



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**U.M.A.E. HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

ESTUDIO COMPARATIVO DE LA AMPLITUD DEL  
COMPONENTE N1/P2 DEL POTENCIAL AUDITIVO  
EVOCADO Y L-TRIPTÓFANO PLASMÁTICO EN LOS  
PACIENTES POST-INFARTADOS DEL MIOCARDIO CON  
Y SIN DEPRESIÓN

# T E S I S

Que para obtener el título de

**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

presenta:

**RODOLFO RAMÍREZ CAMPILLO**

TUTOR:

**DR. GABRIEL MANJARREZ GUTIÉRREZ**

Investigador titular "A", Laboratorio de Patología Molecular, UIBCAR  
U.M.A.E., Cardiología Centro Médico Nacional, Siglo XXI

México, Distrito Federal, 26 de agosto 2009





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

**DR. RICARDO JÁUREGUI AGUILAR**

Director General, Maestro titular del curso de Cardiología  
U.M.A.E., Cardiología Centro Médico Nacional, Siglo XXI

---

**DR. RODOLFO HERRERA FRANCO**

Director Médico,  
U.M.A.E., Cardiología Centro Médico Nacional, Siglo XXI

---

**DR. JESÚS SALVADOR VALENCIA SÁNCHEZ**

Director de Educación e Investigación en Salud,  
U.M.A.E., Cardiología Centro Médico Nacional, Siglo XXI

---

**DR. GABRIEL MANJARREZ GUTIÉRREZ**

Investigador titular "A", Laboratorio de Patología Molecular, UBCAR  
U.M.A.E., Cardiología Centro Médico Nacional, Siglo XXI

Este trabajo de investigación fue realizado bajo la dirección del Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez. Investigador titular "A" del Laboratorio de Patología Molecular de la Unidad de Investigación Biomolecular del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. Los pacientes que participaron en el presente estudio fueron seleccionados en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del mismo hospital, a cargo de la Dra. Gabriela Borrayo Sánchez.

#### **COLABORADORES:**

Bióloga Experimental. Teresa Godínez López y José Alberto Arvizu Flores Médico Pasante en Servicio Social. Laboratorio de Patología Molecular de la Unidad de Investigación Biomolecular del Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional SXXI, IMSS.

## **AGRADECIMIENTOS**

**A mi esposa Dennys y a mi hijo Rodolfo por haber compartido parte de su tiempo y por todo el apoyo incondicional, necesarios para la realización de este trabajo.**

**A mis padres y hermanos por su apoyo, ejemplo y educación.**

**A mi tutor Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez y a mi maestro el Dr. Armando Mansilla Olivares por sus enseñanzas y ser parte de mi formación.**

## ÍNDICE

Abreviaturas	V
Resumen	VI
Antecedentes científicos	1
Planteamiento del problema	6
Hipótesis	6
Objetivos	7
Material y métodos	7
Consideraciones éticas	14
Recursos para el estudio	14
Resultados	16
Discusión	22
Referencias Bibliográficas	29
Anexos	35

## **ABREVIATURAS MÁS FRECUENTEMENTE USADAS EN EL TEXTO**

AA	Aminoácidos
Alb	Albúmina
DM	Diabetes mellitus
FL	Fracción libre del L-triptófano plasmático
5-HIAA	Ácido 5-hidroxi-indol-acético
5-HT	Serotonina ó 5-hidroxitriptamina
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
IMC	Índice de masa corporal
L-Trp	L-triptófano
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
PAE	Potenciales auditivos evocados
PIM	Post-infartado del miocardio
SERT	Proteína transportadora de serotonina
Tph	Triptófano-5-hidroxilasa

## RESUMEN

**OBJETIVO.** Determinar si los pacientes post-infartados del miocardio deprimidos presentan una disminución significativa de la actividad serotoninérgica cerebral a través de la fracción libre (FL) del L-triptófano (L-Trp) plasmático y de la amplitud del componente N1/P2 del potencial auditivo evocado (PAE).

**MATERIAL Y METODOS.** Se efectuó un estudio transversal, comparativo en 40 pacientes post-infartados del miocardio (veinte deprimidos y veinte no deprimidos). A todos los pacientes se les determinó el L-Trp libre, unido, total y el PAE con 4 intensidades del estímulo sonoro. Los resultados fueron analizados mediante las pruebas de U de Mann-Whitney, Anova de Kruskal-Wallis, comparación múltiple de Dunn's y regresión lineal simple.

**RESULTADOS.** Los pacientes post-infartados del miocardio deprimidos mostraron una disminución significativa del L-Trp plasmático libre, unido y total ( $p < 0.05$ ). Además tuvieron una pendiente más pronunciada del componente N1/P2 del PAE, así como un retraso de las latencias de estos componentes N1 y P2 en relación a los pacientes post-infartados del miocardio no deprimidos ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSIONES:** La disminución de la FL del L-Trp en plasma y el incremento de la pendiente del componente N1/P2 sugieren un deterioro de la neurotransmisión serotoninérgica en estos pacientes post-infartados del miocardio deprimidos, ya que el tono serotoninérgico regula la integración de las respuestas de la corteza auditiva primaria. Por lo tanto, proponemos a la FL del L-Trp y al componente N1/P2 del PAE como indicadores clínicos, no invasivos de la actividad serotoninérgica en estos pacientes y en otros en donde esta involucrada la serotonina cerebral.



## ABSTRACT

**BACKGROUND.** We undertook this study to assess the hypothesis that patients that developed depression after a myocardial infarction have a decrease of the brain serotonergic neurotransmission, through plasma free fraction of L-tryptophan (FFT) and intensity dependent auditory evoked potentials (IDAEPs)

**METHODS.** A cross-sectional study was carried out in 40 adults after a myocardial infarction, 20 with depression and 20 without depression. We measured FFT, bound and total plasma L-tryptophan, neutral amino acids (NAA), and recorded IDAEPs with four intensities (50, 70, 90 and 103 dB).

**RESULTS.** The patients that developed depression after a myocardial infarction showed a significant decrease the FFT and the FFT-to-total L-tryptophan and FFT-to-NAA. Notice that the slope of the amplitude/stimulus intensity function, (ASF slope) of the N1/P2 component significantly increased in these patients post-infarct of the myocardium depressed in relation to patients not depressed

**CONCLUSION.** The increases of the ASF slope of the N1/P2 component associated with lower of FFT in plasma reflect a functional relationship between the brain serotonergic neurotransmission and the N1/P2 change from the auditory cortex. These findings suggest an enhanced deterioration of brain serotonergic activity in patients that developed depression after a myocardial infarction. We proposed the ASF slope together with measurement of the plasma FFT as non-invasive clinical indicators of brain serotonergic activity in these of patients.

## **ANTECEDENTES CIENTÍFICOS**

### **I.A) Depresión**

Aproximadamente el 65% de los pacientes que sufren un cuadro de infarto agudo del miocardio experimentan síntomas depresivos. La depresión mayor está presente en el 15 al 27% y la depresión menor en el 27% de estos pacientes.<sup>1-3</sup> También se ha observado que la depresión es un factor de riesgo independiente para la mortalidad en estos pacientes, se ha demostrado que los pacientes deprimidos que tuvieron una enfermedad cardiovascular tienen un riesgo de 3.5 veces mayor de muerte en comparación a los pacientes que no son deprimidos y que tuvieron una enfermedad cardiovascular.<sup>1,4-7</sup> 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).<sup>8</sup> La detección y evaluación de la severidad del síndrome depresivo se realiza mediante escalas autoaplicables, entre ellas se encuentra el inventario de depresión de Beck (BDI)<sup>9</sup> y escalas aplicadas por el entrevistador como la escala de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS).<sup>10</sup> Ambas escalas muestran confiabilidad y validez adecuadas en sus versiones en español en los pacientes depresivos con co-morbilidad médica.<sup>8-10</sup> Tanto el infarto miocárdico como la depresión representan síndromes heterogéneos con una gran variabilidad biológica.

### **I.B) Fisiopatología de la depresión en el paciente post-infartado del miocardio, el papel de la serotonina.**

Se conoce que la serotonina cerebral está involucrada en la fisiopatología de diversos trastornos psiquiátricos incluyendo la depresión, conducta obsesivo-

compulsiva, adicciones, ansiedad generalizada y autoagresión.<sup>11-14</sup> Este subgrupo de trastornos mentales generalmente tienen una respuesta favorable a los medicamentos inhibidores de la recaptura de serotonina,<sup>15</sup> esta respuesta favorable se ha relacionado a un aumento de la actividad serotoninérgica cerebral. Sin embargo, a pesar de la alta prevalencia de la depresión en los pacientes post-infartados del miocardio, poco se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos,<sup>1</sup> se ha observado que ambas patologías (depresión e infarto agudo del miocardio) tienen modificaciones funcionales del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, que se expresan por hipercortisolemia.<sup>1,16,17</sup> Por otro lado, se ha planteado que los pacientes deprimidos tienen una disminución de la síntesis de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) cerebral secundario a una menor concentración de la fracción libre (FL) del L-triptófano (L-Trp) plasmático, aminoácido precursor de la síntesis de la serotonina.<sup>18,19</sup> El cortisol, induce la actividad de la pirrolasa hepática y con ello el consumo del L-Trp en las vías de la nicotinamida y del ácido cinurénico.<sup>20</sup>

El L-Trp es un aminoácido esencial en el organismo, se ingiere de las proteínas de la dieta, viaja en el plasma en dos formas: el 90% unido a albúmina y 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.<sup>21</sup> 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 (Tph 2),<sup>22</sup> el 5-hidroxitriptófano formado es

descarboxilado por la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos, para producir serotonina.<sup>23</sup>

La serotonina es una indolamina producida por un grupo de neuronas de los núcleos del rafe localizados en el tallo cerebral. Los axones de estas neuronas inervan varias áreas importantes del sistema nervioso central como son: médula espinal, cerebelo, área preóptica, sistema extrapiramidal, hipocampo y células endoteliales de los ventrículos.<sup>24</sup> Además, la mayor concentración de serotonina en la corteza cerebral se localiza en la capa IV de las áreas somatosensorial y auditiva. Estas áreas reciben aferencias del tálamo y serotonérgicas del tallo cerebral.<sup>24-28</sup>

Por otra parte la serotonina en el corazón ha sido considerada como una neurohormona que regula la función cardiovascular. La concentración de serotonina que se ha determinado en el corazón de rata adulta es de aproximadamente 0.4 µg/g de tejido y en el humano no se conoce hasta el momento. Ocasiona bradicardia o taquicardia; hipotensión o hipertensión arterial; vasodilatación o vasoconstricción y se ha observado que una mayor concentración de serotonina en el tejido cardíaco produce arritmias y/o bloqueo, o bien, fibrosis valvular.<sup>29</sup> Además, participa en la activación de varias respuestas reflejas a nivel del corazón por medio de la estimulación de los receptores serotonérgicos 5-HT<sub>3</sub> localizados en las aferencias simpáticas. Así mismo, se ha observado en modelos de isquemia miocárdica un aumento de la concentración de serotonina en el tejido intersticial cardíaco a través de microdiálisis. Este hallazgo sugiere fuertemente que la serotonina participa en la fisiopatología del infarto miocárdico.<sup>30</sup>

### **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 del volumen hipocampal, ventricular, etc.).

Entre los indicadores bioquímicos que han sido estudiados, se encuentran los niveles del ácido 5-hidroxi-indol-acético en el líquido cefalorraquídeo, la FL del L-Trp plasmático y el transporte de serotonina en las plaquetas.<sup>31-33</sup> Sin embargo, dichos indicadores tienen una correlación cuestionable con la actividad serotoninérgica cerebral. Actualmente, se ha utilizado el marcaje de la proteína de recaptura de serotonina (SERT)<sup>34</sup> y de los receptores específicos para el neurotransmisor por medio de tomografía por emisión de positrones (PET)<sup>35</sup>.

