada por la prueba de Levene y el coeficiente de variación.

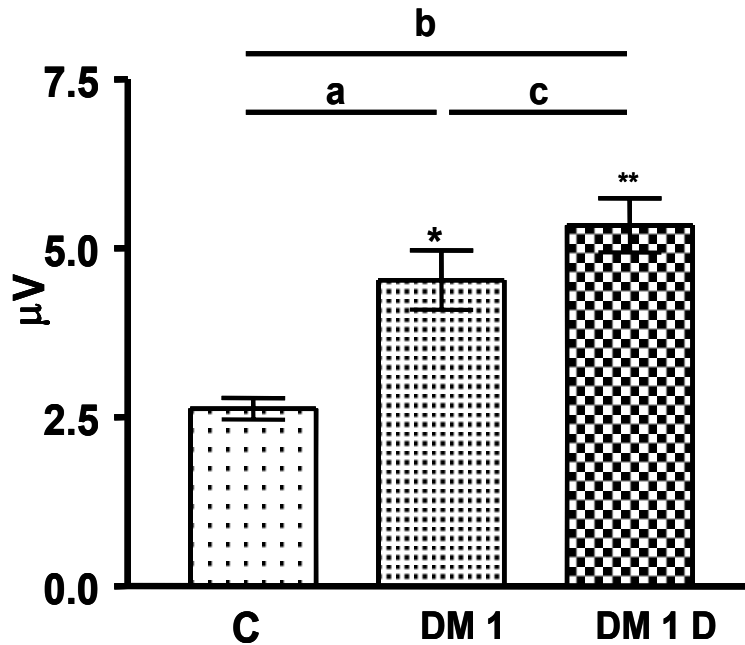


Figura 2.

Amplitud del componente N1/P2 del PAELL. Cada barra representa los valores promedio \pm DS, de 9 adolescentes controles (C), 11 diabéticos tipo 1 sin depresión (DM 1) y 9 diabéticos tipo 1 deprimidos (DM 1 D). Prueba de Kruskal-Wallis $p < 0.001$, prueba de comparaciones múltiples de Dunn's a) $*p < 0.05$, b) $**p < 0.001$ c) p NS

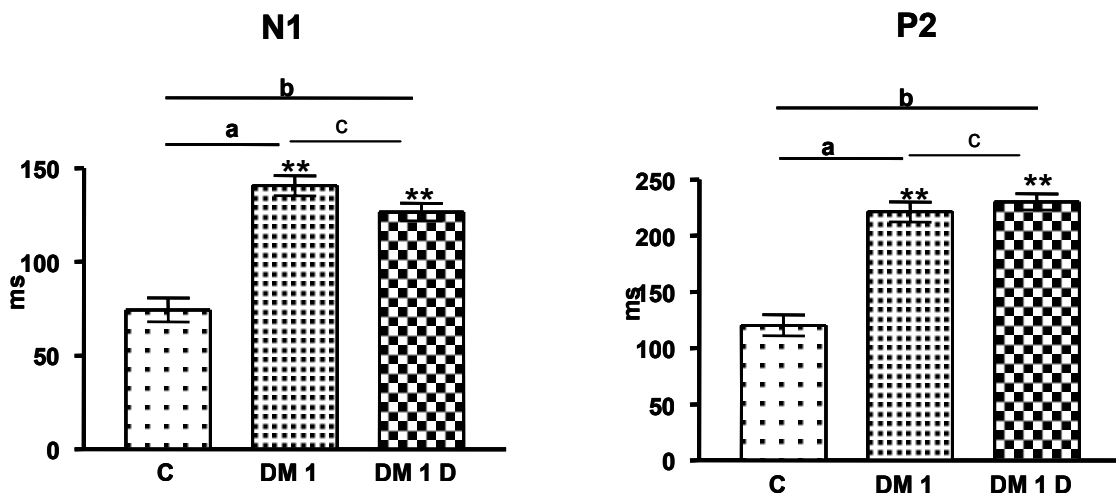


Figura 3

Latencias de los componentes N1 y P2 del PAELL. Cada barra representa los valores promedio \pm DS de 9 pacientes controles (c), 11 diabéticos sin depresión (DM 1) y 9 pacientes diabéticos deprimidos (DM 1 D). Las diferencias se obtuvieron por medio de Kruskal-wallis, N1 $p < 0.002$, prueba de comparaciones múltiples de Dunn's a) y b) $**p < 0.01$, c) p NS. P2, $p < 0.003$, prueba de comparaciones múltiples de Dunn's a) y b) $**p < 0.01$, c) p NS

