

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

MANUEL VELAZCO SUÁREZ

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

DEPARTAMENTO QUE PROPONE

Psiquiatría

TÍTULO DE PROTOCOLO

**CORRELACIÓN ENTRE SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA Y
MARCADORES NEUROQUÍMICOS EN PACIENTES CON
PRIMER EPISODIO PSICÓTICO**

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Dr. Ricardo Colín Piana

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Teresa Crus bautista

PROFESOR TITUTLAR DEL CURSO

Dr. Jesús Ramírez Bermúdez

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Jesús Ramírez Bermúdez

TUTOR METODOLOGICO

Dr. Camilo Ríos Castañeda

COAUTORES: Iván Pérez Neri

Sergio Montes



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.

**CORRELACIÓN ENTRE SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA Y MARCADORES
NEUROQUÍMICOS EN PACIENTES CON PRIMER EPISODIO
PSICÓTICO.**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**INSTITUTON NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
“MANUEL VELASCO SUÁREZ”**

**TEIS DE ESPECIALIDAD MÉDICA EN PSIQUIATRÍA
DRA. TERESA CRUZ BAUTISTA**

AGRADECIMIENTOS

A mi familia

Profesores (Psiquiatras, Neurólogos, Neurocirujanos, etc)

Compañeros Residentes (los que ya se fueron y los que están)

A todos ellos ya que continúan mostrándome que el trabajo en equipo siempre proporciona mejores resultados.

¡Gracias!

INDICE

INTRODUCCION.....	5
ANTECEDENTES.....	6
Alteraciones neuroquímicas	8
PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	16
HIPOTESIS.....	16
OBJETIVO GENERAL.....	16
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	16
METODOLOGÍA.....	17
a. Diseño.....	19
b. Población objetivo.	19
c. Criterios de inclusión.....	19
d. Criterios de exclusión.....	19
e. Análisis metodológico.....	20
f. Variables e instrumentos de medición.....	21
RESULTADOS.....	23
CONCLUSIONES.....	31
REFERENCIAS.....	32

INTRODUCCION

La psicosis se ha definido como un trastorno mental en que la perdida con el contacto con la realidad es muy llamativa, es decir el paciente no distingue entre la realidad y su fantasía. Las psicosis cursan muchas veces con delirios y alucinaciones la cuales pueden verse en muchos trastornos psicóticos, se han dividido a las psicosis en tres principales grupos, psicosis primarias que son aquellas en las cuales no se encuentra ninguna otro patología asociada, psicosis secundarias asociadas a un padecimiento medico de base y las psicosis secundarias a uso de sustancias.

De acuerdo a la OMS (WHO,2001) los trastornos psicóticos representan dos de las diez principales causas de discapacidad en el mundo. Se han postulado varias hipótesis sobre el origen de la psicosis y el papel que desempeñan los neurotransmisores en la génesis de esta. Entre las hipótesis se encuentra la hipótesis dopaminérgica que ha sido la más estudiada, la hipótesis glutamatergica, la del oxido nítrico y la hipótesis serotoninérgica. El presente trabajo pretende ampliar el conocimiento sobre el papel de estos neurotransmisores en la génesis de la psicosis. Por lo que se diseño un estudio observacional, transversal y comparativo, para evaluar la relación entre diversos marcadores neuroquímicos y la sintomatología psicótica en pacientes con un primer episodio psicótico.

MARCO TEORICO CONCEPTUAL

Clásicamente se ha definido como episodios psicóticos a todos aquellos trastornos mentales en los cuales existe una pérdida de contacto con la realidad que resulta llamativa, es decir aquellos pacientes que no distinguen entre la realidad y su fantasía, existe una alteración en el juicio de realidad. Estos cuadros suelen estar acompañados de delirios (los delirios son pensamientos ilógicos, con frecuencia extravagantes, sin bases reales, que no se encuentran relacionados con creencias culturales y no se pueden rebatir mediante argumentación lógica) y alucinaciones las cuales se han definido como percepciones sin estímulo.

De acuerdo con la OMS, la psicosis es un trastorno mental en el cual el deterioro de la función mental ha alcanzado un grado tal que interfiere marcadamente con la introspección y la capacidad para afrontar algunas demandas ordinarias de la vida o mantener un adecuado contacto con la realidad. Los criterios diagnósticos internacionales vigentes como son la CIE-10 y el DSM IV definen a los trastornos psicóticos como un grupo de trastornos mentales caracterizados por alteraciones graves en la sensopercepción y el pensamiento, en la forma de alucinaciones y/o delirios y /o comportamiento desorganizado. Algunos autores han hecho una división entre psicosis primarias y secundaria ó psicosis funcionales y orgánicas respectivamente. Las psicosis primarias son aquellas en las cuales no se conoce con exactitud las causas desencadenantes aunque suelen relacionarse con factores genéticos, hereditarios, sociales y últimamente con los neurotransmisores, las secundarias a aquellas psicosis que se producen

secundariamente a alguna enfermedad de base como sería en las demencias, psicosis inducida por fármacos o sustancias tóxicas o por enfermedades medicas.

Se ha dividido a las psicosis en cuatro categorías principalmente: 1) Los trastornos del espectro de la esquizofrenia que comprenden a los 5 tipos diferentes de esquizofrenia (esquizofrenia catatónica, paranoide, desorganizada, residual e indiferenciada), así como el trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante primario, trastorno psicótico compartido. 2) Trastornos psicóticos afectivos que comprenden a la depresión mayor con síntomas psicóticos y al trastorno afectivo bipolar tipo I (manía con síntomas psicóticos). 3) Trastornos psicóticos secundarios a enfermedades médicas ya sean sistémicas, neurológicas, reumatológicas etc. 4) Finalmente los trastornos psicóticos secundarios al uso de drogas psicoactivas.

Es importante resaltar que la OMS (WHO,2001) reporto en el año 2001 que los trastornos psicóticos representa dos de las diez principales causas de discapacidad en el mundo.

