



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

Predominio de síntomas positivos y cambios neuroquímicos en pacientes con esquizofrenia
paranoide y trastornos del sueño.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA

PRESENTA:

DR. MARTÍN ROJAS MÁRQUEZ

ASESOR TEÓRICO:

DRA. DANIELA MENDIETA CABRERA

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. JULIA MORENO AGUILAR

MÉXICO D.F. JUNIO 2012



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.

“Luchando estoy por encontrar, la morada del alma inmortal”

Joskúa Nichte-Ha.

DEDICATORIA

Quiero dedicar esta tesis a todos aquellos amigos y seres queridos que han contribuido directa o indirectamente en su elaboración.

A mis padres por apoyarme en todo momento, alentarme y motivarme para continuar mi formación profesional.

A mis hermanos por transmitirme su confianza y apoyo, así como su alegría.

A mis compañeros y amigos, a Diana Guizar por motivarme a que terminará este trabajo, acompañarme en los congresos y confidente. A Estela Rincón por apoyarme, estar pendiente de este trabajo y de mi persona, y compartir varias experiencias juntos. A Adolfo Neri por su apoyo, compañía y destripes. A Yuri Reyes por su apoyo y confidente excepcional. A Ilyamin Merlín por apoyarme, motivarme, la enseñanza y estar pendiente de mi persona.

A mis amigos, a Daniel Zaldívar por su confianza, apoyarme y orientarme en la formación como investigador. A Karina Quiñones por su confianza y motivarme a continuar la investigación, el tiempo juntos y su gran sentido del humor. A Marco Hernández por motivarme y ser un gran confidente. A Verena Bujak por el tiempo que compartimos y la motivación para continuar con mis planes. A Silvia Cid por estar pendiente de mi salud. A Ricardo Monteverde por su apoyo. A Carmen Olmos por su apoyo y ayudarme en la edición.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todas aquellas personas, que hicieron posible la realización de este proyecto de tesis.

A la Dra. Danelia Mendieta, gracias por la paciencia, motivación y tutoría proporcionada.

A la Dra. Julia Moreno, gracias por el apoyo, la motivación, la paciencia, orientación, los recursos humanos y materiales.

Al Dr. Jairo Muñoz, por su confianza, apoyo y enseñanza.

Al Dr. Ricardo Saracco, por su apoyo, enseñanza y ayudarme a conseguir pacientes.

A Daniel Zaldivar por la confianza, motivación, por la enseñanza, la paciencia, la orientación como investigador, la reflexión vocacional y la visión a futuro.

A los que estuvieron al pendiente de mis pacientes en urgencias. A Nydia Betancourt, Adolfo Neri, Guadalupe Castro, Fátima Ramos, Amado Pérez, Isabel Espinoza, Vanessa García y en especial a Rodrigo Hervert y Guadalupe Noguez por conseguirme controles.

A los integrantes del laboratorio de análisis clínicos, a la QFB Guadalupe y Erika, que sin su valioso apoyo no hubiera sido posible la investigación.

A la Dra. Perla Rodríguez, la Dra. Brisa Monroy, la Dra. Gris Flores, por su apoyo y permitirme el tiempo para buscar pacientes, en sus respectivos servicios.

A Erick Escartín y Hernán Cortés por ayudarme con la estadística.

A Eglantina Izar por apoyarme con los pacientes y colaborar en la investigación.

A la Dra. Doris Gutiérrez por sus enseñanzas y confianza en mi formación profesional. A la Dra. Martha Ontiveros por su confianza en continuar mi formación como investigador.

A los pacientes, por su nobleza y deseos de participar voluntariamente.

ÍNDICE

Dedicatoria	I
Agradecimientos	II
Abreviaturas	V
Resumen	VI
1.- Introducción.....	1
1.1.- Esquizofrenia	
1.1.1 Epidemiología y factores de riesgo.....	3
1.1.2 Patogénesis.....	4
1.1.3 Diagnóstico	8
1.2.- Síntesis de neuroquímicos.	
1.2.1 Triptófano, Serotonina y dopamina.....	11
1.2.2 Glutamato y GABA.....	12
1.3.- Sueño.	
1.2.1 Sueño normal.....	14
1.2.2 Neurobiología del sueño.....	15
1.4.- Características de la esquizofrenia relacionadas con alteraciones del sueño	
1.3.1 Características clínicas de las alteraciones del sueño en la esquizofrenia.....	16
1.3.2 Características neuroquímicas de las alteraciones del sueño en la esquizofrenia.....	17
2.- Planteamiento del problema.....	19
3.- Justificación.....	19
4.- Hipótesis	20
5.- Objetivos:.....	20
A.- Objetivo general	
B.- Objetivos específicos.	
6.- Material y Métodos.	
A.- Tipo de estudio.....	21
B.- Población en estudio.....	21
C.- Criterios de inclusión y exclusión.....	22
D.- Variables y tipo de variables.....	23
E.- Conceptualización operacional.....	23
F.- Instrumentos de medición.....	25
G.- Análisis de resultados.....	32
H.- Recursos humanos y materiales.....	32
I.-Implicaciones éticas.....	32

7.- Resultados

A.- Características sociodemográficas.....	33
B.-Clinimetría	
B1. PANSS.....	34
B2. Escalas de sueño.....	35
C.- Neurotransmisores.....	36
D.- Actigrafía.....	38
8.- Discusión.....	40
9.- Conclusiones	42
10.- Bibliografía.....	43
11.- Anexos.....	48
A.- Carta de Consentimiento Informado.....	49
B.- Índice de Tablas y Gráficas	53

ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
GABA	Ácido Gammaaminobutírico
Glu	Glutamato
DA	Dopamina
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (High Performance Liquid Chromatography).
DSM-IV TR revisado	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su cuarta edición, texto (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.)
EEG	Electroencefalograma
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
Prisma	Programa Estadístico Prisma.
SPSS Sciences)	Programa Estadístico para las Ciencias Sociales (Statistical Package for the Social
Cols.	Colaboradores
SCID-1	Entrevista Clínica estructurada del DSM- IV para trastornos del eje I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders)
PANSS	Escala de Síndrome Positivo y Negativo. (The Positive and Negative Syndrome Scale)
INPRF	Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente.