Los estudios en el LCR en los pacientes tienen el inconveniente por su naturaleza invasiva y dolorosa y las evaluaciones por PET por el costo y la complejidad tecnológica que requieren no son de uso frecuente.<sup>33-35</sup>

Los potenciales evocados (PAE) sin registros amplificados de la actividad eléctrica neuronal frente a estímulos acústicos, visuales o somáticos. Proporcionan datos acerca de cómo diversas estructuras del encéfalo procesan la información del medio ambiente. Los PAE representan la actividad de la vía auditiva, pueden clasificarse de acuerdo al momento de aparición después del estímulo sonoro, 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 aparición.<sup>36-42</sup> A los PAE se les estudia la amplitud, la latencia y la pendiente que relaciona la amplitud del componente N1/P2 en función a la intensidad de los estímulos auditivos a diferente intensidad en decibeles (dB). 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. La estabilidad interindividual de los PAE es excelente en las correlaciones test-retest con una  $r = 0.90$ . La amplitud de N1 en sujetos adultos sanos mide  $2.8 \pm 1.7 \mu\text{V}$ , la amplitud de P2 es de  $5.6 \pm 2.8 \mu\text{V}$ , la latencia promedio de N1 es de  $91.9 \pm 11$  y la de P2 es de  $167.3 \pm 24.3$  milisegundos.<sup>36-44</sup>

Recientemente se ha propuesto al componente N1/P2 de los PAE y la FL del L-Trp plasmático como indicadores no invasivos de la actividad serotoninérgica cerebral.<sup>36, 39-44</sup> Se ha demostrado que la serotonina participa en la modulación de la respuesta de las neuronas de la capa IV de la corteza auditiva primaria localizada en el lóbulo temporal a nivel del área 41 de Brodman, sitio en donde se produce este componente. Al existir una disminución de la serotonina en esta área se produce un aumento de la respuesta neuronal y consecuentemente un incremento de la intensidad del componente N1/P2 del PAE o lo contrario se observa cuando hay un aumento de serotonina, se produce una disminución significativa del componente N1/P2 del PAE.<sup>31,32,40-44</sup>

Además, se ha observado en pacientes diabéticos tipo 1 y 2 un incremento significativo de la pendiente del componente N1/P2 en función de la intensidad del estímulo, lo que sugiere una actividad serotoninérgica disminuida,<sup>42,44</sup> mientras que una intensidad disminuida indica una mayor actividad serotoninérgica, como se ha observado en niños y ratas con restricción del crecimiento intrauterino.<sup>40,41</sup> Por lo tanto, debido a la elevada frecuencia de los cuadros depresivos en los pacientes post-infartados del miocardio que normalmente se complican con cronicidad, recurrencia y resistencia al tratamiento, la FL del L-Trp plasmático y la intensidad del componente N1/P2 del PAE podrían ser indicadores no invasivos de la actividad serotoninérgica cerebral en estos pacientes.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Estará disminuida la concentración de la fracción del L-Trp plasmático (precursor de la síntesis de serotonina) y aumentada la amplitud y pendiente del componente N1/P2 del potencial auditivo evocado (actividad serotoninérgica cerebral disminuida) en los pacientes post-infartados del miocardio deprimidos comparados con los pacientes post-infartados del miocardio no deprimidos?

## **III. HIPÓTESIS**

Los pacientes post-infartados del miocardio deprimidos tienen una disminución de la actividad serotoninérgica cerebral a través de una menor concentración de la FL del L-Trp plasmático y de un aumento de la amplitud del componente

N1/P2 del PAE en comparación con los pacientes post-infartados del miocardio no deprimidos.

#### **IV. OBJETIVO GENERAL**

Determinar si los pacientes post-infartados del miocardio deprimidos tienen una disminución de la actividad serotoninérgica cerebral, a través de la concentración de la FL del L-Trp plasmático y de la amplitud del componente N1/P2 del PAE, en relación a los pacientes post-infartados del miocardio no deprimidos.

#### **V. MATERIAL Y MÉTODOS**

**1) Diseño del estudio:** Transversal, comparativo.

**2) Universo de trabajo:** Pacientes post-infartados del miocardio que egresan de la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología del CMN siglo XXI del IMSS y que dentro de las primeras dos semanas del evento agudo presenten 16 ó más puntos en el inventario de depresión de Beck.<sup>9</sup>

#### **3) Descripción de las variables**

##### **a) Según la metodología**

- i) **Variable independiente:** Presencia o ausencia de depresión en los pacientes post-infartados del miocardio.
- ii) **Variable dependiente:** Niveles séricos de L-triptófano libre, amplitud del componente N1/P2 del PAE



- iii) **VARIABLES DE CONFUSIÓN:** Presencia de otros trastornos psiquiátricos, desnutrición aguda y crónica, diabetes mellitus 1 y 2, insuficiencia renal y hepática.

**b) Descripción operativa**

**Depresión en el paciente post-infartado del miocardio.** Se realizó un tamizaje mediante la aplicación del inventario de Beck.<sup>9</sup> Se consideró anormal cuando los pacientes tuvieron 16 puntos o más y se les confirmó el diagnóstico de depresión cuando los pacientes tuvieron cinco de nueve síntomas posibles de acuerdo a los criterios del DSM-IV.<sup>8</sup> Se consideró una variable nominal como presente o ausente.

**Niveles séricos de L-Trp libre** Es la diferencia que resultó del L-Trp total menos la fracción unida a albúmina. Se obtuvo mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC), es una variable cuantitativa continua, el resultado se expresó en  $\mu\text{mol/L}$ . Las muestras se determinaron por duplicado con objeto de evaluar la confiabilidad de la medición.

**Amplitud del componente N1/P2 del PAE:** Es la distancia que existe entre las crestas de N1 y P2, se obtiene mediante la medición del registro gráfico del PAE y el uso de los cursores del equipo Vikingo 4. Es una variable cuantitativa continua y se expresó en  $\mu\text{V}$ . Se evaluó la amplitud del componente N1/P2 en cuatro intensidades del estímulo acústico (50, 70, 90 y 103 dB) Se calculó la confiabilidad del evaluador con dos mediciones en días diferentes. La actividad serotoninérgica cerebral está representada por la amplitud del componente N1/P2 del PAE.

#### 4) Selección de la muestra

##### a) Tamaño de la muestra:

- i) Para una varianza combinada de 0.84 en los valores de la pendiente del componente N1/P2 del PAE obtenida en estudios previos <sup>42,44</sup> diferencia mínima de 2 unidades,  $\beta = 5\%$  y  $\alpha = 0.01$  se calcularon 20 pacientes por grupo mediante el programa Epistat. Se integraron dos grupos:
- ii) Grupo I: pacientes post-infartados del miocardio con depresión (20 individuos).
- iii) Grupo II: pacientes post-infartados del miocardio sin depresión (20 individuos).

##### b) Criterios de inclusión

- i) **Generales:** Todos los participantes en el estudio fueron de ambos géneros, 40 a 65 años de edad, con índice de masa corporal normal con audición normal determinada por audiometría tonal, que sepan leer y escribir y aceptaron participar en el estudio. Y sin ninguna patología neurológica y psiquiátrica.
- ii) **Específicos:**
  - (1) **Grupo I:** Pacientes post-infartados del miocardio que cumplieron los criterios para depresión de la escala BDI y/o DSM-IV.<sup>8,9</sup>
  - (2) **Grupo II:** Pacientes post-infartados del miocardio que no cumplieron los criterios para depresión de la escala BDI y/o DSM-IV.<sup>8,9</sup>

### **c) Criterios de No inclusión:**

Hepatopatías, insuficiencia renal (depuración de creatinina menor a 30 ml/min), microalbuminuria (> 30 mg/24 h), síntomas de neuropatía, otros trastornos mentales como retraso mental (coeficiente intelectual menor a 70), ataques de pánico o esquizofrenia (mediante los criterios del DSM-IV) y adicciones. Ingestión reciente (menos de quince días) de medicamentos con actividad serotoninérgica (fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram, fenfluramina, buspirona, litio, sumatriptán o análogos) o anticolinérgicos (antihistamínicos, bloqueadores H1). Y los pacientes que no tuvieron los estudios completos.

### **5) Procedimientos**

Una vez que los pacientes post-infartados del miocárdico egresaron de la terapia de Cuidados Intensivos Cardiovasculares, sin complicaciones y que se encontraron en condiciones estables desde el punto de vista clínico (sin eventos de arritmias, con estabilidad hemodinámica y condiciones neurológicas normales), se les invitó a participar en la investigación y una vez aclaradas sus dudas, se procedió al llenado de la hoja de consentimiento informado (ver anexos). Para clasificar a los pacientes dentro de los grupos correspondientes se les aplicó la escala de BDI, la cual tuvo una duración de 10 minutos aproximadamente, si los pacientes tenían un puntaje igual o mayor de 12 puntos fueron considerados deprimidos y el diagnóstico de depresión se confirmó mediante la aplicación de la escala del DSM-IV con una duración aproximada de 30 a 45 minutos, dicha escala fue evaluada por un médico psiquiatra. Es importante mencionar que las diferentes entrevistas no causaron

ningún daño o molestia a los pacientes. Así mismo, los pacientes post-infartados del miocardio deprimidos fueron canalizados al Departamento de Psiquiatría correspondiente para evaluar su manejo específico.