ALTERACIONES NEUROQUIMICAS EN LOS TRASTORNOS PSICÓTICOS

En lo referido en la alteración neuroquímica se han postulado un considerable número de hipótesis, siendo una de las más aceptadas para la esquizofrenia la alteración de los neurotransmisores, de ellos las catecolaminas y específicamente, la dopamina. Actualmente se sabe que la esquizofrenia es el trastorno psicótico más conocido y que este no solo se refiere a delirios y alucinaciones sino que también se acompaña de disfunción cognoscitiva importante y que dicha disfunción se encuentra estrechamente relacionada con la alteración el funcionamiento de los diferentes circuitos de los neurotransmisores, siendo el sistema dopaminérgico el más estudiado hasta la fecha. Desde el descubrimiento de la dopamina en el sistema nervioso central, hace aproximadamente 50 años diversas investigaciones han estudiado el papel de este sistema como modulador del proceso cognitivo, estos mecanismos se han observado en la corteza frontal, el estriado y en estructuras asociación.

El consenso entre expertos sostiene que las áreas de la función intelectual más afectadas en sujetos con esquizofrenia (que como mencionamos es el modelo más común de psicosis) son las siguientes: a) Funciones ejecutivas, B) memoria (de trabajo, episódica, de contexto), C) Resolución de problemas, D) Atención sostenida (Keefe RS et al 2006). Para determinar las alteraciones presentes en la esquizofrenia se han realizado diversos estudios, uno de ellos realizado en la Universidad de Viena por el Departamento de Psiquiatría y Psicología, mostro que al comparar pacientes con esquizofrenia y controles sanos en tareas automatizadas de reconocimiento de la emoción en los rostros que existía un

déficit en el procesamiento de la emoción, el cual estuvo correlacionado con la disfunción cognitiva en la memoria y funciones ejecutivas (Kern RS et al 2004). En estudios de imágenes de resonancia magnética (IRM) se ha relacionado la presencia de atrofia hipocampal y parahipocampal, así como daño en el giro fusiforme con síndromes de mala identificación, lo que podría estar asociado al no reconocimiento de las emociones en los rostros. La IRM funcional ha logrado mostrar el déficit presente en la memoria de relación (capacidad para hacer asociaciones entre objetos individuales) en pacientes con esquizofrenia, apreciándose un daño en el funcionamiento de la corteza parietal e hipocampo (Gao XM et al 2000). También ha sido ampliamente estudiado el déficit en la memoria de trabajo, el cual se ha asociado a disfunción en el sistema dopaminérgico secundario a la alteración del gen encargado de codificar para la enzima Catecol-Metil-Transferasa (COMT), manifestándose un mayor déficit en aquellas personas en las que se encontraba el genotipo valina/valina en relación con aquellos con un genotipo metionina/metionina. Es importante mencionar que se han realizado diversas investigaciones orientadas a encontrar algún endofenotipo (marcador biológico) que muestre una fuerte asociación con la presencia o no de la esquizofrenia, actualmente solo se cuenta con la P3 (P300 que se encuentra orientada a la detección de estímulos auditivos con tonos específicos, observándose en pacientes con esquizofrenia un incremento en la latencia de respuesta a paradigmas auditivos en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia.

Estudios recientes han mostrado que no solo la dopamina se encuentra involucrada en la fisiopatología de la esquizofrenia y de los trastornos psicóticos, así como en el déficit cognitivo que acompaña a este padecimiento. Se sabe que el resto de los neurotransmisores muestran modificaciones en los diversos circuitos ya que en modelos experimentales se ha logrado inducir psicosis cuando por ejemplo se modifican los circuitos serotoninérgicos mediante el empleo de ácido lisérgico, o al modificar los circuitos glutamatergicos mediante el empleo de ketamina y las anfetaminas.

La medición de los metabolitos de las monoaminas en líquido cefalorraquídeo ha sido uno de los pocos métodos disponibles en el humano para estudiar indirectamente la actividad de los neurotransmisores en el Sistema Nervioso, y se ha demostrado de forma sostenible su utilidad en la clínica de las enfermedades degenerativas y psiquiátricas, incluyendo la esquizofrenia.

En un estudio de casos-contróles realizado en pacientes cubanos clasificados como esquizofrénicos de acuerdo con criterios diagnósticos del DSM III y CIE-10 se determinaron concentraciones de los metabolitos de las aminas biógenas en el líquido cefalorraquídeo detectándose en los pacientes con esquizofrenia un decremento del catabolito fundamental de la noradrenalina (MHPG) unido a un incremento de los catabolitos de la Dopamina y HAV, indicando que existe como ya habíamos mencionado previamente alteración de otras vías aparte de la vía dopaminérgica por ejemplo las vías noradrenérgicas.

Tabla I. Niveles de Catabolitos de Monoaminas en LCR Lumbar. (Valores expresados en nanogramos / ml de LCR)

Metabolito	Control	Esquizofrénico
MHPG	6,60 ± 1,60 (15)	1,30 ± 0,80 (10)*
DOPAC	0,40 ± 0,25 (12)	1,33 ± 0,45 (10)**
HVA	20,30 ± 8,40 (15)	41,30 ± 17,40 (10)**
5-HIAA	11,40 ± 7,00 (15)	10,80 ± 4,30 (10)
5-HIAA/HVA	0,63 ± 0,29 (15)	0,26 ± 0,05 (19)**

Los valores de 3-Metoxi-4-Hidroxifenilglicol (MHPG), Acido 3-4-Dihidroxifenil acético (DOPAC), Acido Homovanílico (HVA) y Acido 5-Hidroxi indolacético (5-HIAA) se expresan como la media ± la desviación estándar. En paréntesis () aparece el número de los sujetos estudiados. La significación estadística de la diferencia entre los grupos se determinó mediante el Test U de Mann-Whitney. *p< 0,05; **p< 0,01. (García R. 2005).