Resumen

Antecedentes. En los pacientes esquizofrénicos el sueño es comúnmente afectado. A pesar de su importancia, la relación entre el sueño y la psicopatología en la esquizofrenia es pobremente entendida. Las alteraciones del sueño se presentan en pacientes medicados o no y aunque la arquitectura del sueño mejora con el tratamiento antipsicótico, el sueño continúa siendo fragmentado y no retoma a su patrón normal. Esto sugiere que la fisiología del sueño podría compartir un sustrato común con los síntomas de la esquizofrenia. Existen pocos estudios sobre la relación de las alteraciones del sueño, con las alteraciones dopaminérgicas en la esquizofrenia y es probable que el insomnio en los pacientes con esquizofrenia no dependa exclusivamente de la DA, sino también de otros sistemas de neurotransmisores. Se propone que los eventos fisiopatológicos de la esquizofrenia y los trastornos del sueño están relacionados entre sí, con la desregulación de los neurotransmisores.

Objetivo General. Relacionar las alteraciones del sueño con la fisiopatología de la esquizofrenia.

Metodología. Es un estudio de casos y controles, homodémico, transversal, comparativo. Grupo de estudio: Hombres y mujeres con diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide entre 18 y 42 años de edad, sin tratamiento actual por al menos un mes, con tiempo de evolución entre 6 meses a 12 años.

Análisis estadístico. La diferencias entre los dos grupos (pacientes con esquizofrenia con y sin trastornos del sueño) fueron evaluadas utilizando la prueba U de Mann-Whitney, y el análisis de varianza (ANOVA) para variables cuantitativas. También se realizaron correlaciones de Pearson entre variables cuantitativas.

Resultados. Se reclutaron 6 pacientes con esquizofrenia paranoide y 6 sujetos sanos con rango de edad entre 18 y 42 años que proporcionaron su consentimiento informado para el estudio. La muestra fue en su mayoría de sexo masculino (80%) (n=5), sin diferencias significativas entre las edades del grupo control 28.83 ± 2.272 (N=6) y los grupos con esquizofrenia 33.80 ± 3.292 (N=5). Con diferencia significativa $p < 0.0048$ en escolaridad, entre el grupo control (20.50 ± 1.147 N=6) y los grupos con esquizofrenia (12.40 ± 1.965 N=5). Se confirmó el diagnóstico de esquizofrenia paranoide mediante la entrevista estructurada basada en los criterios del DSM-IV (SCID I) y se evaluó la severidad de los síntomas de los pacientes mediante la escala de PANSS. El rango del puntaje del PANSS en los pacientes fue de 60 a 120 puntos, considerando que la gravedad de la psicopatología es leve a moderada siendo excluidos los pacientes graves. Se encontró una diferencia significativa en el PANSS de $p < 0.0234$, entre los pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño, con intervalo de confianza de -49.19 a -6.144 y R^2 de 0.7610. Con diferencia significativa en la subescala positiva con $p < 0.0129$. Se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con esquizofrenia paranoide con alteraciones del sueño vs sin alteraciones del sueño, en la Escala de Insomnio de Athens con $p < 0.0084$ y en el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburg con $p < 0.0099$, no así en la Escala de Somnolencia de Epworth con $p < 0.1482$. Se encontró correlación entre la subescala positiva del PANSS ($p < 0.0167$) y la Escala de Insomnio de Athens. En relación a la DA se encontró una diferencia significativa ($p < 0.0241$) en el aumento de los niveles de DA, en el grupo de esquizofrenia paranoide comparado con los sujetos sanos. No se encontró diferencia significativa entre subgrupos de esquizofrenia. En el caso de la 5-HT se encontró una tendencia de encontrarse incrementada cuando se presentaban las alteraciones del sueño en pacientes esquizofrénicos. No hubo diferencias significativas en GABA y Glu. En la actigrafía se encontró significancia estadística entre la actividad y reposo de los pacientes vs controles.

Conclusiones. La severidad de la psicopatología evaluada mediante el puntaje de PANSS, podría estar relacionada con la presencia de alteraciones del sueño, evaluadas mediante clinimetría y actigrafía, en pacientes con esquizofrenia paranoide. Los pacientes con esquizofrenia paranoide con alteraciones del sueño, presentan una tendencia al incremento de los niveles séricos de 5-HT y DA, comparados con los pacientes con esquizofrenia sin alteraciones del sueño.

1.- Introducción

El sueño es un estado fisiológico caracterizado por un estado de reposo donde los procesos sensoriales disminuyen su respuesta. El ciclo sueño-vigilia es un ritmo circadiano regulado por el núcleo supraquiasmático y un estado dinámico de los neurotransmisores.¹

En los pacientes esquizofrénicos el sueño es comúnmente afectado. A pesar de su importancia, la relación entre el sueño y la psicopatología en la esquizofrenia es pobremente entendida. Las alteraciones del sueño se presentan en pacientes medicados o no y aunque la arquitectura del sueño mejora con el tratamiento antipsicótico, el sueño continúa siendo fragmentado y no retorna a su patrón normal^{2,3}. Esto sugiere que la fisiología del sueño podría compartir un sustrato común con los síntomas de la esquizofrenia.

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico, de etiología aun desconocida, caracterizado por alteraciones en la percepción, interpretación y expresión de la realidad. El diagnóstico se basa en la evaluación de la historia clínica y dos cuadros sindromáticos constantes, los síntomas positivos y los negativos. Desafortunadamente no existe un marcador biológico del trastorno.⁴

La principal teoría etiopatogénica de la esquizofrenia se ha centrado en la hipótesis dopaminérgica que sostiene que los síntomas positivos, están asociados con hiperactividad del sistema dopaminérgico mesolímbico, y los síntomas negativos con hipoactividad dopaminérgica frontal. Sin embargo, han surgido pruebas considerables de alteraciones en los sistemas glutamatérgico (Glu), gabaérgico (GABA) y serotoninérgico (5-HT), que interactúan a su vez con la dopamina⁵. El metabolismo de los neurotransmisores está relacionado a la disponibilidad de sus aminoácidos precursores, en el caso de la dopamina es la tirosina y de la serotonina el triptófano^{6,7}. Sin embargo, aunque las concentraciones séricas de los aminoácidos precursores y neurotransmisores podrían estar alterados en la esquizofrenia, los resultados de los estudios han sido inconsistentes.