IX. Discusión

La diabetes mellitus se considera un estado patológico en el que el organismo pierde la capacidad de utilizar los carbohidratos como fuente de energía, secundario a la carencia relativa o absoluta de insulina.⁴⁵ La ausencia parcial o total y/o la resistencia a la insulina en la DM, produce una amplia gama de alteraciones a nivel celular, tanto en modelos experimentales de la enfermedad en animales como en los humanos, lo cual no es de extrañarse ya que se afecta el ingreso de la glucosa al interior de la célula y a todas las vías metabólicas en la que participa. La hiperglucemia crónica resultante se asocia a daño a largo plazo, con disfunción y falla de diferentes órganos como el riñón, ojos, nervios, vasos sanguíneos y corazón, entre otros⁴⁶

En relación a los cambios bioquímicos en el metabolismo de los carbohidratos en los pacientes diabéticos, se ha observado que presentan por lo general hiperglucemia, debido a la falta de supresión de la producción de glucosa en el tejido hepático, un bloqueo de la utilización de glucosa en las células de los tejidos y un aumento en la ingesta de los alimentos.⁴⁷ En nuestro estudio observamos que los adolescentes diabéticos tuvieron hiperglucemia y elevación de la hemoglobina glicada a pesar de una dosis adecuada de insulina (0.83 a 2 U/Kg/día). Por otro lado, hay que considerar que durante la etapa de la adolescencia existe una resistencia fisiológica a la insulina, lo que pudiera estar favoreciendo el estado hiperglucémico observado en estos pacientes diabéticos. Además de otros factores ambientales que perpetúan el descontrol

metabólico como son: falla en la adherencia terapéutica, tanto al plan de alimentación, como en los reajustes dinámicos en la dosis de insulina diaria.⁴⁶ También está bien establecido la importancia que tiene la nutrición en el tratamiento de los pacientes con diabetes, sin embargo, los pacientes refieren que la dieta es la parte más difícil de su manejo terapéutico, favoreciendo así un incremento en el peso corporal, tal como se observó en los pacientes diabéticos deprimidos en nuestro estudio

Otro aspecto interesante que se observó en el presente trabajo fue que los pacientes diabéticos, con o sin depresión, no tuvieron cambios significativos en la concentración plasmática de los triglicéridos, independientemente de que estos pacientes presentaron un descontrol metabólico importante. Estos hallazgos son interesantes y habrá que confirmarse en estudios posteriores. Los niveles de TG se encontraron en el límites normales bajos, lo que nos confirma que la insulina estimula la activación de la lipasa de las lipoproteínas.^{45,47}

El objetivo del presente estudio fue evaluar la actividad eléctrica de la corteza auditiva primaria a través del componente N1/P2 del PAELL y de la FL del L-Trp plasmático como indicadores de la actividad y de la síntesis de 5-HT cerebral en adolescentes con DM 1 con y sin depresión. Las alteraciones del componente N1/P2 reflejan una actividad cortical alterada, posiblemente secundaria a anomalías en la neurotransmisión serotoninérgica. Además, los presentes resultados de los ensayos bioquímicos confirman que la FL de L-Trp está significativamente disminuida en estos adolescentes diabéticos tipo 1. La disminución de la FL del Trp plasmático acompañada de la disminución de la relación de la fracción libre / total de L-Trp, sugieren una disminución en el

transporte del aminoácido al cerebro y por lo tanto una menor síntesis de serotonina cerebral similar a lo observado en animales diabéticos por la administración de estreptozotocina.³⁶ La disminución de la FL de L-Trp en el plasma puede ser explicada por la desviación del L-Trp a otras vías metabólicas, tales como la de los ácidos nicotínico y cinurénico,^{32,38} lo que podría ocasionar una menor concentración del aminoácido a nivel de la barrera hemato-encefálica. Por otro lado, en el estado diabético hay un incremento en el metabolismo de L-Trp, debido a un aumento en la actividad de la triptofano-pirrolasa hepática.^{41,43,48} Todos estos cambios metabólicos en conjunto pueden contribuir a la disminución de la síntesis del neurotransmisor en el cerebro de los adolescentes con DM 1.^{39,43}