Recientemente se ha puesto atención en otros circuitos como por ejemplo se observa que el óxido Nítrico tiene una participación importante ante la presencia de los trastornos psicóticos, y las alteraciones cognoscitivas de estos enfermos, encontrándose su principal participación en la regulación del flujo sanguíneo en las regiones prefrontales (Weinberger DR et al, 1992). Como ya se menciono, uno de los mensajeros químicos que regulan el flujo sanguíneo cerebral, es el óxido Nítrico (NOx). Estudios previos realizados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía por el grupo de investigadores (Boll MC et al, 2004; Pérez-Neri et al, 2005) han demostrado que el sistema de óxido nítrico cerebral puede evaluarse mediante la determinación (en líquido cefalorraquídeo) de concentraciones de nitratos y nitritos (los cuales se forman por la oxidación directa del óxido nítrico en

presencia de oxígeno molecular), así como de los aminoácidos relacionados con esta vía metabólica (arginina y citrulina).

El óxido nítrico se forma por la oxidación del aminoácido arginina por la sintasa de óxido nítrico (de la cual hay tres isoformas), junto con un donador de electrones como flavin-adenin-dinucleótido, (FAD). El óxido nítrico (NOx) tiene una vida media muy corta de modo que no es fácil detectarlo de manera directa por lo que se analiza mediante sus productos de oxidación (nitritos y nitratos) los cuales se mantiene estables durante más tiempo y nos brindan la oportunidad de ser cuantificados. La degradación del NOx está dada por su oxidación espontánea en presencia de oxígeno molecular y metales de transición (especialmente hierro), la cual genera nitritos y nitratos (Tsikas D et al 2005). Ninguno de estos aniones participa en reacciones metabólicas por lo que se acumulan en los tejidos en los que se forman. El contenido de estos aniones en un tejido correlaciona con la actividad de la sintasa del NOx (Salter M et al, 1996), la enzima que sintetiza al NOx, por lo que son un indicador de la actividad de esta enzima. Para estudiar la biosíntesis de esta enzima del NOx puede medirse mediante la actividad de la sintasa del NOx pero la concentración de nitritos y nitratos es también un buen marcador de síntesis del NOx (Tsikas D et al, 2005), especialmente cuando las muestras en las que está presente la enzima (como tejido cerebral) no son accesibles.

La concentración de nitritos y nitratos se sigue utilizando actualmente como indicador de síntesis del NOx en diversos estudios clínicos entre los cuales destacan los de Molina JA et al en el 2002; Sellebjerg F et al igual durante el 2002

y el de Danilov et al en el 2003. En estudios previos realizados en el Instituto de Neurología y Neurocirugía Manuel Velazco Suarez un grupo de investigadores (Ramírez J et al, 2004) sugirieron que la disfunción del NOx se asociaba con alteraciones graves del estado mental y del comportamiento en sujetos que padecen esquizofrenia. Otro estudio realizado por Flores R, durante el 2006 dentro del mismo Instituto analizaron a 40 sujetos con infecciones cerebrales, los resultados obtenidos mostraron la existencia de una correlación negativa entre las concentraciones de nitratos y nitritos en el líquido cefalorraquídeo, y la presencia y severidad de los síntomas de psicosis y las alteraciones cognoscitivas, es decir que a menor óxido nítrico existía mayor disfunción cognoscitiva. Esto es congruente con el hecho de que el óxido nítrico es un gas con múltiples acciones en el cerebro. Además de su participación en la regulación del flujo sanguíneo cerebral, es esencial como mensajero retrógrado, para que se lleve a cabo en el hipocampo el fenómeno de potenciación a largo plazo, el cual es necesario para la consolidación, de la memoria. (Kandel ER et al, 2003) Por otra parte, el óxido nítrico participa en la regulación del flujo sanguíneo cerebral regional bajo demanda metabólica, es decir, en respuesta a la activación neuronal.

Fármacos como la ketamina y el PCP (fenilciclidina) son capaces de provocar psicosis en humanos, ya que inducen conductas anormales equivalentes a la psicosis en especies animales, pueden ocasionar así mismo cuadros de amnesia en humanos, y actúan a través de un antagonismo en el receptor NMDA de glutamato, en diferentes regiones cerebrales, por ejemplo en el núcleo accumbens. El bloqueo del receptor NMDA ocasiona una disminución en la

entrada de calcio a la neurona, y de manera subsecuente una disminución de la actividad de la sintasa de NOx. (Shimaoka M et al, 1996). A sí pues la producción de psicosis en el modelo de ketamina se asocia a una reducción en la producción de óxido nítrico. Lo anterior apoya la hipótesis de una probable deficiencia en el sistema cerebral del óxido nítrico en pacientes con esquizofrenia, ya que la intoxicación por ketamina o PCP (antagonistas del receptor NMDA) se considera el mejor modelo clínico de inducción de psicosis. El sistema de óxido nítrico está estrechamente relacionado con la acción del receptor NMDA de glutamato. La apertura de este canal provoca una entrada de calcio a la neurona, el cual a su vez activa a la sintasa de NOx. Durante las últimas décadas se ha desarrollado una teoría glutamatergica de la psicosis, al antagonizar el receptor NMDA con PCP o Ketamina. También se ha asociado que estos fármacos pueden asociarse con estados prolongados de recaída en pacientes con esquizofrenia. Como se menciono previamente el bloqueo del receptor N-metil-de-aspartato (NMDA) ocasiona una disminución en la entrada de calcio a la neurona y como consecuencia una disminución de la actividad de la sintasa de óxido nítrico.

El glutamato es el principal neurotransmisor excitador en el cerebro, ejerce sus acciones a través de receptores ionotrópicos y metabotrópicos, estos últimos constituyen una familia de receptores acoplados a proteína G que unen el GTP a diferentes moléculas de señalización intracelular. La comunicación a través de esos receptores es crítica para la transmisión sináptica. Durante las lesiones agudas del sistema nervioso central, incluida la isquemia y el trauma cráneo encefálico, el glutamato y el aminoácido estructuralmente relacionado aspartato se

acumulan en el espacio extracelular y causan una sobre-activación de los receptores de aminoácidos excitadores conduciendo al fenómeno denominado excitotoxicidad, que contribuye a la neurodegeneración observada después de dichas lesiones.