Existen pocos estudios sobre la relación de las alteraciones del sueño, con las alteraciones dopaminérgicas en la esquizofrenia y es probable que el insomnio en los pacientes con esquizofrenia no dependa exclusivamente de la dopamina, sino también de otros sistemas de neurotransmisores^{8,9,10,11}. Hay evidencia de que la activación de los receptores de 5-HT, GABA y Glu, están relacionados con el aumento de la liberación de dopamina que podrían alterar el ciclo sueño vigilia^{12,13}.

Los pacientes con esquizofrenia clínicamente estables pueden presentar alteraciones del sueño principalmente insomnio inicial, insomnio intermedio y pobre eficiencia del sueño. A menudo, la latencia o inicio del sueño se encuentra incrementado, la continuidad del sueño interrumpida por despertares frecuentes y el tiempo total de sueño disminuido^{14,15}. Cuando se presenta la exacerbación de los síntomas psicóticos en la esquizofrenia, el insomnio es global o incluso el sueño está ausente. La importancia de evaluar las alteraciones del sueño es debido a que el insomnio se ha considerado como uno de los síntomas prodrómicos asociados con recaída psicótica¹⁶.

Diversos estudios clinimétricos y polisomnográficos se han realizado, relacionando los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia con parámetros del sueño. Sin embargo, no hay estudios rigurosos que avalen una relación clara de esas variables con la estructura del sueño¹⁷. La actigrafía ha sido usada en la esquizofrenia para estudiar el sueño y los ritmos circadianos^{18,19} sin embargo los estudios han sido limitados, probablemente por razones de factibilidad metodológica.

Considerando la patofisiología de la esquizofrenia y su relación con el sueño, en períodos de exacerbación de los síntomas en la esquizofrenia en donde existe una desregulación en los neuroquímicos, podrían a su vez alterar los patrones del sueño. En este contexto nos planteamos las siguientes preguntas: ¿Los pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño, difieren en los niveles plasmáticos de los neuroquímicos? ¿La severidad de la psicopatología difiere entre los pacientes esquizofrénicos con y sin alteraciones del sueño?. Nosotros evaluamos a pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño comparándolos con sujetos sanos, para intentar responder a estas preguntas.

1.2. Epidemiología

En la población mundial, la esquizofrenia tiene una prevalencia del 1% y una incidencia anual del 0.035%, con discretas variaciones entre países.²⁰ En México la prevalencia de la esquizofrenia se estima del 1% de la población, de acuerdo a los resultados de la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México.²¹ La esquizofrenia se presenta en ambos sexos por igual, durante la segunda y tercera década de la vida, con un inicio más temprano en hombres que en mujeres, entre los 15-25 años en los hombres y 25-35 años en las mujeres.²⁰

Factores de riesgo

De los factores de riesgo asociados al desarrollo de la esquizofrenia destacan los siguientes:

Estacionalidad del nacimiento. Las personas nacidas en invierno son más propensas a la enfermedad que las que lo hacen en primavera o verano.²² Esto ha sido atribuido a infecciones (la frecuencia aumenta entre los hijos de madres que han sufrido de influenza durante el embarazo.) y factores meteorológicos (como la luz y temperatura).²³

Socioeconómicos. La esquizofrenia es más frecuente entre los grupos económicos menos privilegiados; hay una alta prevalencia entre los migrantes. Es más común en las ciudades que superan el millón de habitantes.²⁴

Complicaciones prenatales y perinatales. Existe evidencia de que dichas complicaciones aumentan el riesgo de padecer esquizofrenia. La malnutrición y el estrés materno ha sido reportados que incrementan el riesgo de padecer esquizofrenia. Así mismo, las complicaciones obstétricas: la ruptura prematura de membranas, edad gestacional menor a 37 semanas de gestación, bajo peso al nacer (menor a 2,500 g), el uso de reanimación o la incubadora después del nacimiento, hemorragia en el embarazo, diabetes durante el embarazo, preeclampsia, incompatibilidad de factor Rhesus, asfixia, hipoxia-isquemia, y emergencia de cesárea en el parto.²⁵

Si bien es cierto que estas complicaciones no son suficientes para el desarrollo de la esquizofrenia, podrían influir en que el cerebro se encuentre más vulnerable y que constituyan un gatillo para el desarrollo en individuos genéticamente predispuestos.²⁶

Patogénesis

Considerando la heterogeneidad sintomática y pronóstica de la esquizofrenia, no se puede considerar como causal ningún factor aislado. Por lo común se aplica un modelo de diátesis estrés, según el cual la persona que padece esquizofrenia presenta una vulnerabilidad biológica específica, o diátesis desencadenada por el estrés y luego manifiesta los síntomas de la esquizofrenia. El estrés puede ser genético, biológico, psicosocial o ambiental.²⁶ A continuación se mencionarán las teorías implicadas en la etiología de la esquizofrenia:

A) Genética: Aunque no se ha sustentado de manera definitiva, la teoría poligénica parece más acorde con la presentación de la esquizofrenia. Esta se caracteriza con los siguientes rasgos: el trastorno se puede transmitir por 2 padres sanos; la presentación del trastorno varía desde muy grave hasta menos grave; las personas con una afectación más grave tienen un mayor número de familiares enfermos que aquellas con una afectación leve y el riesgo disminuye conforme se reduce el número de genes compartidos. Consanguinidad. La incidencia en las familias es mayor que en la población general y la concordancia, (que es la probabilidad de que ambos miembros de un par tengan la característica o rasgo, cuando esta se presenta en un miembro del par), entre los gemelos monocigotos excede a los dicigotos.²⁷

B) Teorías neuroquímicas: Las alteraciones neurometabólicas, incluyendo alteraciones en la producción y liberación de neurotransmisores, han sido de gran relevancia en el estudio de la esquizofrenia.