Debido a la comorbilidad que existe entre diabetes mellitus y depresión, que se ha relacionado a un descontrol metabólico y consecuentemente deterioro de la calidad de vida. En los años 80's se realizaron diferentes estudios en pacientes con depresión que tenían una disminución significativa de la FL de L-Trp plasmático en comparación a controles sanos y la confirmación de que la depleción de L-Trp plasmático induce síntomas depresivos en individuos susceptibles⁴⁹⁻⁵¹ y el hecho de que la DM comparte diversas alteraciones neuroendócrinas con la depresión mayor relacionadas con el estrés crónico (hipercortisolemia y desviación de L-Trp a otras vías metabólicas, como se ha señalado previamente), apoyan la posibilidad de encontrar la concentración plasmática de la FL de L-Trp disminuida en los pacientes deprimidos, particularmente en aquellos que se acompañan de DM 1, sin embargo no observamos diferencia significativa entre individuos diabéticos con y sin depresión, probablemente debido a que en ambos procesos

fisiopatológicos se desencadenan los mismos mecanismos metabólicos inducidos por el estrés a que son sometidos los pacientes.

En el Laboratorio de Patología Molecular de la Unidad de Investigación Biomolecular, del Hospital de Cardiología del CMN SXXI, IMSS. Se ha demostrado en ratas adultas normales que la administración de 100 mg/kg de peso corporal de L-Trp por vía intraperitoneal, produce una elevación significativa del L-Trp Libre y Total en el plasma y en la corteza auditiva acompañado de un incremento de 5-HT a los 30 minutos después de la administración del aminoácido, además, interesantemente se observó una disminución significativa del segmento N1/P2 de PAELL, de la misma manera se demostró con agonistas serotoninérgicos. Lo contrario se presentó con antagonistas serotoninérgicos. Todos estos resultados apoyan el hecho de que un nutrimento esencial en la dieta modifica la actividad neuronal de la corteza auditiva.⁵²

El componente N1/P2 de los PAELL ha sido propuesto como indicador de la actividad moduladora de las neuronas serotoninérgicas en la corteza auditiva primaria, en donde un bajo tono serotoninérgico induce una mayor dependencia de la intensidad de la respuesta registrada a través de un aumento en la amplitud del componente N1/P2 y viceversa.³⁴ Lo anterior sugiere fuertemente que existe una relación funcional entre la actividad serotoninérgica cerebral con los cambios del componente N1/P2. Este componente es el resultado de la integración espacial y temporal de varios procesos neuronales. El análisis de origen del dipolo eléctrico ha permitido la identificación de dos componentes. Una fuente de un dipolo tangencial que representa la activación de la corteza auditiva primaria y un segundo polo radial

generado por la actividad de estructuras de la corteza auditiva secundaria.^{34,37,52} Debido a que estas respuestas eléctricas también son inducidas en los niños por estímulos auditivos y registrados en las áreas correspondientes a las proyecciones auditivas del cráneo, creemos que es razonable aceptar que también en los niños, como en los adultos estas ondas reflejan la integración cortical de la actividad auditiva.³⁹

Alteraciones de la actividad auditiva cortical expresada por los cambios en la dependencia de la amplitud al estímulo sonoro en los PAELL, parece ser la consecuencia de un mecanismo central que regula la sensibilidad sensorial. De acuerdo a esta hipótesis, una reducción de la actividad cortical refleja una actividad pronunciada de este mecanismo para proteger al organismo de una sobrecarga sensorial, mientras que un aumento estaría relacionado a una falta de dicho mecanismo.³⁴ Siguiendo este concepto, el aumento de la dependencia a la intensidad del estímulo observado en los pacientes diabéticos, con y sin depresión, en el presente estudio indicaría una disminución de ese mecanismo regulador. Diversos autores han sugerido que este posible mecanismo se ubica a nivel del tallo cerebral y estaría representado por el sistema serotoninérgico.^{8,52,54} Se sabe que la serotonina tiene una función homeostática en el sistema nervioso central ajustando y controlando factores de ganancia y niveles de excitabilidad de las neuronas corticales³⁸. La capa IV de la corteza sensorial, especialmente la corteza auditiva primaria tiene una densa inervación serotoninérgica. Por otra parte, la capa IV recibe la mayoría de las entradas sensoriales específicas provenientes del tálamo^{33,38}: Por lo tanto, se ha propuesto que las proyecciones

serotoninérgicas de los núcleos del rafé en el tallo cerebral, modulan el procesamiento de las señales iniciadas en la corteza sensorial.