El glutamato reconoce al menos cuatro tipos de receptores, que reciben su denominación de acuerdo al tipo de agonistas al que responde: los receptores ionotrópicos, AMPA, NMDA, Kainato (ionotrópicos) y los metabotrópicos. La aplicación de técnicas electrofisiológicas ha permitido determinar que estos receptores pueden coexistir en poblaciones neuronales diferentes. Estos receptores presentan canales iónicos permeables a cationes, dependiendo la permeabilidad al sodio (Na^+) y al calcio (Ca^{++}) de la familia y composición de la subunidades del receptor, existe otra clase de receptores de glutamato denominados receptores delta 1 y 2 que no unen glutamato y no forman canales funcionales cuando se expresan en células heterólogas; sin embargo, experimentalmente se ha descrito que los ratones que carecen del gen que codifica a los receptores delta muestran, entre otras alteraciones, pérdida de la coordinación motora. Tras el conocimiento de los circuitos en los que se ve involucrado el glutamato y los modelos experimentales de psicosis, ha surgido la teoría concerniente a la fisiopatología de la esquizofrenia, la teoría glutamatergica (GAO XM et al, 2000) la cual está basada en los modelos de psicosis con fenilciclidina y ketamina, sin embargo el actual modelo de la fisiopatología de la esquizofrenia es un modelo dinámico, en el cual se encuentran en constante interacción los diversos neurotransmisores.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe correlación entre los niveles de ácido homovanílico, glutamato y óxido nítrico determinados en el Líquido Cefalorraquídeo (LCR) con los síntomas clínicos en pacientes que estén cursando un primer episodio psicótico?

HIPOTESIS

Existe una correlación entre los marcadores neuroquímicos y las manifestaciones clínicas en pacientes con un primer episodio psicótico.

OBJETIVO GENERAL

Determinar si existe una correlación entre los valores determinados en LCR de ácido homovanílico y la clínica del cuadro psicótico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar si existe una relación directamente proporcional entre los síntomas positivos y las concentraciones de ácido homovanílico.
2. Determinar si existe una relación inversamente proporcional entre los síntomas negativos y las concentraciones de glutamato.
3. Determinar si existe una relación inversamente proporcional entre los síntomas positivos y las concentraciones de nitritos y nitratos.
4. Determinar si existe una correlación directamente proporcional entre glutamato y nitritos y nitratos.
5. Determinar si existe una correlación inversamente proporcional entre Dopamina y Glutamato.

JUSTIFICACIÓN

De acuerdo con la OMS (WHO, 2001), los trastornos psicóticos representan dos de las diez principales causas de discapacidad en el mundo, principalmente porque afectan el estado mental del individuo de manera crónica y a partir de edades tempranas, habitualmente en la segunda y tercera décadas de la vida. Una de las características clínicas más estrechamente relacionadas con la pérdida de funcionalidad en estos enfermos, es la disminución de las capacidades intelectuales (función cognoscitiva) que ocurre como consecuencia de estas enfermedades. A pesar de los avances en el conocimiento de las bases biológicas de la conducta, los mecanismos neurobiológicos precisos involucrados en la esquizofrenia (psicosis más común) permanecen desconocidos. Como consecuencia de esto las terapias farmacológicas actuales descansan más sobre bases empíricas que sobre explicaciones fisiopatológicas. Los medicamentos de uso clínico actuales para el control de los trastornos psicóticos siguen siendo principalmente aquellos que se encuentran relacionados con el antagonismo del receptor de dopamina D2, el cual disminuye las alucinaciones y las ideas delirantes, pero se ha observado que no hay una mejoría clínicamente significativa en cuanto a la capacidad cognoscitiva.

Se ha encontrado que las alteraciones cognoscitivas de estos enfermos, principalmente en la esquizofrenia y las psicosis afectivas, se asocian con una reducción en el flujo sanguíneo cerebral en regiones prefrontales (Weinberger DR et al, 1992). Uno de los mensajeros químicos estrechamente relacionados con la regulación del flujo sanguíneo cerebral, es el óxido nítrico (NOx), el cual es

imprescindible, para el fenómeno de potenciación a largo plazo, que representa la base biológica de la consolidación de la memoria (Kandel ER, 2000). Lo anterior sugiere la posible participación de este sistema en la grave alteración cognoscitiva que presentan los sujetos con trastorno psicótico, especialmente en el caso de la esquizofrenia, como lo sugieren resultados previos del grupo de estudio del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (Ramírez J et al, 2004). Esta investigación neuroquímica ampliaría el conocimiento sobre el papel de los distintos neurotransmisores (dopamina, glutamato y óxido nítrico) en los trastornos psicóticos, también contribuiría a generar interés para la apertura de nuevas líneas de investigación de fármacos potencialmente útiles en la esquizofrenia, para el mejoramiento de la función cognoscitiva, mediante mecanismos relacionados con el óxido nítrico, por ejemplo, donadores de óxido nítrico entre otros, lo que abriría una posibilidad de mejoría en las capacidades cognoscitivas de los pacientes con trastorno psicótico así como mejoría en la calidad de vida de los pacientes como de los familiares.

METÓDO

Estudio observacional, transversal y analítico.

POBLACION Y MUESTRA: La población objetivo fueron adultos quienes presentaron un primer episodio psicótico y quienes para su diagnóstico y/o tratamiento ameritaron la realización de Punción lumbar para la obtención de LCR con la finalidad de efectuar análisis citológico y citoquímico diagnósticos. Se realizó un muestreo no probabilístico de los casos consecutivos, durante dos años en el servicio de urgencias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velazco Suárez (INNNMVS) que cursaron con un primer episodio psicótico de acuerdo con los criterios de selección. Se incluyó a pacientes con enfermedad neurológica para conformar grupos de comparación.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

I. DE LOS CASOS

Criterios de inclusión: Pacientes con trastorno psicótico primario que cumplieron con criterios diagnósticos del DSM-IV, y cursaban con un primer episodio psicótico, caracterizado por alucinaciones y/o ideas delirantes, comportamiento desorganizado, y/o conducta catatónica.

Criterios de exclusión: Sujetos con alguna alteración neurológica asociada. Pacientes que no fueron capaces de proporcionar un conocimiento informado y cuyo familiar responsable no aceptó la inclusión del paciente en el estudio.