Por décadas la etiopatogenia de la esquizofrenia se ha centrado en alteraciones del sistema de conducción de dopamina (DA) basándose en dos principales observaciones. Una de ellas es la acción realizada por los antipsicóticos, ya que en su mayoría, tienen la característica de bloquear una de las familias de los receptores dopaminérgicos. Por otro lado, al usar drogas, en pacientes normales, que aumentan las concentraciones de DA como las anfetaminas, se observó, que pueden causar síntomas psicóticos.

La hipótesis dopaminérgica sostiene que los síntomas positivos, están asociados con hiperactividad del sistema dopaminérgico mesolímbico, y los síntomas negativos con hipoactividad dopaminérgica frontal. La patología dopaminérgica puede resultar secundaria a un número o una sensibilidad anómalos de los receptores o una liberación anómala de la dopamina. La efectividad del tratamiento con antagonistas de los receptores D2 en los síntomas positivos, y la principal expresión del receptor en el sistema límbico-estriado sostienen su importancia en el trastorno. Estudios preclínicos sugieren que los síntomas negativos, podrían deberse a un déficit de la conducción dopaminérgica de los receptores D1 en la corteza prefrontal. Las limitaciones de esta teoría son la capacidad de respuesta de todos los tipos de psicosis de causas muy variadas.²⁸

Aunque la teoría dopaminérgica se ha mantenido durante mucho tiempo como la teoría neuroquímica más relevante en la esquizofrenia, en las últimas décadas han surgido pruebas considerables de

alteraciones en los sistemas glutamatérgico, gabaérgico y serotoninérgico. Estos neurotransmisores desempeñan papeles importantes en el desarrollo precoz del cerebro, la plasticidad postnatal y la degeneración cerebral. Los intentos de encontrar tratamientos efectivos en la esquizofrenia se dirigen con frecuencia a estos sistemas de neurotransmisores. Una mayor comprensión de interacciones más complejas del sistema dopaminérgico con otros sistemas neurotransmisores ha conllevado una comprensión más compleja y exhaustiva del papel de la dopamina en la esquizofrenia.²⁸

La hipótesis glutamatérgica propone la hipofunción del receptor del glutamato de tipo NMDA (N-metil-D-aspartato) como causa de los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, basándose en los efectos psicóticos observados con los antagonistas de NMDA, fenciclidina y ketamina y las reducciones de las concentraciones de glutamato en el LCR. Los estudios clínicos y preclínicos han sido coherentes con la idea de que una disfunción dopaminérgica secundaria a una hiperactividad glutamatérgica primaria que posteriormente daña algunos sistemas de receptores sensibles a NMDA da lugar a un estado final hipoglutamatérgico. En la esquizofrenia, una reducida actividad prefrontal, posiblemente por una transmisión deficiente de NMDA, podría resultar en un decremento en la actividad dopaminérgica mesocortical (empeorando las alteraciones cognitivas relacionadas a la corteza prefrontal), y bajo condiciones de estrés, una falla de la regulación de la corteza prefrontal, y de la actividad dopaminérgica propiamente en regiones subcorticales, pudiendo precipitar los síntomas positivos. Sustentando lo anterior, niveles elevados de glutamina han sido reportados en la corteza prefrontal medial de pacientes esquizofrénicos de primer episodio psicótico con predominio de síntomas positivos, pero no en pacientes esquizofrénicos crónicos con predominio de síntomas negativos.²⁸

La observación de síntomas psicóticos debidos a fármacos que afectan a los sistemas serotoninérgicos, tales como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y la psilocibina, indican la participación de este neurotransmisor en la esquizofrenia. La hipótesis serotoninérgica implica que el metabolismo de la serotonina (hiposerotoninemia y hiperserotoninemia) se halla, al parecer alterado en algunos casos de esquizofrenia crónica. Se ha informado de alteraciones variables en las propiedades de unión de la serotonina (5-HT) y las mutaciones en los genes relacionados con 5-HT. En concreto se ha subrayado que el antagonismo de los receptores 5-HT₂ serotonina es fundamental para reducir algunos de los síntomas psicóticos y para que aparezcan los trastornos motores relacionados con el antagonismo de los receptores D2.^{26,28}

Se ha propuesto que la desregulación del sistema GABAérgico está implicado con la fisiopatología de la esquizofrenia en base a estudios post mortem de pacientes esquizofrénicos, con una menor expresión de ácido glutámico descarboxilasa (enzima involucrada en la síntesis de GABA) en regiones corticales del cerebro y una reducción de neuronas gabaérgicas. Se cree que las neuronas gabaérgicas, en su mayor parte interneuronas, son cruciales en la regulación de la actividad de las células piramidales y desempeñan un papel importante en actividades cognitivas; sin embargo, son especialmente vulnerables al estrés, por ejemplo a hormonas glucocorticoides y a excitotoxicidad glutamatérgica. A nivel de la corteza frontal, las interneuronas gabaérgicas reciben aferencias dopaminérgicas del mesencéfalo y expresan múltiples subtipos de receptores dopaminérgicos modulando así la liberación de dopamina. Se ha sugerido que el tratamiento con agentes GABAérgicos, en particular los agonistas de los receptores GABA B, pueden revertir parcialmente los déficits GABAérgicos a nivel frontal en la esquizofrenia.²⁶

Se ha considerado también la participación de receptores colinérgicos en los procesos cognitivos alterados en la esquizofrenia. El rol del sistema colinérgico vía liberación de calcio ha sido involucrado precedente a la regulación dopaminérgica en el procesamiento de la información.²⁸

C) Teoría de fosfolípidos y membranas celulares: La patología de las membranas celulares es muy importante a considerar debido a que la membrana neuronal es el sitio estructural y funcional de los receptores a neurotransmisores, canales iónicos, transducción de señales y efectos de fármacos. Los fosfolípidos representan una clase de lípidos que se encuentran localizados en las membranas celulares de todos los organelos subcelulares, como microsomas, mitocondrias y núcleo. El estado dinámico de todas las membranas, particularmente neuronal, es ampliamente dependiente de su composición de fosfolípidos.²⁹

Se ha considerado que la esquizofrenia es un trastorno del metabolismo de los fosfolípidos de membrana en las células periféricas y cerebrales, asociado con una disminución de ácidos grasos poliinsaturados, como el ácido araquidónico, de membranas debido a la actividad de fosfolipasa A₂. Además hay evidencia directa e indirecta del metabolismo alterado de las prostanglandinas E₁ y mediadores de inflamación.³⁰

D) Teoría infecciosa: Las pruebas a favor de un virus lento causal son la alteraciones neuropatológicas que delatan una infección previa: gliosis, cicatrización glial y anticuerpos antivíricos en el suero y en el Líquido Cefalorraquídeo de algunos pacientes esquizofrénicos. La mayor frecuencia de complicaciones perinatales y el carácter estacional de los datos de natalidad también respaldan una teoría infecciosa.