Basados en los presentes resultados bioquímicos y electrofisiológicos, nosotros proponemos que en los niños la respuesta de la corteza auditiva dependiente de la intensidad del estímulo puede estar también regulada por el tono serotoninérgico, y en el caso de los adolescentes diabéticos con y sin depresión, una neurotransmisión serotoninérgica disminuida podría provocar un comportamiento diferente de la corteza sensorial, y en el caso de este estudio los cambios registrados en la respuesta de la corteza auditiva como un aumento significativo en la amplitud del componente N1/P2.

También en la corteza auditiva existen abundantes circuitos GABAérgicos inervados por las neuronas serotoninérgicas, dichos circuitos actúan inhibiendo las respuestas neuronales en el cerebro,^{34,38} es posible que una reducción en la modulación serotoninérgica sobre las neuronas GABAérgicas se refleje como un incremento en la amplitud de N1/P2, así como un inicio retrasado de las respuestas indicado por la prolongación de las latencias. Este efecto sobre las latencias podría explicarse también por un cambio en la conductividad de las vías tálamo-corticales.⁵⁵

También la diabetes produce en el cerebro humano múltiples cambios metabólicos, los que han sido considerados globalmente como envejecimiento cerebral acelerado.^{53,54} En animales diabéticos se ha observado prolongación de los potenciales de acción de las neuronas piramidales de CA1 del hipocampo, que se ha atribuido a un flujo aumentado de calcio a través de los canales L y N dependientes de voltaje.³⁴ En nuestros pacientes diabéticos

tipo 1 con y sin depresión observamos un retraso de las ondas N1 y P2 del PAELL, probablemente debido a un retraso de la llegada del estímulo sonoro a la corteza auditiva primaria procedente de las vías auditivas, como ha sido referido en los pacientes diabéticos tipo 2.⁵² Aspecto que se estudiará en futuros estudios. Por otro lado se ha demostrado que el tiempo de evolución de la DM es una variable que potencialmente puede modificar los PAELL. En el presente estudio el tiempo de evolución de la enfermedad fue menor de 5 años, por lo tanto puede no tener relación con la amplitud o latencia del componente N1/P2. Este resultado es diferente a lo reportado en la literatura en donde se ha descrito que la edad y el tiempo de evolución de la DM modifican la respuesta neuronal a nivel de la corteza auditiva primaria, particularmente cuando se estudian procesos cognitivos a través del componente P 300.^{34,55} Fue evidente que los adolescentes diabéticos, con y sin depresión presentaron una mayor amplitud del componente N1/P2 en respuesta a 70 dB lo que apoya la idea de que la DM y la depresión se asocian a una mayor excitabilidad neuronal cortical.

Otro hallazgo interesante que se observó en el presente trabajo fue que los pacientes con DM 1 con depresión presentaron un aumento significativo del segmento N1/P2 de los PAELL frente a un estímulo sonoro de 70 dB, diferente a la respuesta que mostraron los pacientes diabéticos tipo 1 sin depresión. Este hallazgo sugiere que este grupo de pacientes con DM 1 deprimidos presentan mayor disfunción del sistema serotoninérgico cerebral en comparación a los pacientes diabéticos no deprimidos y controles. Esta disfunción se podría explicar por la falta de la disponibilidad de la FL de L-Trp plasmático en estos adolescentes diabéticos deprimidos. Además, estos

resultados sugieren que la DM por sí misma no podría explicar los cambios encontrados en el patrón de respuesta de los individuos diabéticos deprimidos y que la variable depresión tuvo un poder explicativo mayor en cuanto al aumento de la amplitud del componente N1/P2 del PAELL. Es probable que la DM induzca un efecto excitotóxico con el eventual desarrollo de manifestaciones depresivas en individuos susceptibles. Existen diversos mecanismos biológicos que participan en la disminución de la actividad serotoninérgica cerebral en las ratas diabéticas; el efecto excitatorio de la hiperglucemia crónica⁵⁶, aumento de los radicales libres y el desacople de la vía de los polioles, alteraciones en las moléculas de adhesión en neuronas (NCAM 1804, 120 KDa) y disminución de la expresión de NCAM (140 KDa) en la corteza cerebral e hipocampo en ratas diabéticas.⁴⁸ Todos estos cambios podrían explicar las alteraciones en los sistemas de neuromodulación, incluyendo el sistema serotoninérgico, a nivel de la corteza auditiva durante el estado diabético. Por lo tanto, los patrones de respuesta electrofisiológica, aumentadores o reductores, pueden representar una susceptibilidad diferente al desarrollo de los síntomas depresivos⁵². Es posible que en investigaciones futuras se pueda relacionar la amplitud del componente N1/P2 del PAELL con los resultados de los tratamientos serotoninérgicos específicos.