Veinticuatro horas después de haber aplicado las escalas a los pacientes, se les tomaron tres ml de sangre por punción de vena basilica. Las muestras de sangre fueron colocadas en tubos de borosilicato con 300 µL de una solución anticoagulante ACD (citrato de sodio 3.6 mg, ácido cítrico 9.9 mg y dextrosa 11 mg, amortiguados con una solución de trizma base 50 mM, pH 7.40). Los tubos con las muestras sanguíneas se protegieron del aire atmosférico sellándolos con parafilm y se centrifugaron a 500 g. A estas muestras se les midió el L-Trp total y libre mediante el método de Peat y cols.<sup>45</sup>

El L-Trp plasmático se determinó en sus fracciones libre y total; la diferencia entre estas dos se consideró el L-Trp unido a albúmina. El método empleado consistió en obtener un ultrafiltrado del plasma con membranas Nanosep 30 K, Millipore, USA, en donde se recuperó la fracción libre del L-Trp (FLT) después de centrifugar 60 segundos a 1800 g en una centrífuga Avantij-31, Beckman a 4 °C. Los cambios del pH plasmático se evitaron agregando a las muestras de sangre una solución amortiguadora de trizma base 50 mM, pH 7.40. Después de la centrifugación se tomaron 20 µL del ultrafiltrado, en donde se cuantificó la FLT por el método fluorométrico de cromatografía de líquidos de alta resolución de Peat y cols.<sup>45</sup> Con este mismo método se determinó el L-Trp plasmático total. Se usó un sistema binario de una solución de acetato de sodio 40 mM, pH 3.50 y acetonitrilo en una relación 95/5 volumen/volumen, a razón de un mililitro por minuto. La determinación de L-Trp tanto libre como total se realizó

mediante un detector fluorométrico (Waters Modelo 474), con una excitación de 290 nm y 330 nm de emisión. La respuesta fue obtenida mediante un software Empower™ 2 chromatography data (Waters) y la concentración del aminoácido fue determinada a través de los picos máximos de las señales expresadas en mV y correlacionados a una curva estándar de concentraciones conocidas de L-Trp. Las concentraciones de L-Trp se expresaron en  $\mu\text{mol/L}$ .

Los registros de los PAE fueron efectuados en un cuarto sono-amortiguado mediante un aparato Viking 4, (Nicolet Viking 4, Madison, Wisconsin, USA). Los pacientes fueron sentados cómodamente en un sillón con la cabeza quieta de frente a la pared con los ojos cerrados, evitando el parpadeo continuo y los movimientos de la cabeza. Las respuestas evocadas fueron registradas en dos canales referidos en Cz. Electrodo de AgCl fueron utilizados (Electrodo de discos de EEG, NE-101, 10 mm de diámetro). 200 Tonos de 1 KHz de frecuencia, 100 milisegundos de duración con 10 milisegundos de elevación y 10 milisegundos de tiempo de caída, en una ventana de 1000 y 1500 milisegundos con cuatro intensidades del estímulo sonoro 50, 70, 90 y 103 dB generado por un estimulador del mismo equipo Viking 4, los estímulos fueron presentados en forma binaural por medio de audífonos. Los registros fueron colectados con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz y un filtro análogo de 0.1 a 150 Hz. Se evaluaron 200 barridos para cada intensidad, 200 milisegundos antes del estímulo y 200 milisegundos postestímulo. Los artefactos en todos los ensayos se descartaron cuando el voltaje fue mayor de 50  $\mu\text{V}$ , en cualquiera de los dos canales y en cualquier momento del registro. Las gráficas X-Y de los PAE fueron examinadas y las crestas más prominentes

se identificaron mediante un software Viking 4, Nicolet. Las latencias en milisegundos y las amplitudes en  $\mu\text{V}$  fueron también calculadas. La amplitud del componente N1/P2 del PAE se consideró como la suma en  $\mu\text{V}$  entre las crestas de las ondas N1 y P2. El componente N1 representa la cresta más negativa dentro de los 60 y 120 milisegundos y el componente P2 es la cresta positiva dentro de los 110 y 210 milisegundos. Estos dos componentes representan las funciones integrativas de la corteza auditiva primaria, cuya regulación esta asociada a la inervación serotoninérgica cortical.<sup>46</sup>

Además toda la información se concentró en una hoja de recolección de datos clínicos (identificación, edad, género, somatometría incluyendo peso, talla, índice de masa corporal), así como el tiempo de evolución del infarto agudo del miocardio (ver anexos).

## **6) Análisis estadístico**

Se utilizó medianas y valores mínimos y máximos para describir a los grupos del estudio, la diferencia entre ellas se determinó mediante las pruebas de U de Mann-Whitney, ANOVA de Kruskal-Wallis y la comparación múltiple de Dunn's, ya que los valores obtenidos no tuvieron una distribución normal, con un nivel de significancia de  $p < 0.05$ . La amplitud del componente N1/P2 dependiente de la intensidad del estímulo auditivo (50, 70, 90 y 103 dB) fue determinada, y con estas amplitudes de cada intensidad se calculó la pendiente en cada uno de los grupos del estudio mediante un análisis de regresión lineal simple, dicha pendiente representó la proporción de cambio en Y (amplitud en  $\mu\text{V}$  del componente N1/P2) por cada unidad de cambio en X (intensidad del estímulo auditivo). Y para la comparación entre las pendientes de los grupos se efectuó

a través de la prueba de U de Mann-Whitney, ya que los valores no tuvieron una distribución normal, aceptando un nivel de significación de  $p < 0.05$

## **VI. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio representó un riesgo mínimo para los pacientes, ya que se les estudió la actividad serotoninérgica cerebral por medios no invasivos. Existe evidencia en la literatura mundial que los estímulos auditivos por arriba de 90 dB, producen una reducción paradójica de los PAE, con un impacto en la linearización de la pendiente que relaciona la amplitud en  $\mu\text{V}$  del componente N1/P2 con la intensidad del estímulo auditivo.<sup>13,36,37,42,44,47-53</sup> Este fenómeno ha sido interpretado como un mecanismo de protección cortical a la sobreestimulación sensorial.<sup>54-56</sup> Por lo tanto, individuos que tienen pendientes pronunciadas con estos estímulos auditivos sugieren que ellos tienen una disminución del mecanismo modulador ubicado en el tallo cerebral y que esta representado por el sistema serotoninérgico.<sup>24</sup> Así mismo, no se ha reportado ninguna complicación a nivel auditivo y cortical con estímulos de 90 a 113 dB de intensidad, probablemente debido a que son pocos estímulos con mínima duración.<sup>13,36,37,42,44,47-53</sup> Y una vez que se les explicó a los pacientes todos los aspectos señalados, se les solicitó su consentimiento informado (ver anexos).

## **VII. RECURSOS PARA EL ESTUDIO**

**Recursos humanos:** Estudiante de la especialidad de Cardiología que recibió entrenamiento para la selección de los pacientes, toma de las muestras de sangre para realizar los ensayos bioquímicos y efectuar los PAE, además

elaboró el análisis de los resultados y la escritura de la tesis correspondiente para la obtención de la especialidad. Médicos de base de la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología. Investigador de la Unidad de Investigación Biomolecular del mismo Hospital (UIBCAR). También se contó con la ayuda de un técnico de laboratorio y personal de intendencia para el lavado del material que se utilizó en las diferentes técnicas bioquímicas programadas en el presente trabajo.

**Recursos materiales:** La infraestructura que tiene el laboratorio de Patología Molecular de la UIBCAR, sitio en donde se efectuaron los diferentes ensayos bioquímicos del presente trabajo, un equipo de cromatografía de líquidos de alta resolución con detector fluorométrico en donde se determinó el L-Trp total y libre. Además un espectrofotómetro, centrífuga preparativa, refrigeradores, equipos de cómputo; otros material de laboratorio como son: pipetas macro y micrométricas, material de vidriería y reactivos específicos que fueron empleados en las diversas técnicas bioquímicas. Los PAE también se realizaron en la UIBCAR, en un equipo Viking 4, Nicolet., se requirió electrodos de AgCL, papel para la impresión de los registros electrofisiológicos y cartuchos de tinta para la impresora.



## Resultados

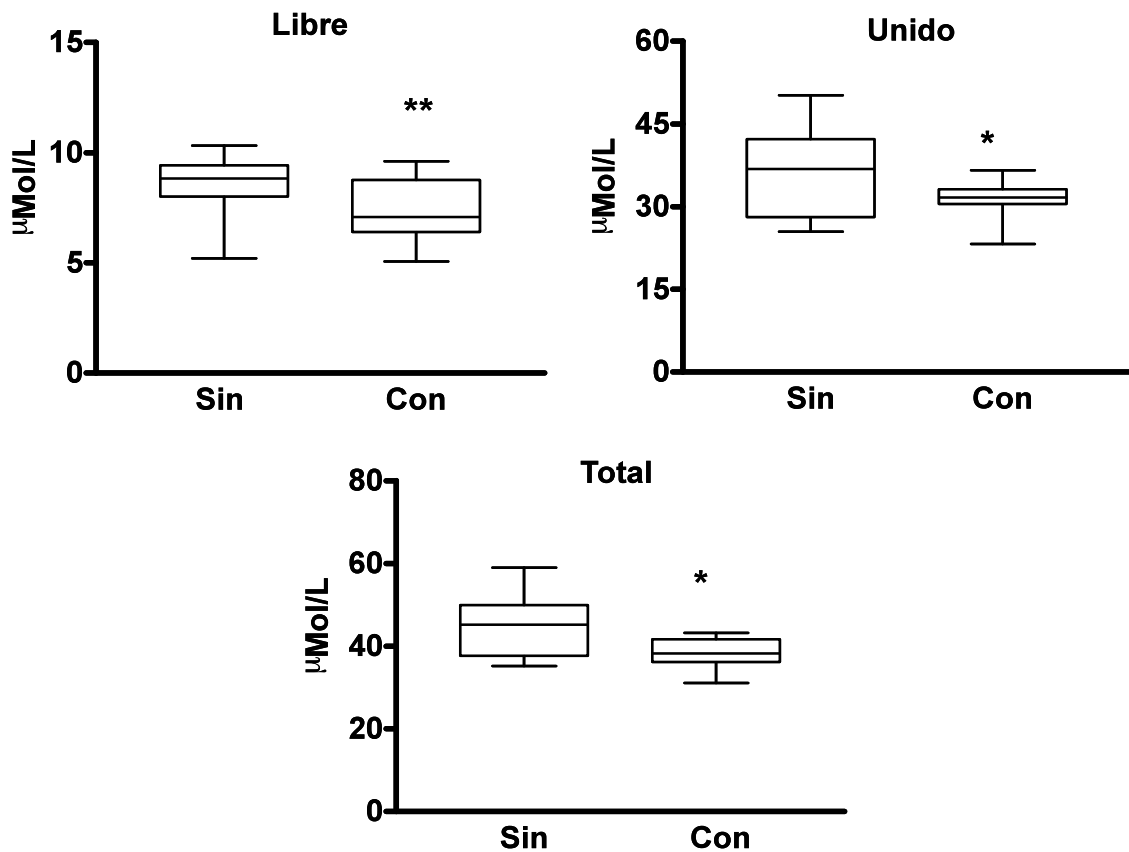
Las características clínicas de los pacientes post-infartados del miocardio con y sin depresión se describen en la tabla 1. No existieron diferencias significativas en los parámetros antropométricos y tiempo de evolución del infarto agudo del miocardio en ambos grupos de pacientes. Interesantemente se observó que el 75% de los pacientes que tuvieron depresión posterior al infarto agudo del miocardio se presentó en el género masculino en comparación al género femenino ( $p < 0.001$ ).