Algunos estudios conceptualizan que la esquizofrenia es una enfermedad autoinmune potencialmente activada por anticuerpos maternos a las infecciones virales.²⁶

E) Teoría vascular: El factor del rol vascular en esquizofrenia es minimizado, aunque es confirmado por numerosos estudios recientes. La alteración de la perfusión sanguínea incrementa el riesgo neurobiológico del síndrome de hipofrontalidad y también el riesgo cardíaco. Sin embargo, el impacto en las funciones cognitivas de los pacientes con esquizofrenia no ha sido bien explorado.³¹ Un reciente estudio reportó que en un largo período de exposición acumulada a algún tratamiento antipsicótico fue relacionado a una más baja mortalidad que a la no exposición a fármacos. Se ha hipotetizado que los antipsicóticos bloqueadores de los Receptores 5-HT_{2A} podrían proteger de la enfermedad isquémica cardíaca. El receptor 5-HT_{2A} podría estar involucrado en la contracción del músculo liso vascular, espasmos de la arteria coronaria, agregación plaquetaria y formación del trombo. El bloqueo de los receptores 5-HT_{2A} podría proteger la enfermedad isquémica cardíaca por decremento en la agregación plaquetaria y formación del trombo.³²

El rol vascular de la serotonina también se ha encontrado implicado en el sueño, como se ha observado en la migraña. Se sabe que las alteraciones del ritmo del sueño son desencadenantes de migraña, y que incluso el dormir puede inhibirla. La migraña está relacionada teóricamente a una estimulación anormal del sistema trigémino vascular. Las neuronas del núcleo trigeminal terminan en las paredes de los vasos craneales, en estas terminaciones hay receptores presinápticos de serotonina del tipo 5-HT₁ y otros postsinápticos en la pared de los vasos. La depleción de serotonina en la crisis causa una falta de estimulación en estos receptores, lo que provoca una pérdida del tono vascular y permite que la terminación nerviosa libere péptidos algógenos. Los más importantes son el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, neuroquinina A y la sustancia P, que provocan la inflamación de la pared vascular, aumento de la permeabilidad y edema. La inflamación estimula las terminaciones del Sistema trigémino vascular y provoca el dolor de cabeza. También hay evidencia de diferentes estudios que indican que en las mujeres con migraña existe alteración de las prostaglandinas y del metabolismo del 5-HT plaquetario que juegan un papel significativo en la fisiopatología de la migraña.³³

Así mismo, la dopamina tiene un papel vascular debido a que los heteroreceptores de la dopamina periférica sobre las terminales simpáticas postgangliónicas influyen en la frecuencia cardíaca y resistencia vascular a través de la modulación de la liberación de noradrenalina.³⁴

El diagnóstico de la esquizofrenia

El diagnóstico de la esquizofrenia es fundamentalmente clínico y es en gran parte, un “diagnóstico de exclusión”, eliminando alteraciones psicóticas atribuibles a una variedad de trastornos médicos, abuso de sustancias y otros trastornos psiquiátricos.²⁰

El cuadro clínico característico de la esquizofrenia ha sido organizado en dos principales categorías, nombrados como síntomas positivos y negativos. Los síntomas positivos parecen reflejar un funcionamiento excesivo mientras que los síntomas negativos una disminución o pérdida de las funciones normales. Los síntomas positivos pueden ser subdivididos en una “dimensión psicótica” con una marcada distorsión de la realidad, que incluye alucinaciones y delirios; una “dimensión de desorganización” con alteraciones afectivas y cognitivas, que incluyen el afecto inapropiado, laxitud en la asociación de ideas, lenguaje desorganizado. En el caso de los síntomas negativos comprenden restricciones de la expresión emocional (aplanamiento afectivo), de la fluidez y de la productividad del pensamiento (alogia) y del inicio del comportamiento dirigido a un objetivo (abulia).³⁵

Actualmente existen dos manuales de criterios diagnósticos que, en lo esencial, son muy similares, y tienen por objeto tanto permitir un registro estadístico más o menos confiable, como mejorar la comunicación entre profesionales. Estos manuales son el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) de la Asociación Americana de Psiquiatría, y la Clasificación internacional de las enfermedades (CIE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Siendo el más usado en nuestro ámbito profesional el DSM versión IV revisada, en el cual el individuo debe cumplir los siguientes criterios.³⁵

Criterios para el diagnóstico de Esquizofrenia (DSM-IV-TR) ³⁵

A. Síntomas característicos: Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):

- 1.- Ideas delirantes.
- 2.- Alucinaciones.
- 3.- Lenguaje desorganizado .
- 4.- Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
- 5.- síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia

B. Disfunción social/laboral: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).

C. Duración: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).

D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo: El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.

E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.