Por lo tanto creemos que los presentes hallazgos tienen una importante relevancia clínica, ya que se sabe que el sistema serotoninérgico cerebral juega un papel clave en la fisiopatología de varios desórdenes neuropsiquiátricos que se encuentran frecuentemente presentes en pacientes diabéticos, como la depresión. En base a lo anterior el uso del registro de componente N1/P2 de los PAELL puede ser un indicador clínico

electrofisiológico, no invasivo de los cambios de la actividad serotoninérgica cerebral en pacientes con DM tipo1 con y sin depresión.

Conclusiones :

Se confirmó que los niños diabéticos tipo 1 con o sin depresión, tuvieron disminución de la FL de L-Trp plasmático. La baja concentración del aminoácido en la sangre sugiere fuertemente que su ingreso al cerebro está disminuido y que se acompaña de una menor síntesis de serotonina cerebral. También se demostró un aumento significativo de la amplitud del componente N1/P2 del PAELL. Por lo tanto, la FL del L-Trp plasmático y la amplitud del componente N1/P2 del PAELL pueden reflejar los cambios de la actividad serotoninérgica cerebral en estos pacientes diabéticos, con o sin depresión.

Referencias bibliográficas

1. Karvonen M, Viik-Kajander M, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of Childhood Type 1 Diabetes Worldwide. World Health Organization DIAMOND Project Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1516-1526.
2. Savola K, Läärä E, Vähäsalo P, Kulmala P, Aherblom H, Knip M. Dynamic Pattern of Disease Associated Autoantibodies in Siblings of Children with type 1 Diabetes. The Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes* 2001;50: 2625-2632.
3. Soltész G. Diabetes in the young: a paediatric and epidemiological perspective. *Diabetologia* 2003;46: 447-454.
4. Kyvik K, Nystrom L, Gorus F, Songini M, Castell C, Green A, Guyrus E. The epidemiology of Type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia* 2004; 47: 377-384.
5. Vázquez F, Ruiz L, Corlay I. Depresión y diabetes mellitus: conceptos actuales. *Inv Salud* 2000; 2: 35-37
6. Lustman P. Depression in adults with diabetes: Results of a 5 year follow-up study. *Diabetes Care* 1988;11: 605-612.
7. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum T, Kubiak T, Haak T. Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patient : prevalence, comorbidity and risk factors. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 293- 300
8. Vazquez F. L-Triptofano libre y amplitud del segmento N1/P2 del PAELL en la paciente diabética tipo 2 con depresión mayor. Tesis de Maestría en Ciencias Médicas. UNAM octubre 2004.
9. Egede L, Zheng D. Independent factors associated with major depressive disorder in a nacional sample of individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26: 104-111.
10. Garduño J, Téllez J, Hernández L. Frecuencia de depresión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev Inv Clínica* 1998; 50: 287-91.
11. Lawrence J, Standiford D, Loots B, Klingensmiths G, et al. Prevalence and correlates of Depressed Mood Among Youth with Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatrics* 2006; 117: 1348 -1358.

12. Ramirez MT, Herrera JR. Psicopatología y funcionamiento psicosocial en los niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 y su relación con el grado de control metabólico. Tesis de postgrado para Pediatría Médica, Hospital de Pediatría CMN SXXI ,IMSS.2004.
13. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders 4th edition, Washington DC, 1994.
14. Beck A, Ward C, Mendelson M, Erbaugh J. An Inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry 1961;4: 561-71.
15. Montgomery S, Åsberg M. A new depression scale designed to be more sensitive to change. Br J Psychiatry 1979; 134: 382- 389.
16. Kovacs M. Rating scales to assess depression in school- aged children. Acta Paedopsychiatrica 1980; 46: 305-315.
17. Kovacs M. The Children's Depression Inventory (CDI). Psychopharmacol Bull 1985; 21: 995-998.
18. Kinght D, Hensley V, Water B. Validation of the Children's Depression Scale and the Children's Depression Inventory in a prepubertal sample. J Chil Psychol Psychiatry 1988;29:853-863.
19. Kovacs M, Obrosky S, Goldston D, Drash A. Major Depressive Disorder in youths with IDDM: A controlled prospective study of course and outcome. Diabetes care 1997; 20: 45-51.
20. Timbremont B, Braet C, Dreessen L. Assesing depression in youth: relation between the Children's depression Inventory and structured interview. Clin Child Adolesc Psychol 2004; 33: 149- 157.
21. Shemesh E, Yehuda R, Rockmme L, Shneider B. Assesment of depression in medically ill children presenting to pediatric specialty clinics. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005; 44: 1249- 1257.
22. Ivarsson T, Svalander P, Litlere O. Children's Depression Inventory (CDI) as measure of depression in Swedish adolescents. A normative study. Nord J Psychiatry 2006; 60: 220- 226.
23. Gold P, Goodwin F, Chrousos G. Clinical and biomedical manifestations of depression: relationship to the neurobiology of stress. N Eng J Med 1988; 319:348-353.