II. DE LOS CONTROLES

Criterios de inclusión.

Pacientes neurológicos con sintomatología psicótica caracterizada por alucinaciones y/o ideas delirantes y/o comportamiento desorganizado que acudieron al INNNMVS que para su tratamiento o diagnóstico requirieron de la realización de Punción Lumbar.

Pacientes neurológicos sin sintomatología psicótica que acudan al INNNMVS y que para su diagnóstico y/o tratamiento requieran de realización de punción lumbar.

Criterios de exclusión.

Pacientes que fueron incapaces de proporcionar consentimiento informado y cuyo familiar responsable no aceptó la inclusión del paciente en el estudio.

Pacientes que no requieran realización de Punción Lumbar para su diagnóstico y/o tratamiento.

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó estadística descriptiva, así como pruebas de normalidad para determinar la distribución de las variables numéricas y de tal manera determinar si se requerirá estadísticas para métrica o no para métrica.

VARIABLES E INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

- a. **NITRITOS/NITRATOS.** La determinación se realiza por cromatografía de líquidos de alta resolución acoplada a detector UV (Como se reportó en el estudio previo de Boll MC et al, 2003). Un volumen de 50micro litros de la muestra se inyecta a una bomba isocrática (serie 250, Pekin Elmer) equipada con una columna Lichrosorb (250x4.6mm, Alltech) utilizando una solución 5mM de octilamida (pH6.4) como fase móvil a una velocidad de flujo de 1.2 mL/min. Las señales se registran en 228nm y se analizan con un integrador ChromJet (Termo Separati6n Products). Adicionalmente se medirán arginina y citrulina, ya que esto dar4 una mejor valoraci6n de la v4a metab6lica del 6xido n4trico.
- b. **ACIDO HOMOVANILICO (HVA).** Las muestras, colectadas en tubos de pl4stico con metbisulfito como antioxidante, y almacenadas a -20° C, ser4n mezcladas con un volumen igual de soluci6n antioxidante (0.1% de metbisulfito de sodio en 0.4N 4cido perl6rico). La concentraci6n de HVA ser4 determinada mediante cromatograf4 de l4quidos de alta resoluci6n, con detecci6n electroqu4mica, como ha sido descrito previamente por el equipo de investigaci6n de Montes et al, de nuestro instituto (INNNMVS) en el 2001.
- c. **GLUTAMATO Y GLUTAMINA.** La determinaci6n de glutamato y glutamina se llevar4 a cabo por medio de cromatograf4 de l4quido de alta resoluci6n (HPLC) de acuerdo a Fleury y Ashley (1983) con peque4as modificaciones (Montes et al, 2003). Se utilizara una columna altech, OPA de 125mm de

largo por 4.5mm de diámetro y 3micrometros de partícula. Un detector de fluorescencia, una bomba binaria y una interfase controlada por computadora. La fase móvil consistirá de un buffer de acetatos 0.05M, tetrahidrofurano 3% pH 5.9. La corrida cromatográfica consiste de un gradiente de metanol desde 10 hasta 35% y su complemento del buffer anteriormente descrito durante 15 minutos. Durante una sesión de análisis de glutamato y glutamina se calibra el equipo con soluciones estándar de estos aminoácidos con las siguientes concentraciones: 1,5,10,15,20 y 40 micrómetros. Las soluciones estándar y las muestras (100microlitros) se hacen reaccionar con 100 micro litros de reactivo de OPA se prepara con 25mg de orto-ftalaldialdehido, 625 micro litros de metanol y 5.6 ml de buffer de boratos (0.05 M pH 9.5). Se reportarán las concentraciones de cada aminoácido, así como la razón glutamato/glutamina.

- d. **EVALUACION CLINIMETRICA.** Se utilizará la escala *Positive and Negative symptoms scale* (PANSS), que es un instrumento diseñado para evaluar la amplia gama de manifestaciones clínicas observadas en los trastornos psicóticos. Se realizara la escala de funcionamiento global (Global Assessment Functioning (GAF), Escala breve de apreciación psiquiátrica BPRS por sus siglas en ingles (Brief Psychiatric Rating Scale), la escala de Impresión Clínica Global (CGI) por sus siglas en ingles y Minimental de Folstein (MMSE).

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

A. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se obtuvo una muestra de cuarenta y seis pacientes, quienes fueron detectados en el servicio de urgencias del Instituto de Neurología y Neurocirugía Manuel Velazco Suarez (INNMVS), todos los pacientes requirieron de la Realización de Punción lumbar para su diagnóstico y/o tratamiento. Para la toma de punción lumbar se obtuvo previamente el consentimiento informado de los pacientes o en su defecto del familiar responsable. Se formaron tres grupos, grupo casos constituido por ocho pacientes quienes tuvieron un diagnóstico de trastorno psicótico primario, el segundo grupo conformado por 19 pacientes quienes presentaban algún padecimiento neurológico sin sintomatología psicótica y un tercer grupo constituido por pacientes que presentaban sintomatología psicótica asociada a algún padecimiento neurológico.

Tabla 1 de resultados, tamaño de la muestra.

GRUPO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
TRASTORNO PSICOTICO PRIMARIO	8	17.4%
TRASTORNO PSICOTICO SECUNDARIO	19	41.3%
PACIENTES NEUROLOGICOS SIN SINTOMAS PSICOTICOS.	19	41.3%
N=	46	100%

B.EDAD

Las edades de los pacientes se encuentran distribuidas entre 17 y 74 años de edad, para el grupo control sin sintomatología psicótica se obtuvo una media de 22 años distribuidos entre una edad mínima de 21 años y máxima de 55, para el grupo control con trastorno psicótico secundario se obtuvo una media de 39 años variando entre edades de 18 a 74 años y para el grupo de casos una mediana de 32 variando las edades entre 21 y 55 años.