F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

Clasificación del curso longitudinal:

Episódico con síntomas residuales interepisódicos (los episodios están determinados por la reaparición de síntomas psicóticos destacados): especificar también si: con síntomas negativos acusados

Episódico sin síntomas residuales interepisódicos: Continuo (existencia de claros síntomas psicóticos a lo largo del período de observación): especificar también si: con síntomas negativos acusados

Episodio único en remisión parcial: especificar también si: con síntomas negativos acusados

Episodio único en remisión total

Otro patrón o no especificado

Menos de 1 año desde el inicio de los primeros síntomas de fase activa

Criterios para el diagnóstico de Esquizofrenia tipo Paranoide. (DSM-IV-TR)³⁵

Un tipo de esquizofrenia en el que se cumplen los siguientes criterios:

A. Preocupación por una o más ideas delirantes o alucinaciones auditivas frecuentes.

B. No hay lenguaje desorganizado, ni comportamiento catatónico o desorganizado, ni afectividad aplanada o inapropiada.

Codificación del curso de la esquizofrenia en el quinto dígito:

.x2 Episódico con síntomas residuales interepisódicos

.x3 Episódico con síntomas residuales no interepisódicos

.x0 Continuo

.x4 Episodio único en remisión parcial

.x5 Episodio único en remisión total

.x8 Otro patrón o no especificado

.x9 Menos de 1 año desde el inicio de los primeros síntomas de fase activa

Síntesis de neuroquímicos

Serotonina, triptófano metabolismo y sueño

El triptófano (Trp) es un aminoácido esencial en la nutrición humana y es precursor de la serotonina. El triptófano está unido a la albúmina plasmática y sólo el 15% del total es libre. El triptófano libre es tomado en el cerebro por un transportador activo. La hidroxilación a 5-hidroxitriptófano (5-HTP) es entonces mediada por la enzima triptófano hidroxilasa. La descarboxilación de 5-HTP a serotonina (5-HT) es realizada por L-aromático aminoácido descarboxilasa.³⁶

La serotonina ingerida por vía oral no pasa dentro de las vías serotoninérgicas del sistema nervioso central porque ésta no cruza la barrera hematoencefálica. Sin embargo, el triptófano y sus metabolitos 5-Hidroxitriptófano (5-HTP), con los cuales la serotonina es sintetizada, pueden y cruzan la barrera hematoencefálica. Estos agentes están disponibles como suplementos dietarios y pueden ser agentes serotoninérgicos efectivos.³⁶

El L-triptófano se ha encontrado en la dieta humana en cantidades de 0.5-2 gr al día. Numerosos experimentos han evaluado el efecto del L-Trp sobre el sueño en humanos en dosis de 0.25 a 15 g al día aunque se han producido controversiales resultados. El L-triptófano podría tener un limitado efecto en la latencia del sueño, especialmente en pacientes con insomnio. Hay estudios que sin embargo, no han encontrado cambios en la latencia del sueño. Ha sido reportado que el L-triptófano ha sido reportado un incremento de sueño de ondas lentas, con una dosis tan baja como 0.25 g/día y un incremento o decremento del sueño REM.³⁶

Dopamina

La dopamina según su estructura química, es una feniletilamina, una catecolamina que cumple funciones de neurotransmisor en el sistema nervioso central, activando los cinco tipos de receptores celulares de dopamina, D1 (relacionado con un efecto activador), D2 (relacionado con un efecto inhibitor), D3, D4 y D5, y sus variantes. La dopamina es también una neurohormona liberada por el hipotálamo. Su función principal en éste, es inhibir la liberación de prolactina del lóbulo anterior de la hipófisis.³⁷

Las neuronas dopaminérgicas (es decir, las neuronas cuyo neurotransmisor primario es la dopamina) están presentes mayoritariamente en el área tegmental ventral (VTA) del cerebro-medio, la parte compacta de la sustancia negra, y el núcleo arcuato del hipotálamo.³⁷

Como miembro de la familia de las catecolaminas, la dopamina es un precursor de la norepinefrina (noradrenalina), luego epinefrina (adrenalina) en las vías de biosíntesis de estos neurotransmisores.³⁷

La dopamina se biosintetiza en el cuerpo (principalmente en el tejido nervioso de la médula de las glándulas suprarrenales) primero por la hidroxilación de los aminoácidos L-tirosina a L-Dopa mediante la enzima tirosina 3-monooxigenasa, también conocida como tirosina hidroxilasa, y después por la descarboxilación de la L-DOPA mediante la enzima dopa-decarboxilasa. En algunas neuronas, la dopamina es transformada en norepinefrina por la dopamina beta-hidroxilasa.³⁷

La dopamina tiene muchas funciones en el cerebro, incluyendo papeles importantes en el comportamiento y la cognición, la actividad motora, la motivación y la recompensa, la regulación de la producción de leche, el sueño, el humor, la atención, y el aprendizaje.³⁷

Glutamato

El ácido glutámico, o en su forma ionizada, el glutamato, es uno de los 20 aminoácidos que forman parte de las proteínas. El ácido glutámico es crítico para la función celular y no es nutriente esencial porque en el hombre puede sintetizarse a partir de otros compuestos. En el cerebro el glutamato se sintetiza en las terminales nerviosas a partir de la glucosa en el ciclo de Krebs o por transaminación del alfaoxoglutarato y de la glutamina que es sintetizada en las células gliales, desde donde es transportada a las terminaciones nerviosas para convertirse allí en glutamato por acción de la enzima glutaminasa.³⁸

El L-Glutamato es el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central y actúa tanto a través de receptores acoplados a canales iónicos (receptores ionotrópicos) como a receptores acoplados a proteínas G (metabotrópicos). La activación de estos receptores es la responsable de la transmisión sináptica excitadora y de muchas formas de plasticidad sináptica que se cree están implicadas en los procesos del aprendizaje y de la memoria. Es potencialmente excitotóxico, por lo que existe una compleja maquinaria para que los niveles de estas sustancias estén siempre regulados.³⁸

El glutamato y el aspartato son aminoácidos no esenciales que no pueden cruzar la barrera hematoencefálica (a excepción de áreas poco protegidas por la barrera hematoencefálica); por lo tanto, no son accesibles al cerebro mediante la circulación.³⁸

El glutamato, además de sus potentes efectos excitatorios en los receptores de glutamato, es una potente neurotoxina. El que el glutamato y otros aminoácidos actuaran como neurotoxinas fue descubierto por primera vez en los 70, donde estos agentes se suministraban oralmente a animales inmaduros. Se observó una neurodegeneración aguda en aquellas áreas poco protegidas por la barrera hematoencefálica, en especial el núcleo arcuato del hipotálamo. Los mecanismos neurodegenerativos son divergentes, y ésta implicada la activación de todas las clases de receptores ionotrópicos del glutamato.³⁸