**Tabla 1. Datos clínicos de pacientes PIM con y sin depresión**

	No deprimidos n = 20	Rangos	Deprimidos n = 20	Rangos
<b>Edad (años)</b>	54.5	42 - 64	55.0	37 – 66
<b>Género</b>				
<b>Masculino</b>	17 ( 85% )	-	15 ( 75% )	-
<b>Femenino</b>	3 ( 15% )	-	5 ( 25% )	-
<b>IMC</b>	26.1	21.3 – 29.8	25.7	21.0 – 28.7
<b>TEIAM (días)</b>	7.0	2 – 14	7.0	4 – 15
<b>Escala de Beck</b>	4.0	1 – 8	19.0	11 – 34
<b>DSM IV</b>	2	1 – 2	6	5 – 8

Cada uno de los puntos representa las medianas y los rangos. La diferencia entre los grupos fue determinada por la pruebas de U de Mann-Whitney. \*  $p < 0.001$ . IMC, índice de masa corporal; TEIAM, Tiempo de evolución del infarto agudo del miocardio.

El parámetro bioquímico más importante que se determinó en los pacientes post-infartados del miocardio con y sin depresión fue las diferentes fracciones de L-triptófano plasmático. Como se puede ver en la figura 1 y tabla 2 los pacientes post-infartados del miocardio deprimidos tuvieron una disminución significativa de las concentraciones del L-Trp libre, unido y total al compararlos con los pacientes post-infartados del miocardio sin depresión ( $p < 0.05$ ). En cuanto a la relación FL/L-Trp total no mostró diferencias significativamente entre ambos grupos.



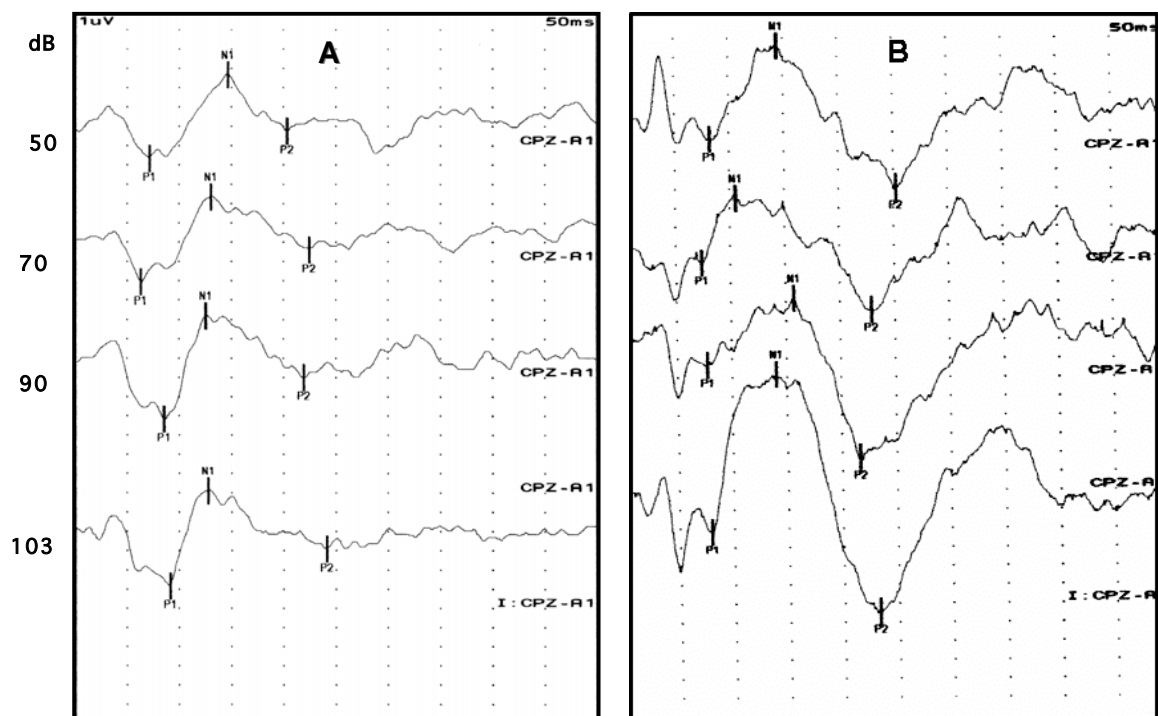
**Figura 1.** Concentración de L-triptófano en el plasma de pacientes post-infartados del miocardio con y sin depresión. Cada barra representa la mediana y los rangos. Todas las determinaciones fueron realizadas en muestras por duplicado. Las diferencias entre las medianas se determinaron mediante la prueba de U de Mann-Whitney. \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ .

**Tabla 2. Concentración de L-triptófano en el plasma de pacientes PIM con y sin depresión**

<b>L-triptófano</b>	<b>No Deprimidos</b>	<b>Rangos</b>	<b>Deprimidos</b>	<b>Rangos</b>
<b>Fracción libre (FL)</b>	8.86	5.2 – 10.3	7.08 **	5.0 – 9.6
<b>Unido a albúmina</b>	36.9	25.4 – 50.2	31.66 *	23.2 – 36.6
<b>Total</b>	45.3	35.2 - 59.0	38.27 *	31.1 – 43.2
<b>Relación FL/total</b>	0.199	0.114 – 0.295	0.194	0.121 – 0.255

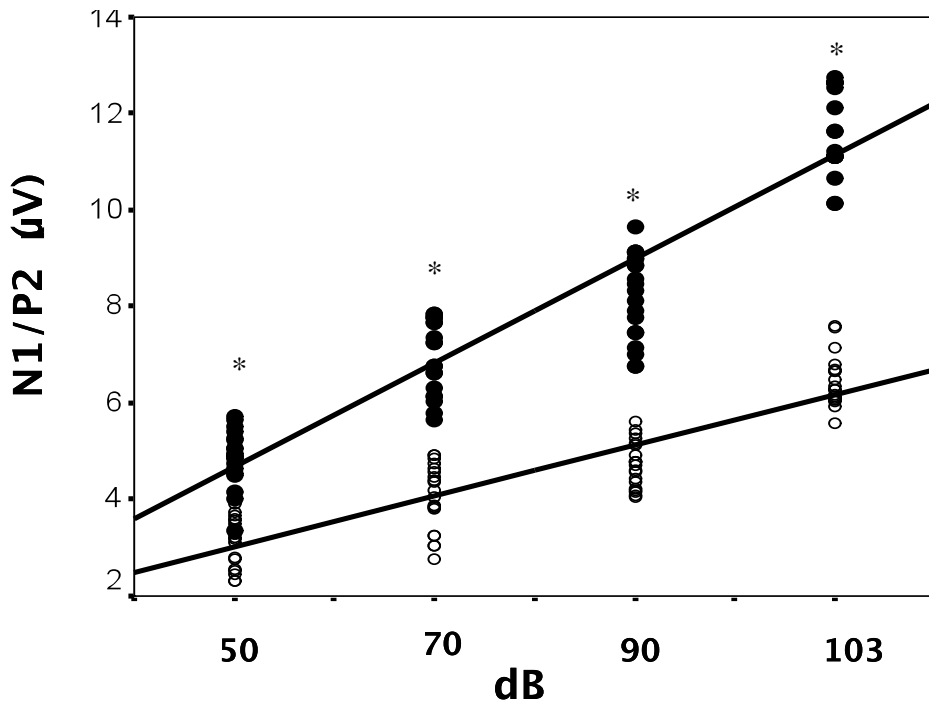
Cada uno de los puntos representa las medianas y rangos expresados en  $\mu\text{mol/L}$  en 20 pacientes post-infartados del miocardio sin depresión y diez y siete con depresión. Todas las determinaciones fueron realizadas en muestras por duplicado. Las diferencias fueron determinadas por la prueba de U de Mann-Whitney \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$

Los PAE consisten en cuatro ondas que inician después de 50 msec de dar un estímulo sonoro. La primera onda se identifica como P1, la siguiente onda se designa como N1 (cresta más negativa dentro de los 60 y 120 msec) y la segunda onda positiva corresponde a la P2 (es la cresta positiva dentro de los 110 y 210 msec). Además a partir de las crestas de las ondas N1 y P2 se integra el componente N1/P2, parámetro electrofisiológico más importante que se evaluó en estos pacientes post-infartados del miocardio con y sin depresión (Ver Figura 2).



**Figura 2.** Ejemplos ilustrativos de los potenciales auditivos evocados (promedio de 200 respuestas) a una estimulación de 50, 70, 90 y 103 dB de intensidad del estímulo auditivo en un paciente PIM no deprimido (A) y un paciente PIM deprimido (B). La amplitud del componente N1/P2 fue determinada a partir de las crestas de las ondas N1 y P2. La reproducibilidad de las ondas fue evaluada por la prueba de Levene

A todos los pacientes que ingresaron al presente estudio se les dio estímulos auditivos con cuatro intensidades 50, 70, 90 y 103 dB; con el patrón de respuesta cortical auditiva obtenido en estos pacientes fue posible calcular la pendiente del componente N1/P2 del PAE en cada uno de los grupos (post-infartados del miocardio deprimidos y no deprimidos). Dicha pendiente proporciona una función que relaciona la amplitud en  $\mu\text{V}$  del componente N1/P2 con la intensidad del estímulo auditivo. Nótese que los pacientes post-infartados del miocardio deprimidos mostraron una pendiente significativamente más pronunciada (pendiente =  $-0.75 + 3.33$ ) a la que tuvieron los pacientes post-infartados de miocardio no deprimidos (pendiente =  $-1.16 + 2.51$ ) ( $p < 0.05$ ) (Figura 3)



**Figura 3.** Diagrama de dispersión y análisis de regresión lineal. ○ , pacientes PIM no deprimidos (n = 20), pendiente ASF =  $-1.16 + 2.51$  intensidad,  $r^2 = 0.93$ ,  $r = 0.96$ ; ● , pacientes PIM deprimidos (n = 20), pendiente ASF =  $-0.75 + 3.33$  intensidad,  $r^2 = 0.96$ ,  $r = 0.97$ . \*  $p < 0.05$

La tabla 3 muestra las latencias de los componentes N1 y P2 de la respuesta cortical auditiva en ambos grupos de pacientes post-infartados del miocardio sin y con depresión. Como se puede ver los pacientes PIM deprimidos tuvieron una latencia mayor en todas las intensidades del estímulo auditivo, en comparación a los pacientes PIM sin depresión ( $p < 0.001$ ).