24. Rubin R, Kowler W, Ma Y, Marero D. Depression symptoms and antidepressant medicine use in diabetes prevention program participants. *Diabetes Care* 2005;28:830-837
25. Parsey R, Hastings R, Oquedo M, Huang Y, Simpson N, et al. Lower serotonin transporter bindings potential in the human brain during major depressive episodes. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 52-58.
26. Mann J, Brent D, Arango V. The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24 :467-475.
27. Lustman P, Clouse R, Nix B, Freedland K, Rubin E, McGill J, Williams M, Gelenberg A. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63: 521-529.
28. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-cushing's states. *Endocrine Reviews* 1998;19:647-672.
29. Kloet R, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaption to disease. *Nature Reviews neuroscience* 2005; 6: 463-472
30. Chu P, Lin M, Shian L, Leu S. Alterations in physiologic Functions and in brain monoamine content in Streptozotocin-diabetic rats. *Diabetes* 1986;35: 481-485.
31. Herrera J. Triptofano plasmático libre como indicador de la síntesis de serotonina cerebral en ratas con diabetes mellitus experimental. Tesis de Maestría en Ciencias Médicas, UNAM 1999.
32. Kim DY, Camilleri M. Serotonine: a mediator of the Brain-Gut connection. *AJG* 2000; 95 : 2698-2706.
33. Diksic M. Labelled α -methyl-L-Tryptophan as tracer for the study of the brain serotonergic system. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2001; 26: 293-302.
34. Hegerl U, Juckel G. intensity dependence of auditory evoked potentials as indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 173-187
35. Manjarrez G, Contreras J, Chagoya G, Hernandez R. Free tryptophan as indicator of brain serotonin synthesis in infants. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 57-62.

36. Manjarrez G, Herrera R, Bueno S, Gonzalez M, Hernandez J. Cambios en la biosíntesis de serotonina cerebral en ratas con diabetes mellitus inducida por estreptozotocina: efecto del tratamiento con insulina. *Rev Invest Clin* 2000; 52: 509-516.
37. Woods D. The component structure of the N1 wave of the human auditory evoked potential. *Perspectives of Event- Related Potentials Research*. 1995 (EEG Suppl.44); 102-108
38. Boadle-Biber MC. Regulation of serotonin synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 1993; 60:1-15
39. Manjarrez G, Herrera R, León M, Hernandez J. A low brain serotonergic neurotransmission in children with type 1 diabetes detected through the intensity dependence of auditory evoked potentials. *Diabetes Care* 2006; 29: 73-77.
40. Hernandez J, Manjarrez G, Chagoya G. Newborn human and rats malnourished in utero: free plasma L-tryptophan, neutral amino acids and brain serotonin synthesis. *Brain Research* 1989, 488: 1-13
41. Manjarrez G, Hernandez E, Robles A, Gonzalez M, Hernandez J. Developmental impairment of auditory evoked N1/P2 component in rats undernourished in utero : its relation to brain serotonin activity. *Developmental Brain Research* 2001, 127: 149-155.
42. Manjarrez G, Herrera R, Molina A, Bueno S, Gonzalez M, Hernandez J. Alteraciones en la síntesis de serotonina cerebral inducidas por diabetes mellitus insulino dependiente. *Rev Invest Clín* 1999; 51: 293-302.
43. Herrera R, Manjarrez G, Nishimura E, Hernandez J. Serotonine-Related Tryptophan in children with insulin-dependent diabetes. *Pediatr Neurol* 2003;28:20-23.
44. Peat M, Gibb J. High performance liquid chromatography determination of indoleamines, dopamine, and norepinephrine in rat brain with fluometric detection. *Anal Biochem* 1983; 128:275-280.
45. Ize-Ludlow D, Sperling M. The classification of diabetes mellitus: a conceptual framework. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52 :1533-1552
46. Glastras S, Mohsin F, Donaghue K. Complications of diabetes mellitus in childhood. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 1735-1753