GABA

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral. Deriva del ácido glutámico, mediante la descarboxilación realizada por la glutamato-descarboxilasa. Tras la interacción con los receptores específicos, GABA es recaptado activamente por la terminación y metabolizado. Existen tres tipos de receptores de GABA. Unos de acción rápida, receptores ionotrópicos GABAA y GABAC; y otros de acción lenta, los receptores metabotrópicos GABAB.³⁹

El GABA se secreta por las células gabaérgicas de la médula espinal, también llamadas interneuronas; así mismo hay neuronas gabaérgicas en el cerebelo, los ganglios basales y muchas áreas de la corteza cerebral. La glutamato descarboxilasa se halla en interneuronas, riñón, hígado, páncreas, ganglios autónomos, epífisis e hipófisis posterior; mientras la distribución de la GABA aminotransferasa es similar a la MAO: mitocondrias, médula espinal, nervios craneales, cerebelo, células gliales y células ependimarias productoras de líquido cefalorraquídeo. El GABA puede ser movilizado por un transportador, que sólo funciona para llevarlos del cerebro a la sangre.³⁹

El sueño normal

El sueño se define como un estado de conducta reversible caracterizado por disminución en la percepción y en la respuesta a estímulos externos. El sueño es periódico y presenta modificaciones fisiológicas concretas en cada una de las etapas del mismo. Para el estudio de los parámetros fisiológicos que ocurren durante el sueño se atiende a unas variables que se denominan indicadores del sueño, que incluyen los registros del electroencefalograma (EEG), los movimientos oculares y el tono muscular (la polisomnografía es el registro de los tres indicadores). De acuerdo a estos indicadores, han sido definidos dos estados en el sueño: Movimientos Oculares No Rápidos (NoREM por sus siglas en inglés, Non Rapid Eyes Movement) y Movimientos Oculares Rápidos (REM, por sus siglas en inglés Rapid Eyes Movement).⁴⁰

La mayor parte del sueño de cada noche corresponde al sueño NoREM mientras que en el sueño REM tiene lugar en forma de episodios y ocupa aproximadamente el 25% del sueño de un adulto joven; cada episodio reaparece por lo regular cada 90 minutos. Las características de los estados de sueño tienen repercusión sobre el estado vegetativo del organismo. El sueño NoREM se asocia con un descenso del tono vascular periférico, la presión arterial, la frecuencia respiratoria y la tasa de metabolismo basal disminuyen entre un 10 % y 30 %. En el sueño REM el tono muscular está muy disminuido, la frecuencia cardíaca y la respiratoria se tornan irregulares, se producen movimientos musculares irregulares, aparte de los movimientos oculares rápidos y el metabolismo cerebral puede aumentar hasta un 20%.⁴⁰

Existe una relación general entre el grado de actividad cerebral y la frecuencia media del ritmo del EEG: la frecuencia media aumenta de modo progresivo conforme se incrementan los niveles de actividad. De tal manera, que las ondas cerebrales, de los potenciales eléctricos registrados en el EEG serán acordes a la actividad presente en las fases de sueño.

El sueño NoREM se divide en cuatro etapas. En la primera, con un sueño muy ligero, el voltaje de las ondas del EEG se reduce mucho pero resulta interrumpido por los husos del sueño, es decir, por salvas breves y periódicas y fusiformes de ondas alfa. En las etapas 2, 3 y 4 del sueño de ondas lentas, la frecuencia del EEG se lentifica progresivamente hasta que alcanza una frecuencia de sólo 1 a 3 ondas por segundo en la fase 4; estas son las ondas delta típicas.

En el sueño REM, con frecuencia resulta difícil diferenciar este patrón de ondas cerebrales del de una persona despierta y alerta. Las ondas son ondas beta irregulares y de alta frecuencia, que normalmente sugieren una actividad excesiva y desincronizada como la de la vigilia. Por eso, el sueño REM se denomina a veces desincronizado, debido a la falta de sincronía entre las descargas de las neuronas, a pesar de la actividad cerebral significativa.⁴¹

Neurobiología del sueño

El ciclo sueño-vigilia es un estado fisiológico caracterizado por un estado de reposo donde los procesos sensoriales disminuyen su respuesta. Los estados y fases del sueño han sido bien establecidos mediante polisomnografía. Los perfiles polisomnográficos definen dos estados del sueño: el sueño de Movimientos Oculares Rápidos o REM (Rapid eyes Movement) y el sueño sin dichos movimientos oculares rápidos o NoREM. El sueño NoREM se divide a su vez en cuatro subfases caracterizadas por la elevación del umbral para despertar y lentificación creciente del EEG cortical.⁴²

Múltiples son los neurotransmisores asociados a la regulación del ciclo sueño-vigilia. Durante la vigilia la Dopamina, por ejemplo, se libera abundantemente, influye en los procesos integrativos a nivel cortical y es necesaria para organizar una respuesta motora adecuada, mientras que la serotonina que se distribuye en la corteza aumenta al despertar y se mantiene en la vigilia (mayor que en sueño). Otros neurotransmisores como la acetilcolina y el glutamato se encargan de un correcto funcionamiento de los circuitos corticales durante la vigilia.⁴²

Durante el sueño NoREM la liberación de acetilcolina y serotonina, disminuye a nivel cortical, inactivándose progresivamente el sistema reticular activador y bloqueando la actividad motora y la intensidad de las aferencias sensoriales; mientras que la dopamina disminuye levemente en comparación con la vigilia. Además se activan neuronas GABAérgicas y galaninérgicas en el área preóptica ventrolateral (VPO) que promueven el sueño NoREM. Por otro lado, durante el sueño REM la liberación de dopamina es similar al de la vigilia, y hay una significativa liberación de acetilcolina a nivel cortical excepto en la corteza prefrontal dorsolateral. Las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas se encuentran inactivas, generando a su vez una desinhibición que podría incrementar la liberación de dopamina en el área prefrontal y núcleo accumbens.⁴²