**Tabla 3. Latencias de los componentes N1 y P2 de los potenciales auditivos evocados en pacientes PIM con y sin depresión**

<b>N1</b>				
<b>dB</b>	<b>No deprimidos n = 20</b>	<b>Rangos</b>	<b>Deprimidos n = 20</b>	<b>Rangos</b>
<b>50</b>	79.50	67 – 91	100.0 *	94 – 106
<b>70</b>	88.50	83 - 98	120.5 *	107 - 134
<b>90</b>	102.5	92 – 109	128.0 *	120 – 141
<b>103</b>	102.5	85 - 110	129.0 *	124 – 134
<b>P2</b>				
<b>dB</b>	<b>No deprimidos n = 20</b>	<b>Rangos</b>	<b>Deprimidos n = 20</b>	<b>Rangos</b>
<b>50</b>	143.5	118 - 158	175.0 *	163 - 211
<b>70</b>	163.5	132 - 182	206.5 **	190 - 233
<b>90</b>	178.5	163 - 192	226.0 *	213 - 244
<b>103</b>	163.5	132 - 182	221.0 **	213 - 229

Cada uno de los puntos representa la s mediana s los rangos expresados en milisegundos. La diferencia estadística entre grupos se efectuó mediante la prueba de Kruskal -Wallis y prueba de comparación múltiple de Dunn's. \* p < 0.05, \*\*p < 0.01 .

## Discusión

El propósito del actual trabajo fue evaluar la actividad eléctrica de la corteza auditiva primaria a través del componente N1/P2 del PAE y la FL del L-Trp plasmático como indicadores periféricos no invasivos de la actividad y de la síntesis de la serotonina cerebral en pacientes post-infartados del miocardio deprimidos. Las alteraciones del componente N1/P2 reflejan una actividad cortical alterada posiblemente secundaria a anomalías en la neurotransmisión serotoninérgica.<sup>36,37,41,42,44</sup>

Los resultados del presente trabajo muestran que los pacientes post-infartados del miocardio deprimidos tuvieron una disminución significativa de la FL del L-Trp plasmático. Se ha propuesto que la FL del L-Trp y su unión a la albúmina juega un papel importante en la regulación de la cantidad del L-Trp libre disponible en el plasma para su transporte al cerebro. Asimismo, existen otros factores metabólicos que contribuyen a modificar la disponibilidad del aminoácido a nivel sanguíneo, entre ellos se encuentra la concentración de albúmina y la cantidad de ácidos grasos libres.<sup>19,21,23,24</sup> Por lo tanto, estos mecanismos regulan la cantidad del aminoácido disponible en la sangre para su paso al cerebro a través de la barrera hemato-encefálica, por un mecanismo de transporte activo que está mediado por un sistema de transporte membranal al tejido nervioso,<sup>23</sup> en donde es captado por las neuronas serotoninérgicas. De este modo, estimula o disminuye la síntesis del neurotransmisor, serotonina.<sup>23,24,41,43</sup>

Interesantemente en nuestro estudio observamos que los pacientes post-infartados del miocardio deprimidos mostraron una disminución significativa de

la concentración plasmática del L-Trp libre, unido y total. Estos hallazgos en conjunto nos permite plantear que durante la evolución de la enfermedad se produce un aumento de la actividad de la enzima triptófano pirrolasa hepática,<sup>20</sup> secundario a una elevación de los niveles de cortisol sanguíneo que frecuentemente se observan en este tipo de pacientes.<sup>16,17</sup> Así que este mecanismo metabólico podría explicar la disminución del L-Trp en la sangre, puesto que desvía al aminoácido a otras vías metabólicas como la síntesis de nicotinamida adenin-dinucleótido, en el metabolismo del grupo hem, en las vías de los ácidos nicotínico y cinurénico, en la gluconeogénesis y una mayor captación del aminoácido por los eritrocitos.<sup>20,57</sup> Por lo tanto, todos estos cambios metabólicos en conjunto contribuyen a disminuir la disponibilidad del L-Trp plasmático para la síntesis del neurotransmisor en el cerebro de los pacientes post-infartados del miocardio deprimidos.

Otra parte importante del presente trabajo fue demostrar que los pacientes post-infartados del miocardio deprimidos tienen una disminución significativa de la actividad serotoninérgica cerebral a través del aumento de la amplitud del componente N1/P2 del PAE dependiente de la intensidad del estímulo auditivo. En efecto se demostró que estos pacientes post-infartados del miocardio deprimidos tienen una elevación significativa de la pendiente del componente N1/P2, que sugiere que la amplitud de éste segmento refleja la actividad serotoninérgica cerebral, ya que se ha demostrado que al existir una elevación de la concentración de serotonina en la corteza auditiva primaria, se produce una disminución del componente N1/P2 y lo contrario sucede cuando hay una menor concentración del neurotransmisor en esta región cortical.<sup>36,38,40-44,47</sup>



Hegerl y cols<sup>36</sup> observaron que la amplitud del componente N1/P2 del PAE a diferentes intensidades del estímulo sonoro produce una pendiente, que representa la actividad neuronal de la corteza auditiva primaria en especial la capa IV, sitio en donde arriban los estímulos sonoros procedentes del tálamo.<sup>24-28,46,58</sup> Además, observaron que los pacientes deprimidos bajo tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina presentaban un cambio significativo de esta pendiente,<sup>36</sup> sugiriendo que la serotonina juega un papel primordial en la modulación de la actividad neuronal de la corteza auditiva primaria.<sup>24-28,46,58</sup> El hecho de que los pacientes controles en este trabajo mostraran una pendiente más horizontal del componente N1/P2, puede reflejar una mayor integridad funcional del sistema serotoninérgico cerebral frente a la estimulación auditiva.

Asimismo, evidencia experimental apoya que un estímulo sonoro favorece la síntesis y liberación de serotonina en las vías serotoninérgicas que arriban a la corteza auditiva primaria, como ha sido descrito por Boadle-Biber y cols.<sup>23,59,60</sup> También se ha observado que la actividad de la triptófano-5-hidroxilasa 2, enzima limitante en la biosíntesis de serotonina cerebral se incrementa gradualmente con el aumento de la intensidad del estímulo sonoro.<sup>59,60</sup> Todos estos hallazgos en conjunto apoyan el hecho de que la serotonina modula la actividad neuronal de la corteza auditiva.<sup>24-28,46,58-60</sup>

Recientemente se ha reportado en ratas adultas normales que la administración de L-Trp a razón de 100 mg/Kg de peso corporal por vía intraperitoneal, produce una elevación del L-Trp en la corteza auditiva primaria, acompañado de un aumento de la concentración de serotonina, 30 minutos

después de la administración del aminoácido, además una disminución significativa del componente N1/P2 del PAE. De la misma manera se observó con la administración de agonistas serotoninérgicos y lo contrario se demostró 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 primaria.<sup>43</sup> Por lo tanto, el componente N1/P2 del PAE, ha sido propuesto como un indicador de la actividad moduladora del sistema serotoninérgico sobre las neuronas de la capa IV de la corteza auditiva primaria, en donde un bajo tono serotoninérgico induce una mayor intensidad de la respuesta neuronal registrada a través de un aumento en la amplitud del componente N1/P2 y viceversa.<sup>36-44,47</sup> Este componente N1/P2 es el resultado de la integración espacial y temporal de varios procesos neuronales.<sup>61</sup> El análisis del dipolo eléctrico que comúnmente se utiliza para la determinación de los PAE en los pacientes, ha permitido identificar dos subcomponentes.<sup>61</sup> La fuente del polo tangencial registra la activación de la corteza auditiva primaria y el polo radial detecta la actividad generada por las estructuras de la corteza auditiva secundaria. Estas respuestas eléctricas también son inducidas en los adultos por estímulos auditivos y registradas en las áreas correspondientes a nivel de la superficie craneal. Creemos que es razonable aceptar que también en los adultos estas ondas reflejan la integración cortical de la actividad auditiva primaria.<sup>46</sup>

Recientemente se ha propuesto que las alteraciones de la actividad auditiva cortical expresadas por cambios en la amplitud del componente N1/P2 dependiente de la intensidad del estímulo sonoro de los PAE, parecen ser la

consecuencia de un mecanismo central ubicado en el tallo cerebral que ha sido propuesto como un elemento importante que regula las entradas sensoriales a la corteza cerebral.<sup>54,55</sup> De acuerdo con esta hipótesis, una reducción de la actividad cortical reflejaría una actividad pronunciada de este mecanismo, cuyo propósito es proteger al cerebro de una sobrecarga sensorial, mientras que un aumento de la actividad cortical auditiva estaría relacionado a una falta de dicho mecanismo. Siguiendo con este concepto, el aumento de la amplitud del componente N1/P2 dependiente de la intensidad del estímulo sonoro observado en los pacientes post-infartados del miocardio deprimidos en el presente estudio, indicaría una disminución de ese mecanismo regulador. Diversos autores han sugerido que este mecanismo se ubica a nivel del tallo cerebral y está representado por el sistema serotoninérgico.<sup>24</sup> Se sabe que la serotonina tiene una función homeostática en el sistema nervioso central ajustando y modulando factores de ganancia y niveles de excitabilidad de las neuronas corticales.<sup>25-28</sup> La capa IV de la corteza cerebral, tanto sensorial como auditiva, tienen una densa inervación serotoninérgica y recibe la mayoría de las entradas sensoriales procedentes de los núcleos talámicos.<sup>24-28,58</sup> Por ello, se ha propuesto que las proyecciones serotoninérgicas procedentes de los núcleos del rafé del tallo cerebral, modulan el procesamiento de las señales sensoriales iniciadas en la corteza cerebral.<sup>62,63</sup>

De tal forma que los presente resultados bioquímicos y electrofisiológicos observados en los pacientes post-infartados del miocardio con y sin depresión, sugieren que la respuesta de su corteza auditiva primaria dependiente de la intensidad del estímulo sonoro puede estar también modulada por el tono

serotoninérgico y en el caso de los pacientes post-infartados del miocardio deprimidos, una neurotransmisión serotoninérgica disminuida podría producir un comportamiento diferente de dicha corteza auditiva, evaluada en el presente estudio por medio de los cambios registrados en la respuesta de la corteza auditiva como un aumento significativo en la amplitud del componente N1/P2 de los PAE.