47. Haller M, Atkinson M, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 1533-1578
48. Herrera R. Mecanismo de activación de la biosíntesis de serotonina cerebral en ratas con diabetes mellitus, cinética de la triptofano 5 hidroxilasa. Tesis de Doctorado en Ciencias Médicas. UNAM. Agosto 2005.
49. Zammit S, Owen M. Stressful life events, 5-HTT genotype and risk of depression 2006;188: 199-201
50. Wilhelm K, Mitchell P, Niven H, Finch A, Wedgwood L, Scimone A, Blair I, Parker G, Schofield P. Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene. *Br J Psych* 2006;188: 210-215
51. Rumajogee P, Vergé D, Hanoun N, Brisorgueil MJ, Hen R, Lesch K, Hamon M, Miquel M. Adaption of the serotoninergic neuronal phenotype in the absence of 5-HTT autoreceptors of the 5-HTT, involvement of BDNF and AMPc. *European Journal of Neuroscience* 2004;19:937-944.
52. Manjarrez G, Hernandez E, Robles O, Hernandez R. N1/P2 component of auditory evoked potential reflect change of the brain serotonin biosynthesis in rats. *Nutritional Neuroscience* 2005; 8: 213-218..
53. Ferguson S, Blane A, Warslaw J, Frier B, McCrimmon R, Deary I. Influence of an early-onset age of Type 1 diabetes on cerebral structure and cognitive function. *Diabetes Care* 2005;28:1431-1437.
54. Klein J, Waxman S. The brain in diabetes : molecular changes in neurons and their implications for end-organ damage. *Lancet Neurology* 2003;2:548-554.
55. Picton T, Alain C, Woods D, John M, Scherg M, Valdes P, Bosch J, Trujillo N. Intracerebral Sources of Human Auditory-Evoked Potentials. *Audiol Neurootol* 1999; 4: 64-79
56. Lustman P, Clouse R, Ciechanowski P, Hirsch I, Freedland K. Depression-related hyperglycemia in Type 1 Diabetes: A mediational approach. *Psychosom Med* 2005; 67: 195-199

ANEXOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA C.M.N. SIGLO XXI
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

- México D.F. a ____ de _____ del 20 ____
- En la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas y el Departamento de Endocrinología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se realiza un estudio denominado **ESTUDIO COMPARATIVO DE LA AMPLITUD DEL SEGMENTO N1/P2 DEL POTENCIAL AUDITIVO EVOCADO Y L-TRIPTOFANO PLASMÁTICO EN LOS PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 1 CON DEPRESIÓN**
- Cuyo objetivo es conocer las causas de la depresión en las personas con diabetes. He sido informada(o) que se me realizará un examen de mi capacidad para oír (audiometría y potenciales auditivos) y se me tomará una muestra de sangre para análisis químicos.
- **Posibles beneficios:** Con la entrevista que se me realizará podré conocer cuál es mi estado emocional actual y si tengo depresión y requiero tratamiento se me hará saber y se me sugerirán las medidas apropiadas para recibir el tratamiento adecuado.
- **Posibles daños:** En el caso de que durante mi entrevista, mi estado emocional se alterara, con tristeza o con cualquier sensación, se me atenderá de inmediato por el médico psiquiatra que estará presente en todas las entrevistas, así mismo podré suspender la entrevista en el momento en que lo desee. Por otra parte si mi estado de salud se alterara, seré atendido de inmediato por el médico endocrinólogo presente, Finalmente debido a la punción venosa y aunque es bajo el riesgo, puede presentarse un pequeño hematoma (moretón) o sangrado en el sitio del piquete, que será tratado y contenido oportunamente.
- La información que proporcione se manejará en forma confidencial y se mantendrá mi identidad en secreto. Me han informado también que en caso de tener alguna duda respecto al estudio podré comunicarme al 56-27-69-00 ext 22306 o 22292 con el responsable y obtener toda la información que necesite.
- Entiendo que podré retirarme del estudio en cuanto así lo decida sin que esto afecte la atención médica que recibo en la Institución.
- Por medio de la presente doy mi consentimiento para participar en el estudio titulado.
- _____
- Nombre y firma
- Paciente
- _____
- Nombre y firma Testigo
- _____
- Nombre y firma Testigo
- _____
- Investigador responsable
- Dra. Rocío Herrera Márquez
- *Departamento de Endocrinología del Hospital de pediatra Centro Médico Nacional,*
- *Siglo XXI Tel. 56-27-69-00 Exts 22306 y 22292*
-

CDI Describe como te has sentido en las últimas dos semanas.