B. DISTRIBUCIÓN DE ACUERDO A SEXO

La distribución en cuanto a sexo se encontró de la siguiente manera, para el grupo control de pacientes sin síntomas psicóticos el 63% (12 pacientes) fueron del sexo femenino y el 36% restante (7) del sexo masculino, para el grupo control de pacientes con trastorno psicótico secundario se encontró que el 52.6% (10 pacientes) eran femeninos y el 47.4% (9) restante del sexo masculino, el grupo control se distribuyó de la siguiente manera femenino 50% (4) y 50% (4) masculino. Dando un total general 56.5% (26) del sexo femenino y el 43.5 (20) del sexo masculino.

Tabla 2 de resultados, distribución de acuerdo a sexo

GRUPO	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL
TRASTORNO PSICOTICO PRIMARIO	4 (50%)	4 (50%)	100%
TRASTORNO PSICOTICO SECUNDARIO	10 (52.6%)	9 (47.4%)	100%
PACIENTES NEUROGICOS SIN SINTOMAS PSICOTICOS	12 (63.2%)	7 (36.8%)	100%

C. DIAGNÓSTICOS NEUROLÓGICOS Y PSIQUIÁTRICOS.

Tabla con las frecuencias de los diagnósticos finales de los pacientes analizados en el presente estudio.

Diagnosticos	n=	%
CIDP	1	2.17
MENINGITIS BACTERIANA	2	4.34
criptococosis	3	6.51
Epilepsia	4	8.68
NCC	3	6.51
EV	9	19.56
EM	1	2.17
SAF	2	4.34
Demencia en estudio	1	2.17
TB SNC	4	8.68
catatonía	2	4.34
Ts. Desintegrativo del desarrollo	1	2.17
Primer episodio psicótico	3	6.51
Trombosis venosa cerebral	1	2.17
Trastorno psicótico breve	2	4.34
Trastorno esquizofreniforme	1	2.17
Esquizofrenia	1	2.17
Trastorno afectivo bipolar I	1	2.17
Neurosifilis	1	2.17
Depresión posparto	1	2.17
Paresia espástica	1	2.17
Sin diagnóstico	1	2.17

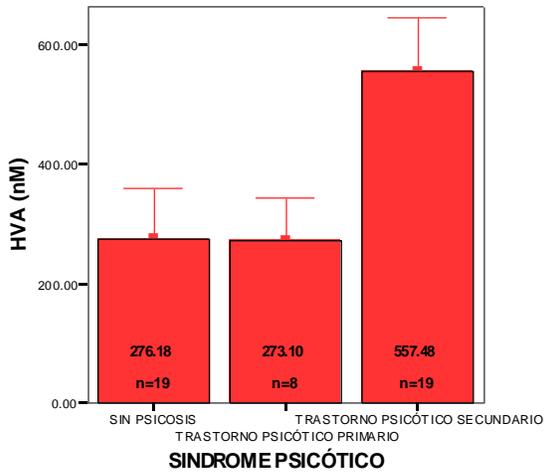
2. RELACIÓN ENTRE HVA, NO_x Y GLUTAMATO. No se encontró en el grupo de estudio correlación entre los distintos neurotransmisores, como se observa en la siguiente tabla.

Tabla 3 de resultados. correlacion entre HVA, NO_x, GLUTAMATO.

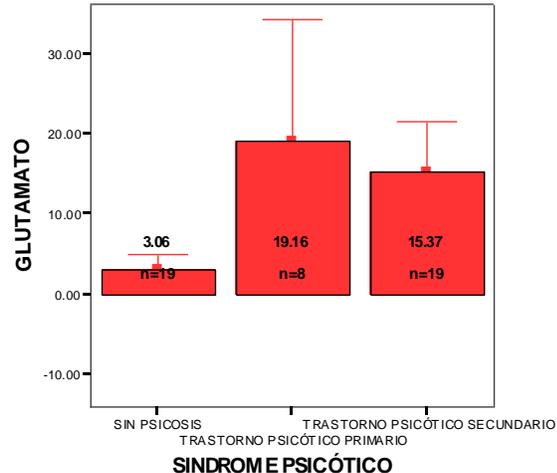
	HVA		NO _x		GLUTAMATO	
HVA	R=1.00	P=.	R=-.065	P=.668	R=.118	P=.436
NO _x	R=-.065	P=.668	R=1.00	P=.	R=.003	P=.984
GLUTAMATO	R=.118	P=.436	R=.003	P=.984	R=1.00	P=.

3. RELACIÓN ENTRE MARCADORES DE NEUROTRANSMISIÓN Y GRUPOS DE ESTUDIO. En cuanto al ácido homovanílico se observa que hay una diferencia significativa entre las concentraciones de ente en pacientes con trastorno psicótico secundario en comparación con los pacientes neurológicos sin síntomas psicóticos y los pacientes con trastorno

psicótico primario (grafica 1). Por otro lado se observa que el glutamato se encuentra en mayores concentraciones en pacientes con trastorno psicótico primario en comparación con los grupos control (grafica 2).



Grafica 1



Grafica 2

4. RELACIÓN ENTRE MARCADORES DE NEUROTRANSMISIÓN Y SÍNTOMAS CLÍNICOS (BPRS).

Se realizó una correlación entre los síntomas clínicos y los diferentes marcadores de neurotransmisión encontrándose que existe una correlación directamente proporcional entre la escala de BPRS total y los niveles de ácido homovanílico, se realizó una correlación detallada entre los diferentes ítems de la escala de BPRS y los marcadores de neurotransmisión observándose lo siguiente; existe una correlación positiva entre los niveles de HVA y la desorganización conceptual, trastornos de la conducta motora, hostilidad, alucinaciones, falta de cooperación, contenido inusual del pensamiento, agitación psicomotriz y desorientación, se

observo también que existe una relación inversamente proporcional entre los niveles de HVA y el MMSE, es decir en cuanto a mayores concentraciones de HVA hay un peor desempeño en el MMSE. En cuanto al NOx se encontró una correlación negativa entre este y el aislamiento emocional y una correlación positiva con la calificación obtenida en el MMSE. Solo se encontró una relación positiva entre el glutamato y el aislamiento emocional. Tabla 4.

Tabla 4 de resultados. Relación entre marcadores de neurotransmisión y síntomas clínicos (BPRS).