Además la corteza auditiva primaria tiene abundantes circuitos GABAérgicos inervados por las neuronas serotoninérgicas, dichos circuitos actúan inhibiendo las respuestas neuronales en el cerebro,<sup>24,64</sup> es probable que una reducción en la modulación serotoninérgica sobre las neuronas GABAérgicas se refleje como un incremento en la amplitud del componente N1/P2 del PAE, así como un retraso del inicio de las respuestas de las neuronas de la capa IV de la corteza auditiva primaria, que se hacen presentes a través de la prolongación de las latencias de los componentes N1 y P2. Este efecto sobre las latencias fue observado en los pacientes post-infartados del miocardio deprimidos, debido probablemente a un cambio de la conductividad de las vías tálamo-corticales, aspecto que se está investigando en nuestro laboratorio.

Otro hallazgo interesante que se observó en el presente trabajo fue que la depresión en los pacientes post-infarto del miocardio predominó en el género masculino en relación al género femenino, contrario a lo que está reportado en la literatura, ya que se conoce que la depresión frecuentemente se presenta en el género femenino.<sup>57</sup> Además se ha observado que la tasa de depresión en las mujeres hospitalizadas con infarto agudo del miocardio son 1.5 a 2 veces más altas que los hombres.<sup>65</sup> Sin embargo, y curiosamente, este incremento en la

prevalencia con respecto a los hombres no se manifiesta en una tasa sustancialmente mayor de mortalidad en la mujer. Por ello es de gran importancia efectuar un estudio de prevalencia de depresión en los pacientes post-infartados del miocardio en todas las edades.

En conclusión, los presentes resultados confirman que los pacientes post-infartados del miocardio deprimidos tienen una disminución significativa de la actividad serotoninérgica cerebral reflejada por un aumento de la respuesta de la corteza auditiva primaria evaluada a través de un incremento en la amplitud del componente N1/P2 del PAE. Por lo tanto en base a lo anterior se propone el uso del registro de componente N1/P2 del PAE junto con la fracción libre del L-triptófano plasmático como indicadores clínicos, no invasivo de los cambios de la actividad serotoninérgica cerebral observada en este tipo de pacientes y en otros en donde este involucrada la serotonina cerebral.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Kemp DE, Tesar G, Bronson DL, Malhotra S, Kathlenn NF. Heart disease and depression: Don't ignore the relationship. *Cleveland Clinic J Medicine* 2003; 70: 745-761.
2. Carney RM, Rich MW, Tevelde A, Saini J, Clark K, Jaffe AS. Major depressive disorder in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1273-1275.
3. Hance C, Carney RM, Freedland KE, Skala J. Depression in patients with coronary heart disease: A 12-month follow-up. *Gen Hosp Psychiatry* 1996; 18: 61-65.
4. Guck TP, Kavan MG, Elsasser GN, Barone EJ. Assessment and Treatment of Depression Following Myocardial Infarction. *Am Fam Physician* 2001; 64:641-648.
5. Jiang W, Krishnan RR, O'Connor CM. Depression and heart disease: evidence of a link, and its therapeutic implications. *CNS Drugs* 2002; 16: 111–127.
6. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996; 93: 1976-1980.
7. Carney RM, Saunders RD, Freedland KE, Stein P, Rich MW, Jaffe AS. Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 562-564.
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders* 4th edition, Washington DC, 1994.
9. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Erbaugh J. An Inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
10. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be more sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-9.
11. Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behavior, *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 99S-105S.
12. Juckel G, Hegerl U. Evoked potentials, serotonin, and suicidality. *Pharmacopsychiatry* 1994; 27 Suppl 1:27-9.

13. Carrillo-de-la-Peña MT, Mavrogiorgou P, Juckel G, Hauke W, Gallinat J, Frodl T, Zaudig M, Hegerl U. Loudness dependence of auditory evoked potentials in obsessive-compulsive disorder: a pilot study. *Psychiatry Res* 2000; 93:209-16.
14. Dougherty DM, Moeller FG, Bjork JM, Marsh DM. Plasma L-tryptophan depletion and aggression. *Adv Exp Med Biol* 1999; 467: 57-65.
15. Ruiz LG, Vázquez F, Corlay I, Báez A. Inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina. *Rev Méd. IMSS* 1998; 32: 267-270.
16. Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. Clinical and biomedical manifestations of depression: Relationship to the neurobiology of stress (Part I). *N Eng J Med* 1988; 319: 348-53.
17. Nemeroff CB, Widerlov E, Bisette G. Elevated concentrations of CSF corticotropin releasing factor-like immunoreactivity in depressed patients. *Science* 1984; 227: 1342-4.
18. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 411-8.
19. Hernandez-RJ, Meneses L, Herrera R, Manjarrez G. Another abnormal trait in the serotonin metabolism path in intrauterine growth restricted infants. *Neonatology* 2009; 95: 125-131.
20. Badawy AAB. The functions and regulation of tryptophan pyrrolase. *Life Sci* 1977; 21: 755-68.
21. McMenamy RH, Oncley JL: The specific binding of L-tryptophan to serum albumin. *J Biol Chem* 1958; 233: 1436-47.
22. Walther JD, Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol* 2003; 66: 1673-1680.
23. Boadle-Biber M. Regulation of serotonin synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 1993; 60: 1-15.
24. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 1992; 72: 165-229.

25. D'Amato JR, Blue ME, Largent BL, Lynch DR, Ledbetter DJ. Ontogeny of the serotonergic projection to rat neocortex: Transient expression of a dense innervation to primary sensory areas. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 4322-4326.
26. Bennett-Clarke CA, Chiaia NL, Rhoades RW. Contributions of raphe-cortical and thalamocortical axons to the transient somatotopic pattern of serotonin immunoreactivity in the rat cortex. *Somatosen Mot Res* 1997; 14: 27-33.
27. Lebrand C, Cases O, Adelbrecht C, Doye A, Alvarez C, El Mestikawy S. Transient uptake and storage of serotonin in developing thalamic neurons. *Neuron* 1996; 17: 823-835.
28. Gutierrez OG, Manjarrez GG, Gonzalez C, Lopez S, Herrera R, Medina AI, Hernandez RJ. Neither increased nor decreased availability of cortical serotonin (5HT) disturbs barrel field formation in isocaloric undernourished rat pups. *Int J Devl Neurosci* 2002; 20:497-501.
29. Canan G, Nebigil, Maroteaux L. A novel role for serotonin in heart. *TCM* 2001; 11: 329–335.
30. Shimizu Y, Minatogouchi S, Hashimoto K, Uno Y, Arai M, Wang N, Chen X, Lu Ch, Takemura G, Shimomura M, Fujiwara T, Fujiwara H. The role of serotonin in ischemic damage and the infarct size-reducing effect of sarpogrelate, a 5-hydroxytryptamine-2 receptor blocker, in rabbit hearts. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1347-55.
31. Manjarrez GG, Contreras JL, Chagoya GG, Hernández RJ. Free tryptophan as indicator of brain serotonin synthesis in infants. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 57-62.
32. Herrera R, Manjarrez G, Nishimura E, Hernández J. Serotonin-related tryptophan in children with insulin-dependent diabetes. *Pediatr Neurol* 2003; 28:20-23.
33. Stockmeier CA. Involvement of serotonin in depression: evidence from postmortem and imaging studies of serotonin receptors and the serotonin transporter. *J Psychiatry Res* 2003; 37: 357-373.
34. Lawrence KM, De Paermentier F, Cheetham SC, Crompton MR, Katona CL, Horton RW. Brain 5-HT uptake sites, labelled with [3H]paroxetine, in antidepressant-free depressed suicides. *Brain Res* 1990; 526: 17–22.



35. Lakshmi YN, Peter LF, I-Shin S, Gayle S, Raymond L, Michel A, Athanasios PZ, Thomas JR. Brain serotonin<sub>2</sub> receptors in major depression: A positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 850-858.
36. Hegerl U, Juckel G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry* 1993; 33:173-87.
37. Hegerl U, Juckel G. Auditory evoked dipole source activity: indicator of central serotonergic dysfunction in psychiatric patients? *Pharmacopsychiatry* 1994; 27: 75-8.
38. Juckel G, Hegerl U, Molnar M, Csepe V, Karmos G. Auditory evoked potentials reflect serotonergic neuronal activity--a study in behaving cats administered drugs acting on 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors in the dorsal raphe nucleus. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21: 710-6.
39. Juckel G, Csepe V, Molnar M, Hegerl U, Karmos G. Intensity dependence of auditory evoked potentials in behaving cats. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 100: 527-37.
40. Manjarrez GG, Hernandez ZE, Robles OA, Gonzalez RM, Hernandez-RJ: Developmental impairment of auditory evoked N1/P2 component in rats undernourished in utero: its relation to brain serotonin activity. *Dev Brain Res* 2001; 127: 149-155.
41. Manjarrez GG, Cisneros I, Herrera MR, Robles OA, Vazquez EF, Hernandez RJ: Prenatal impairment of brain serotonergic transmission in infants. *J Pediatr* 2005; 147: 592-596.
42. Manjarrez G, Herrera R, Leon M, Hernández 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.
43. Manjarrez GG, Hernandez AE, N1/P2 component of auditory evoked potential reflect changes of the brain serotonin biosynthesis in rats. *Nutritional Neuroscience* 2005; 8: 213–218.
44. Manjarrez G, Vazquez F, Delgado M, Herrera H, Hernandez-RJ. A functional disturbance in the auditory cortex related to a low serotonergic

neurotransmission in women with type 2 diabetes. *Neuroendocrinology* 2007; 86: 289 – 294.