Nombre: _____ Edad: _____ años Fecha: ____/____/____

Item 1

- Me siento triste de vez en cuando.
- Me siento triste muchas veces.
- Me siento triste todo el tiempo.

Item 2

- Nunca me va a ir bien.
- No se si me va a ir bien.
- Yo se que me va a ir bien.

Item 3

- Casi todo lo hago bien.
- Muchas cosas las hago mal.
- Todo lo hago mal.

Item 4

- Muchas cosas me divierten.
- Algunas cosas me divierten.
- Nada me divierte.

Item 5

- Todo el tiempo me siento mal.
- Muchas veces me siento mal.
- A veces me siento mal.

Item 6

- A veces creo que me van a pasar cosas malas.
- Me preocupa que me vayan a pasar cosas malas.
- Estoy seguro que me van a pasar cosas terribles.

Item 7

- Me odio a mi mismo.
- No me gusta como soy.
- Me gusta como soy.

Item 8

- Todas las cosas malas son por mi culpa.
- Muchas cosas malas son por mi culpa.
- Generalmente muchas cosas malas no son por mi culpa.

Item 9

- No pienso en matarme.
- Pienso en matarme pero no voy a hacerlo.
- Quiero matarme.

Item 10

- Todos los días me dan ganas de llorar.
- Muchos días me dan ganas de llorar.
- A veces me dan ganas de llorar.

Item 11

- Todo el tiempo me siento preocupado.
- Muchas veces e siento preocupado.
- A veces me siento preocupado.

Item 12

- Me gusta estar con la gente.
- Muchas veces no me gusta estar con la gente.
- No me gusta estar con la gente.

Item 13

- Nunca puedo decidirme.
- Es difícil decidirme.
- Es Fácil decidirme.

Item 14

- Me veo bien.
- En algunas cosas me veo bien.
- Me veo mal.

Item 15

- Siempre me cuesta trabajo hacer mi tarea.
- Muchas veces me cuesta trabajo hacer mi tarea.
- No tengo problema para hacer mi tarea.

Item 16

- Todas las noches tengo problemas para dormir.
- Muchas noches tengo problemas para dormir.
- Duermo bastante bien.

Item 17

- A veces me siento cansado.
- Muchas veces me siento cansado.
- Siempre me siento cansado.

Item 18

- Casi nunca tengo ganas de comer.
- Muchas veces no tengo ganas de comer.
- Como bastante bien.

Item 19

- No me siento preocupado si algo me duele.
- Muchas veces me preocupa si algo me duele.
- Siempre estoy preocupado porque algo me duele.

Item 20

- No me siento solo.
- Muchas veces me siento solo.
- Siempre me siento solo.

Item 21

- Nunca me divierto en la escuela.
- A veces me divierto en la escuela.
- Muchas veces me divierto en la escuela.

Item 22

- Tengo muchos amigos.
- Tengo algunos amigos pero quiero tener mas.
- No tengo ningún amigo.

Item 23

- Me va bien en la escuela.
- Antes e iba mejor en la escuela.
- Me va mal en materias donde antes me iba bien.

Item 24

- Nunca puedo ser tan bueno como otros niños.
- Si quiero puedo ser tan bueno como otros niños.
- Soy tan bueno como otros niños.

Item 25

- Nadie me quiere.
- No sé si alguien me quiere.
- Estoy seguro que alguien me quiere.

Item 26

- Generalmente hago lo que me dicen.
- Casi nunca hago lo que me dicen.
- Nunca hago lo que me dicen.

Item 27

- Me llevo bien con los demás.
- Muchas veces me peleo.
- Siempre me peleo.

Recuerda contestar el otro lado.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha :

Nombre:

Número de afiliación:

Teléfono:

Edad:

Sexo:

Peso.

Talla:

IMC:

Fc:

Fr:

TA:

DM 1

DM 1 D

CONTROL

CDI:

Fecha de diagnóstico:

Dosis de insulina:

Destrostix :

Glucosa :

Creatinina:

Albúmina :

HbA1c:

Colesterol total:

Triglicéridos :

L-Trp libre:

L-Trp unido:

L-Trp total:

Amplitud N1/P2 a 70 dB:

μ V

Latencia N1 a 70 dB:

mseg

Latencia P2 a 70 dB:

mseg