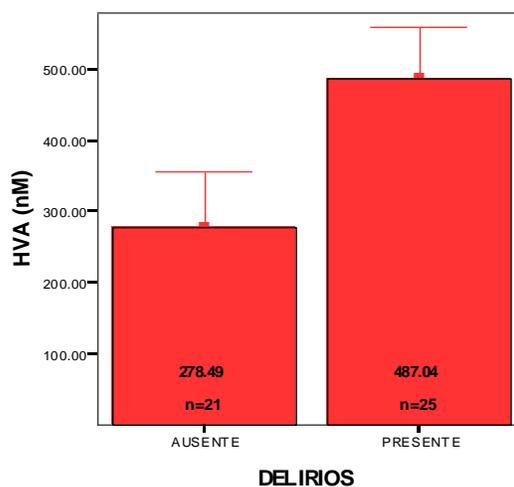
VARIABLE CLÍNICA	HVA		Nox		GLUTAMATO	
	R	P	R	P	R	P
BPRS TOTAL	.253**	.004	-.124	.523	.090	.642
Preocupación somática (BPRS1)	.128	.560	-.032	.886	.103	.640
Ansiedad psíquica (BPRS2)	-.052	.812	-.066	.763	.101	.648
Aislamiento emocional (BPRS3)	.310	.150	-.436*	.038	.453*	.030
Desorganización conceptual (BPRS4)	.502*	.015	-.183	.405	.287	.184
Sentimientos de culpa (BPRS5)	-.165	.451	-.245	.260	.204	.349
Ansiedad somática (BPRS6)	-.240	.271	-.062	.778	.036	.869
Trastornos de la conducta motora (BPRS7)	.431*	.040	-.245	.261	.370	.082
Autoestima exagerada (BPRS8)	.080	.716	.056	.799	.064	.773
Animo deprimido (BPRS9)	-.314	.144	-.002	.992	.209	.339
Hostilidad	.429*	.041	-.081	.712	-.254	.241

(BPRS10)						
Suspiciacia (BPRS11)	.330	.124	-.028	.900	.079	.720
Alucinaciones (BPRS12)	.483*	.020	-.032	.886	-.267	.218
Retardo psicomotor (BPRS13)	.365	.087	-.045	.838	.264	.224
Falta de cooperación (BPRS14)	.548**	.007	-.171	.435	-.024	.913
Contenido inusual del pensamiento (BPRS15)	.645**	.001	.018	.937	-.116	.600
Afecto aplanado (BPRS16)	.367	.085	-.113	.608	.228	.296
Agitación psicomotriz (BPRS17)	.641**	.001	-.263	.214	.014	.950
Desorientación (BPRS 18)	.497*	.014	-.359	.085	.164	.443
MMSE	-.405*	.029	.522**	.004	-.185	.336

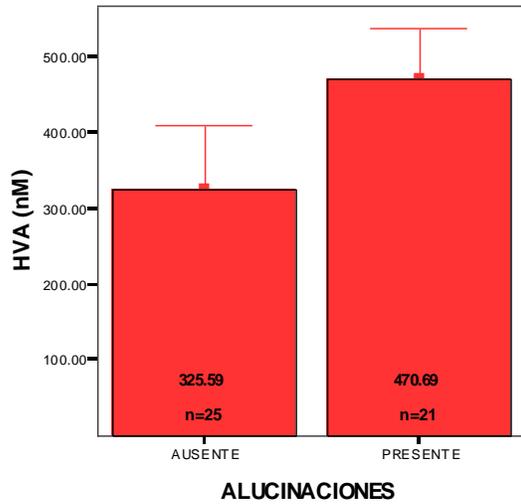
** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa al nivel 0,05 (bilateral).

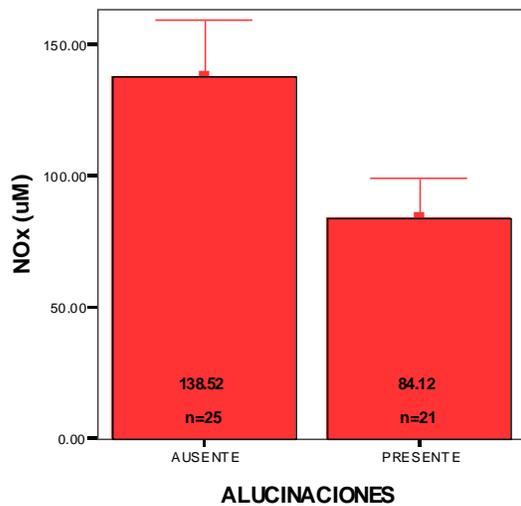
Las graficas nos muestran esquemáticamente la relación entre los diferentes marcadores neuroquímicos y las alucinaciones y delirios.



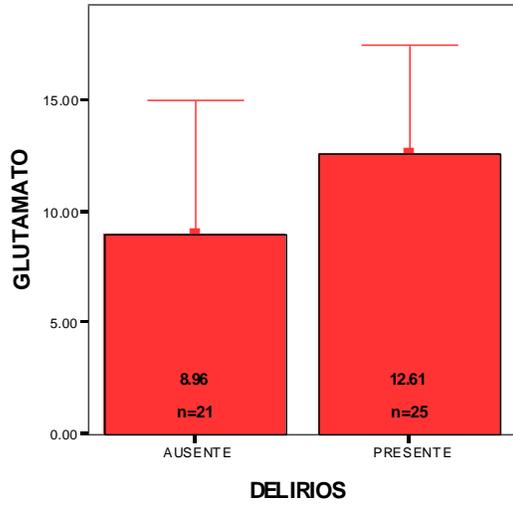
Grafica 4. Muestra que existe una correlación directamente proporcional entre los niveles de HVA y los delirios.



Grafica 5. Muestra la relación que existe entre las alucinaciones y los niveles de HVA, lo que concuerda con lo observado en la tabla 4 de resultados.



Grafica 5. Muestra la relación inversamente proporcional entre alucinaciones y los niveles de NOx, lo que podría traducirse en la clínica que, a mejor perfusión sanguínea a nivel frontal existe menos riesgo de presentar alteraciones en la sensoperceptuales.