45. Peat M, Gibb JW. High Performance Liquid Chromatography determination of indoleamines, dopamine, and norepinephrine in rat brain with fluorometric detection. *Anal Biochem* 1983; 128: 275-280.
46. Semple MN, Scott BH. Cortical mechanism in hearing. *Curr Opin Neurobiol* 2003;13:167-173.
47. Manjarrez GG, Herrera MR, Mejenes AS, Godinez LT, Hernandez-RJ. a functional change of the auditory cortex related to the brain serotonergic neurotransmission in type 1 diabetic adolescents with and without depression. *World J Biol Psychiatry* 2009, 1-7.
48. Hegerl U, Gallinat J, Mrowinski D. Intensity dependence of auditory evoked dipole source activity. *Int J Psychophysiol* 1994; 17: 1-13.
49. Phillips MA, Oxtoby EK, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E. Effects of acute tryptophan depletion on prepulse inhibition of the acoustic startle (eyeblink) response and the N1/P2 auditory evoked response in man. *J Psychopharmacol* 2000; 14: 258-265.
50. Graham SJ, Langley RW, Balboa VA, Bradshaw CM, Szabadi E. Effects of ketanserin and haloperidol on prepulse inhibition of acoustic startle (eyeblink) response and the N1/P2 auditory evoked response in man. *J Psychopharmacol* 2002; 16: 15-22.
51. Strobel A, Debener S, Schmidt D, Hünnerkopf R, Lesch KP, Brocke B. Allelic variation in serotonin transporter function associated with the intensity dependence of the auditory evoked potential. *Am J Med Genet Part B* 2003; 118B: 41-47.
52. Senkowski D, Linden M, Zubrägel D, Bär T, Gallinat J. Evidence for disturbed cortical signal processing and altered serotonergic neurotransmission in generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 304-314.
53. Lang UE, Hellweg R, Gallinat J. Association of BDNF serum concentration with central serotonergic activity: Evidence from auditory signal processing. *Neuropsychopharmacology* 2005; :1-6

- 54.**Ehlers CL, Wall TL, Chaplin RL. Long latency event-related potentials in rats: Effects of dopaminergic and serotonergic depletions. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 38: 789-793.
- 55.**Von Knorring L, Monakhov K, Perris C. Augmenting/reducing: An adaptive switch mechanism to cope wit incoming signals in healthy subjects and psychiatric patients. *Neuropsychobiology* 1978; 4:150-179.
- 56.**Yu YQ, Xiong Y, Chan YS, He J. Corticofugal gating of auditory information in the thalamus: An in vivo intracellular recording study. *J Neurosci* 2004; 24: 3060-3069.
- 57.**Meltzer HY. Role of serotonin in depression. *Ann NY Acad Sci* 1990; 600:486-499.
- 58.**Medina AI, Gutierrez OG, Hernandez-RJ, Boyzo A, Manjarrez GG. Development of 5-HT<sub>1B</sub>, SERT and thalamo-cortical afferents in early nutritionally restricted rats: An emerging explanation for delayed barrel formation. *Int J Devl Neurosci* 2008; 26: 225-231.
- 59.** Boadle-Biber CM, Johannessen NJ, Narasimhachari N, Phan TH. Activation of tryptophan hydroxylase by stimulation of central serotonergic neurons. *Biochem Pharmacol* 1983; 32: 185-188.
- 60.** Boadle-Biber CM, Johannessen NJ, Narasimhachari N, Phan TH. Tryptophan hydroxylase: increase in activity by electrical stimulation of serotonergic neurons. *Neurochem Int* 1986; 8:83-92.
- 61.** Barth SD, Shi D. The functional anatomy of middle latency auditory evoked potentials. *Brain Res* 1991; 565: 109-15.
- 62.** Datwani A, Iwasato T, Itohara S, Erzurumlu RS. NMDA Receptor dependent pattern transfer from afferents to postsynaptic cells and dendritic differentiation in the barrel cortex. *Mol Cell Neurosci* 2002; 21:477-92.
- 63.** Laurent A, Goillard JM, Cases O, Lebrand C, Gaspar P, Ropert N. Activity-dependent presynaptic effect of serotonin 1B receptors on the somatosensory thalamocortical transmission in neonatal mice. *J Neurosci* 2002; 22:886-900.
- 64.** Zhou Fu-Ming, Hablitz JJ. 1999. Activation of serotonin receptors modulates synaptic transmission in rat cerebral cortex. *J Neurophysiol* 82:2989-2999
- 65.** Garcia EV, Del VillaSV, Garcia GEL. La depression tras el infarto agudo de miocardio. *An Med Interna* 2007; 24: 346-351.

## ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha \_\_\_\_\_ Folio \_\_\_\_\_  
Nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_  
Número \_\_\_\_\_ de afiliación \_\_\_\_\_  
Teléfono \_\_\_\_\_  
Dirección \_\_\_\_\_  
Clínica \_\_\_\_\_ de adscripción \_\_\_\_\_ Servicio \_\_\_\_\_ que refiere \_\_\_\_\_  
Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ Cintura \_\_\_\_\_ Cadera \_\_\_\_\_  
IM. \_\_\_\_\_ Fecha del diagnóstico \_\_\_\_\_ Localización del infarto \_\_\_\_\_

#### Observaciones

Calificación en el Inventario de Depresión de Beck \_\_\_\_\_  
Calificación de la escala del DSM-IV \_\_\_\_\_  
Fecha de Inicio de los síntomas depresivos \_\_\_\_\_  
Manifestaciones de melancolía \_\_\_\_\_

Hora de obtención de la muestra \_\_\_\_\_ h  
L-Trp libre \_\_\_\_\_  $\mu\text{mol/L}$  L-Trp total \_\_\_\_\_  $\mu\text{mol/L}$ , L-Trp Unido \_\_\_\_\_  $\mu\text{mol/L}$ .

#### Potenciales evocados auditivos

P1 amplitud \_\_\_\_\_ latencia \_\_\_\_\_ 50 \_\_\_\_\_ 70 \_\_\_\_\_ 90 \_\_\_\_\_  
100 \_\_\_\_\_

N1 amplitud \_\_\_\_\_ latencia \_\_\_\_\_ 50 \_\_\_\_\_ 70 \_\_\_\_\_ 90 \_\_\_\_\_  
100 \_\_\_\_\_

P2 amplitud \_\_\_\_\_ latencia \_\_\_\_\_ 50 \_\_\_\_\_ 70 \_\_\_\_\_ 90 \_\_\_\_\_  
100 \_\_\_\_\_

Pendiente ASF \_\_\_\_\_



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
COMISIÓN NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN BIOMOLECULAR, HOSPITAL CARDIOLOGÍA,  
CENTRO MÉDICO NACIONAL, SIGLO XXI**

**Carta de Consentimiento Informado**

**1. Identificación**

**Nombre del estudio.** Estudio comparativo de la amplitud del componente N1/P2 del potencial auditivo evocado y L-triptófano plasmático libre en los pacientes post-infartados del miocardio con y sin depresión

**2. Propósito del estudio**

Lo (a) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se llevará a cabo en la Unidad de Investigación Biomolecular del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional, Siglo XXI. El estudio tiene como propósito evaluar si la serotonina, una sustancia química producida en el cerebro se encuentra disminuida y participa en el desarrollo de depresión en los pacientes que sufrieron un Infarto Agudo del Miocardio

Usted ha sido invitado(a) a participar en este estudio porque tuvo un infarto agudo del miocardio, por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto. Al igual que usted, cuarenta personas más serán invitadas a participar en este estudio. Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

**3. Procedimientos**

a) Si usted acepta participar en el estudio, se le pedirá que responda a un cuestionario en el que le preguntaremos sobre su estado emocional, después de haber padecido un infarto agudo del miocardio, el cuestionario consta de 21 preguntas (prueba de Beck), cada pregunta tiene 4 respuestas, el tiempo que llevará contestar el cuestionario es 10 a 15 minutos aproximadamente.

De acuerdo al resultado de este cuestionario, usted podrá ser enviado si es necesario a un médico psiquiatra para que confirme el diagnóstico y le de tratamiento. El médico le hará otras preguntas durante la entrevista, alguna de las preguntas le hiciera sentir incómodo(a), usted tiene todo el derecho de no responder a cualquiera pregunta que le incomode.

b) Además se le tomará una muestra de sangre, después de un ayuno de 12 horas. Tomaremos la muestra (aproximadamente una cucharadita -5 mililitros-), para realizar la medición de los niveles del aminoácido llamado L-triptófano. Le entregaremos los resultados si usted así lo solicita en aproximadamente 30 días.

c) El mismo día de la toma de la muestra de sangre, también se le efectuará un estudio de potenciales auditivos evocados. Este estudio no provoca ningún dolor o molestia. Usted debe presentarse con la cabeza lavada únicamente con agua y jabón, nos favor no use shampoo ni otros productos para el cabello (gel o fijador). Para el estudio se les colocarán unos audífonos y se registrará la capacidad para oír los sonidos por medio de tres electrodos que se colocarán en su cabeza. Para la colocación de los electrodos será necesario efectuarle un aseo de la región con alcohol clínico y una pasta especial que no produce ningún daño a su piel cabelluda. Para el estudio usted estará sentado cómodamente y deberá cerrar sus ojos, tener su cabeza quieta y no hacer ningún movimiento de su cuerpo. Este estudio tiene una duración aproximada de 30 minutos. Este procedimiento será realizado por personal especializado.

#### **4. Posibles riesgos y molestias.**

Los estudios clínicos y cuestionarios no representan un riesgo para usted. Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un poco de dolor o se le pueda formar un moretón.

Los potenciales auditivos evocados se efectuarán en la Unidad de Investigación Biomolecular de este hospital, por un médico con experiencia en estos procedimientos. No existe ningún riesgo de su capacidad auditiva y su función cerebral.

#### **5. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.**

No recibirá un pago por su participación en este estudio, ni este estudio implica gasto alguno para usted.

Un posible beneficio es que con los resultados de los cuestionarios se le podría ofrecer un tratamiento específico indicado por un médico especialista en Psiquiatría, este nuevo tratamiento tendría que ser estrictamente supervisado. Este tratamiento sería de utilidad para mejorar su estado emocional después de sufrir un Infarto Agudo del Miocardio y con ello prevenir un nuevo cuadro de Infarto del Miocardio.

También es posible que no existan beneficios directos para usted, pero los resultados del presente estudio contribuirán al avance en el conocimiento de la depresión posterior a un cuadro agudo de infarto del miocardio; y ser de utilidad para futuros programas de prevención primaria y secundaria de Depresión.

#### **6. Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento.**

Durante el transcurso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo nuevo (ya sea bueno o malo) que sea importante para la decisión de participar o continuar participando en este estudio; por ejemplo, si hubieran cambios en los riesgos o beneficios por su participación en esta investigación o si hubieran nuevas alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión sobre su participación en este estudio. Si le llegamos a proporcionar información nueva, nuevamente le solicitaremos su consentimiento para seguir participando en este estudio.

#### **7. Participación o retiro.**

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS.

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en el momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que acepto participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desea participar.

#### **8. Privacidad y confidencialidad.**

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, su médico en el Servicio la Unidad Intensivas de Cuidados Cardiovasculares del Hospital de Cardiología y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este

estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

**9. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.**

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 16:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez, que es el investigador responsable del estudio, a los teléfonos: 56 27 69 00 Ext 22156, en la Unidad de Investigación Biomolecular en cardiología ubicada en el Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional, Siglo XXI.

**10. Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación.**

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: [conise@cis.gob.mx](mailto:conise@cis.gob.mx). La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

**Declaración de consentimiento informado**

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Participante

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Firma del encargado de obtener el consentimiento informado**

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

\_\_\_\_\_  
Dr. Rodolfo Ramírez Campillo

\_\_\_\_\_  
Firma del encargado de obtener el CI

\_\_\_\_\_  
Fecha

**Firma de los testigos**

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre del Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante

\_\_\_\_\_  
Firma del Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha



**CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DEPRESIÓN DEL MANUAL  
DIAGNÓSTICO Y ESTADÍSTICO DE LOS TRASTORNOS MENTALES DE LA  
ASOCIACIÓN PSIQUIÁTRICA AMERICANA (DSM-IV).**

A. Cinco (o más) de los siguientes síntomas han estado presentes durante un período de dos semanas y representan un cambio respecto al funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es humor depresivo o pérdida de interés o placer (anhedonia).

*Nota: No incluir síntomas que son claramente debidos a una enfermedad médica, ó ideas delirantes o alucinaciones no congruentes con el estado de ánimo.*

1) ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días, indicado por reporte subjetivo (sentimientos de vacío o tristeza) u observación realizada por otros (ej. tendencia al llanto).

2) marcada disminución del interés o placer en todas, o casi todas las actividades, la mayor parte del día, todos los días (indicada por reporte subjetivo u observación hecha por otros).

3) pérdida de peso significativa sin realizar dieta, o aumento de peso (cambio de más del 5% del peso corporal en un mes), o disminución o aumento del apetito casi todos los días.

4) insomnio o hipersomnia casi todos los días.

5) agitación o retardo psicomotor casi todos los días (observable por otros, no meramente sensación subjetiva de inquietud o enlentecimiento).

6) fatiga o pérdida de la energía casi cada día.

7) sentimientos de minusvalía o culpa excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi cada día (no meramente autoreproche o culpa de estar enfermo).

8) disminución en la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi todos los días por reporte subjetivo u observado por otros).

9) pensamientos recurrentes de muerte (no sólo miedo a morir), ideación suicida recurrente sin un plan específico, o un intento suicida o un plan específico para suicidarse.

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

C. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o alteración en las áreas de funcionamiento social y ocupacional.

D. Los síntomas no se deben al efecto directo de sustancias (drogas de abuso, medicamentos) o a una condición médica (ej. como el hipotiroidismo).

E. Los síntomas no son mejor explicados por un proceso de duelo, por ejemplo, después de la pérdida de un ser querido los síntomas persisten por más de dos meses o se caracterizan por afección marcada del funcionamiento, preocupación mórbida por la minusvalía, ideación suicida, síntomas psicóticos o retardo psicomotor.

## INVENTARIO DE BECK

Nombre \_\_\_\_\_ No

Afiliación \_\_\_\_\_

Este Cuestionario consta de grupos de afirmaciones; por favor lea cada afirmación cuidadosamente, escoja entonces una afirmación en cada grupo, aquella que describa de mejor manera cómo se ha sentido LA SEMANA PASADA, INCLUSO HOY. Circule el número al lado de la afirmación que escogió. ASEGÚRESE DE LEER TODAS LAS FRASES EN CADA GRUPO ANTES DE HACER SU ELECCION.

### 1.

0 No me siento triste

1 Me siento triste

2 Estoy triste todo el tiempo y no me puedo reponer

3 Estoy tan triste o infeliz que no lo puedo soportar

### 2.

0 No estoy particularmente desilusionado(a) del futuro

1 Estoy desilusionado(a) del futuro

2 Siento que no tengo perspectiva de futuro

3 Siento que el futuro es desesperanzador y que nada cambiará

### 3.

0 No siento que fallé

1 Siento que fallo más que una persona normal

2 Siento que existen muchos fallos en mi pasado

3 Me siento una falla completa como persona

### 4.

0 Tengo tanta satisfacción de los cosas como siempre

1 No disfruto de los cosas como antes

2 No encuentro ya satisfacción real de nada

3 Estoy insatisfecho(a) o aburrido(a) de todo

### 5.

0 No me siento particularmente culpable

1 Me siento culpable buena parte del tiempo

2 Me siento muy culpable la mayor parte del tiempo

3 Me siento culpable todo el tiempo

### 6.

0 No siento que he sido castigado(a)

1 Siento que podría ser castigado(a)

2 Espero ser castigado(a)

3 Siento que he sido castigado(a)

**7.**

- 0 No me siento desilusionado(a) de mí
- 1 Estoy desilusionado(a) de mí
- 2 Estoy disgustado(a) conmigo
- 3 Me odio

**8.**

- 0 No me siento peor que nadie
- 1 Me critico por mi debilidad o por mis errores
- 2 Me culpo todo el tiempo por mis faltas
- 3 Me culpo por todo lo malo que sucede

**9.**

- 0 No tengo pensamientos de suicidarme
- 1 Tengo pensamientos de muerte pero no los realizaría
- 2 Me gustaría matarme
- 3 Me mataría si pudiera

**10.**

- 0 No lloro más de lo usual
- 1 Lloro más que antes
- 2 Lloro ahora todo el tiempo
- 3 Podía llorar antes, pero ahora aunque quiera, no puedo

**11.**

- 0 No soy más irritable de lo que era antes
- 1 Me siento molesto(a) o irritado(a) más fácil que antes
- 2 Me siento irritado(a) todo el tiempo
- 3 No me irrito ahora por las cosas que antes sí

**12.**

- 0 No he perdido el interés en otra gente
- 1 Estoy menos interesado(a) en otra gente que antes
- 2 He perdido mi interés en otra gente
- 3 He perdido todo mi interés en otra gente

**13.**

- 0 Hago decisiones igual que siempre
- 1 Evito hacer decisiones más que antes
- 2 Tengo mayores dificultades para hacer decisiones ahora
- 3 No puedo hacer decisiones por completo

**14.**

- 0 No siento que me vea peor que antes
- 1 Me preocupa verme viejo(a) o poco atractivo(a)
- 2 Siento que existen cambios permanentes en mí que me hacen lucir feo(a)
- 3 Creo que me veo feo(a)

**15.**

- 0 Puedo trabajar tan bien como antes
- 1 Me cuesta un esfuerzo extra empezar a hacer algo
- 2 Tengo que impulsarme muy fuerte para hacer algo
- 3 No puedo hacer nada

**16.**

- 0 Puedo dormir tan bien como siempre
- 1 No duermo tan bien como antes
- 2 Me despierto 1-2 horas más temprano que lo usual y me cuesta trabajo volver a dormir
- 3 Me despierto varias horas más temprano de lo usual y no puedo volver a dormir

**17.**

- 0 No me canso más de lo usual
- 1 Me canso más fácilmente que antes
- 2 Me canso de hacer casi cualquier cosa
- 3 Me siento muy cansado(a) de hacer cualquier cosa

**18.**

- 0 Mi apetito es igual que lo usual
- 1 Mi apetito no es tan bueno como antes
- 2 Mi apetito es mucho peor ahora
- 3 No tengo nada de apetito

**19.**

- 0 No he perdido peso
  - 1 He perdido más de 2.5 kg
  - 2 He perdido más de 5 kg
  - 3 He perdido más de 7.5 kg
- He intentado perder peso comiendo menos Sí\_\_No\_\_

**20.**

- 0 No estoy más preocupado(a) por mi salud que antes
- 1 Estoy preocupado(a) por problemas físicos como dolores y molestias
- 2 Estoy muy preocupado(a) por problemas físicos y es difícil pensar en otras cosas
- 3 Estoy tan preocupado(a) con mis problemas físicos que no puedo pensar en nada más

**21.**

- 0 No he notado cambios en mi interés por el sexo
- 1 Estoy menos interesado(a) en el sexo que antes
- 2 Estoy mucho menos interesado(a) en el sexo ahora
- 3 He perdido completamente el interés en el sexo

## **Registro del potencial auditivo evocado**

1. Se efectuaron los registros a las 8:00 h en un cuarto oscuro, aislado acústica y eléctricamente, con el paciente en reposo y con los ojos cerrados.
2. Se realizó un registro de 2 canales (A1, A2). Se utilizó Cz como referencia.
3. Se colocaron electrodos de plata con gel conductor, se midió la impedancia del cuero cabelludo y se realizó el estudio siempre y cuando la impedancia de todos los electrodos estaba por debajo de 5 ohms, en ningún caso se requirió tricotomía.
4. El paciente se colocó en un sillón reclinable, se mantuvo en reposo con las luces apagadas.
5. Se le colocaron audífonos ajustables y se procedió a la aplicación de series de 200 tonos de 1 KHz de frecuencia, 100 mseg de duración con 10 mseg de elevación y 10 mseg de tiempo de caída, en una ventana de 1000 y 1500 mseg con cuatro intensidades del estímulo sonoro 50, 70, 90 y 103 dB, generado por un estimulador del mismo equipo Viking 4, los estímulos fueron presentados en forma binaural por medio de audífonos.
6. Los registros fueron colectados con una frecuencia de muestreo de 1000 Hz y un filtro análogo de 0.1 a 150 Hz.
7. Fueron evaluados 200 barridos para cada intensidad, 200 mseg antes del estímulo y 200 mseg posestímulo. Los artefactos en todos los ensayos se excluyeron cuando el voltaje excedió de 50  $\mu$ V, en cualquiera de los dos canales y en cualquier momento del registro.
8. Las gráficas X-Y de los PAE fueron examinadas y las crestas más prominentes fueron identificadas mediante un software Viking 4, Nicolet. Las latencias en mseg y las amplitudes en  $\mu$ V fueron también calculadas. La amplitud del componente N1/P2 del PAE se consideró como la suma en  $\mu$ V entre las crestas de las ondas N1 y P2.

## **Determinación de L-triptófano libre y total en el plasma**

- 1.** Se obtuvieron dos ml de sangre en un tubo de borosilicato con 300  $\mu$ L de una solución anticoagulante ACD (citrato de sodio 3.6 mg, ácido cítrico 9.9 mg y dextrosa 11 mg, amortiguados con solución trizma base 50 mM, pH 7.40).
- 2.** Inmediatamente después de su obtención los tubos con las muestras de sangre se colocaron a temperatura ambiente y se protegieron de la luz.
- 3.** Una hora después los tubos con la sangre se centrifugaron a 600 g, durante 3 min.
- 4.** Se obtuvo un ultrafiltrado del plasma con membranas Nanosep 30K, el tiempo de centrifugación empleado fue de 60 segundos a 3,000 g.
- 5.** Se desproteinizaron 20  $\mu$ l del ultrafiltrado y del plasma total con ácido HClO<sub>4</sub>, 0.1 M, más metabisulfito de sodio 4 mM. Se centrifugaron a 15,000 g, 10 minutos.
- 6.** Se utilizó una columna de simetría C<sub>18</sub> de fase reversa, 3.9 X 150 mm de longitud y 5  $\mu$ m de tamaño de la partícula.
- 7.** Mediante una fase binaria de un mililitro por minuto de una solución amortiguadora de acetato de sodio 40 mM, pH 3.50 y acetonitrilo en una relación de 95/5.
- 8.** La reacción se midió en un detector fluorométrico a 290 nm de excitación y 330 nm de emisión. La respuesta se cuantificó por un sistema análogo Empower<sup>TM</sup> 2 chromatography data (Waters SA de CV).
- 9.** La concentración de la forma libre y total del L-Trp en el plasma fue expresada en  $\mu$ mol/L.