Grafica 6. Muestra una relación positiva entre el glutamato y los Delirios.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El estudio permitió comprobar que correlación entre los distintos marcadores neuroquímicos y los síntomas psicóticos, por ejemplo se encontró lo que ya en otros estudios se había mencionado (García R. 2005) que existe una correlación directamente proporcional. Por otra parte aunque existe un diferencia importante de los niveles de glutamato en pacientes con psicosis primaria y secundaria encontrándose más altos en los primeros no se logro hacer una buena correlación de estos con los síntomas negativos aunque de acuerdo a la tabla 4 de resultados se encuentra que existe una relación significativa entre el aislamiento emocional y los niveles de este neurotransmisor. En cuanto al papel que tiene el óxido Nítrico en las psicosis se encontró una correlación negativa entre el desempeño cognitivo evaluado mediante el MMSE y los niveles de este. El análisis de la correlación existente entre los distintos neurotransmisores no reporto correlaciones significativas. Estos resultados apoyan la hipótesis de que los cuadros psicóticos no se encuentran solo relacionados con la vía dopaminérgica sino que existe un numero más extenso de neurotransmisores involucrados. Las posibles limitaciones del estudio, es que es una muestra pequeña, se necesitan realizar pruebas clínicas mas específicas para el desempeño cognitivo así como una evaluación completa de la sintomatología psicótica. El estudio permite ampliar los conocimientos sobre el papel de los distintos neurotransmisores en los cuadros psicóticos y podría orientar a futuras investigaciones clínicas que favorecieran el uso de otros medicamentos como los relacionados con el NOx, que favorecieran por ejemplo el desempeño cognitivo de estos pacientes, mejorando las perspectivas de vida de estos pacientes y sus familiares.

REFERENCIAS

Danilov AI, Andersson M, Bavand N, Wiklund NP, Olsson T, Brundin L. 2003. Nitric oxide metabolite determinations reveal continuous inflammation in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 136:112-118.

Fleury, M.O., Ashley, D.V. High performance liquid chromatography analysis of aminoacids in physiological fluids: on line column derivatization with o-phthaldehyde. *Analyt. Biochem.* (1983) 133:330-335.

Flores R. Tesis de postgrado en neuropsiquiatría, ÚNAM-Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, 2006.

García R. Neuroquímica de la Esquizofrenia. Bases para una Nueva Teoría. *Rev. Hosp. Psiquiátrico de la Habana* 2005;2(1)

Gao XM, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA. Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000 Jul;157(7):1141-9

Kandel ER, Schwartz JH Jessel TM. Principles of Neural Science. McGraw Hill, Nueva York, 2000.

Karow A, Moritz S, Lambert M, Schoder S, Krausz M. PANSS syndromes and quality of life in schizophrenia. *Psychopathology.* 2005 Nov-Dec;38(6):320-6. Epub 2005 Oct 12.

Keefe RS, Poe M, Walker TM, Kang JW, Harvey PD. The Schizophrenia Cognition Rating Scale: an interview-based assessment and its relationship to cognition, real-world functioning, and functional capacity. *Am J Psychiatry*. 2006 Mar;163(3):426-32.

Kern RS, Green MF, Nuechterlein KH, Deng BH. NIMH-MATRICES survey on assessment of neurocognition in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 Dec 15; 72(1):11-9.

Molina JA, Leza JC, Ortiz S, Moro MA, Pérez S, Lizasoain I, Uriguen L, Oliva JM, Manzanares J. 2002. Cerebrospinal fluid and plasma concentrations of nitric oxide metabolites are increased in dementia with Lewy bodies. *Neurosci. Lett*. 333:151-153.

Montes S, Alcaraz-Zubeldia M, Muriel P, Rios C. 2001. Striatal manganese accumulation induces changes in dopamine metabolism in the cirrhotic rat. *Brain Res*. 891:123-129.

Montes, S., Alcaraz-Zubeldia M., Muriel, P., Rios C. 2003. Role of manganese accumulation on the increased brain glutamine of the cirrhotic rat. *Neurochemical Research*.28(6):911-917.

Pérez-Neri I, Castro E, Montes S, Boll MC, Barges-Coll J, Soto-Hernández JL, Ríos C. 2006. Arginine, citrulline and nitrate concentrations in the cerebrospinal fluid from acute hydrocephalus patients. *J. Chromatogr. B*. (Enviado a publicación).

Ramirez J, Garnica R, Boll MC, Montes S, Rios C. 2004. Low concentration of nitrite and nitrate in the cerebrospinal fluid from schizophrenic patients: a pilot study. *Schizophr. Res.* 68:357-361.

Salter M, Duffy C, Garthwaite J, Strijbos P. 1996. Ex vivo measurement of brain tissue nitrite and nitrate accurately reflects nitric oxide synthase activity in vivo. *J. Neurochem.* 66:1683-1690.

Sellebjerg F, Giovannoni G, Hand A, Madsen HO, Jensen CV, Garred P. 2002. Cerebrospinal fluid levels of nitric oxide metabolites predict response to methylprednisolone treatment in multiple sclerosis and optic neuritis. *J. Neuroimmunol.* 125:198-203.

Shimaoca M, Iida T, Ohara A, Taenaka N, Mashimo T, Honda T, Yoshiya I. Ketamine inhibits nitric oxide production in mouse activated macrophage-like cells. *Br J Anaesthesia* 1996; 77: 238-242.

Tanaka Y, Obata T, Sassa T, Yoshitome E, Asai Y, Ikehira H, Suhara T, Okubo Y, Nishikawa T. Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: relationship between decreased N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 Jun; 60(3):365-72

Tsikas D. 2005. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids. *Free Rad Res.* 39:797-815.

Tsikas D. 2005. Analysis of the L-arginine/nitric oxide pathway: the unique role of mass spectrometry. *Curr Pharmac Anal* 1:15-30.

Weinberger DR, Berman KF, Suddath R, Torrey EF. Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic resonance imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry*. 1992 Jul;149(7):890-7.

Zarate-Garduño L. Alteraciones cognoscitivas en pacientes con trastorno bipolar tipo I, eutímicos. Tesis de especialidad en Psiquiatría, Facultad de Medicina, UNAM.