La coordinación de los procesos químicos son complejos y no están completamente dilucidados. La estimulación serotoninérgica de los núcleos del rafe facilita el sueño NoREM y aunque no resulta obligatoria para que el sueño se inicie, posee un efecto supresor del REM. Además, la acción de las catecolaminas sobre los núcleos del rafe son responsables del estado de vigilia y de la supresión del REM. Por otro parte, la neurotransmisión colinérgica interviene en la generación del sueño REM. Se cree que los ligandos endógenos del complejo del receptor GABA-A intervienen en el inicio del sueño NoREM, así como sistemas peptídicos, algunos ácidos grasos y la melatonina.⁴²

El ritmo circadiano sueño vigilia es el más evidente de los numerosos ritmos de 24 h que presenta el ser humano. En los mamíferos, los núcleos supraquiasmáticos hipotalámicos actúan como marcapasos nerviosos centrales de los ritmos circadianos endógenos, de tal manera, que el sueño NoREM y REM tienen un tiempo fijo. Sin embargo, la estructura cerebral decisiva en la organización del ciclo sueño vigilia es el núcleo supraóptico del hipotálamo que a su vez acopla otros ritmos como la secreción hormonal y la temperatura.⁴²

Características clínicas en las alteraciones del sueño en la esquizofrenia

Los pacientes con esquizofrenia clínicamente estables pueden presentar alteraciones del sueño principalmente insomnio inicial, insomnio intermedio y pobre eficiencia del sueño. A menudo, la latencia o inicio del sueño se encuentra incrementado, la continuidad del sueño interrumpida por despertares frecuentes y el tiempo total de sueño disminuido. Cuando se presenta la exacerbación de los síntomas psicóticos, el insomnio es global o incluso el sueño está ausente. La importancia de evaluar las alteraciones del sueño es debido a que el insomnio se ha considerado como uno de los síntomas prodrómicos asociados con recaída psicótica.⁴³

Se ha propuesto que el predominio de los síntomas negativos en un paciente con esquizofrenia sea el resultado de hiperactividad colinérgica, lo cual explicaría la latencia acortada de la primera fase del REM. Mientras que en los enfermos con predominio de síntomas positivos hay una hiperactividad dopaminérgica en el sistema mesolímbico. Esto último explicaría el porqué algunos pacientes tienen un aumento de la densidad de los movimientos oculares rápidos en el REM.⁴⁴

Otra característica importante del sueño de los esquizofrénicos es la disminución significativa del sueño de ondas lentas (sueño delta), que en algunos pacientes llega a no ser detectado. Este se ha propuesto como un marcador de rasgo de la enfermedad, y se ha atribuido a una baja en el número de células en la corteza cerebral. El esquizofrénico tiene como síntoma principal, una baja en su calidad del sueño, esto pudiera estar relacionado a una baja en la percepción de la profundidad del sueño, dada la superficialidad del mismo.⁴³

Características neuroquímicas en las alteraciones del sueño en la esquizofrenia

A pesar de que la hipótesis dopaminérgica es la más ampliamente aceptada en el estudio de la esquizofrenia, existen pocos estudios sobre la relación de las alteraciones del sueño con las alteraciones dopaminérgicas en la esquizofrenia. En los estudios comúnmente se confunden las alteraciones del sueño asociadas a la esquizofrenia, con las alteraciones secundarias a la larga exposición a la medicación consistente en antagonistas dopaminérgicos. Sin embargo, es bien conocido que el uso de los antipsicóticos mejora la calidad del sueño en pacientes esquizofrénicos aunque se desconoce exactamente los mecanismos implicados. Se propone que los antipsicóticos típicos podrían ejercer su efecto a través del bloqueo de receptores dopaminérgicos y los atípicos bloqueando además los receptores de serotonina, siendo estos últimos más eficaces que los primeros.⁴⁵

Al mismo tiempo, la hipótesis serotoninérgica es de relevancia en el entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad. Se han realizado estudios con antagonistas de receptores 5-HT₂, en los cuales se ha demostrado que mejoran el sueño en pacientes con esquizofrenia sin que se comprendan del todo los mecanismos involucrados. En un estudio se comparó el tratamiento con risperidona comparándola con haloperidol, en donde se encontró una mayor mejoría de los parámetros del sueño (calidad del sueño, latencia del sueño, despertar temprano) con la risperidona, probablemente por su efecto antagonista de receptores 5-HT₂. El insomnio relacionado a los receptores 5-HT₂ también se ha observado con el consumo de LSD.⁴⁵

Además se han asociado mecanismos serotoninérgicos con el sueño de ondas lentas en la esquizofrenia; por ejemplo, en un estudio se reportó una positiva correlación entre los niveles del metabolito de 5-HT (5-hidroxiindolacético) en el LCR y el tiempo del Sueño de Ondas lentas en pacientes esquizofrénicos no medicados. Interesantemente pacientes con trastornos de sueño concomitantes con la esquizofrenia han mejorado su calidad de vida, con tratamientos a base de antipsicóticos atípicos como la olanzapina y la risperidona, actuando en parte a través del bloqueo de receptores 5-HT.⁴⁶

La serotonina (5HT) representa un papel importante en la regulación de la neurotransmisión dopaminérgica. Se ha argumentado en diversos artículos que la neurotransmisión serotoninérgica inhibe la neurotransmisión dopaminérgica en mesencéfalo y prosencéfalo áreas importantes en la regulación del sueño. Además ha sido demostrado que las neuronas dopaminérgicas del Área Ventrosegmental y la Sustancia Nigra Compacta y las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe dorsal tienen influencia recíproca. Esto es, dependiendo de los subtipos de receptores involucrados, la serotonina facilitaría o inhibiría el funcionamiento de las neuronas dopaminérgicas.⁴⁷

En relación al sistema GABAérgico y el sueño, los agonistas de los Receptores GABA B han demostrado mejorar el sueño y la arquitectura del sueño de los pacientes esquizofrénicos. Los receptores GABA_B que están localizados en las terminales presinápticas dopaminérgicas están involucrados en la inhibición de la liberación de dopamina así como la modulación de la regulación glutamatérgica de la dopamina. Al respecto, se ha observado que en ratones knock out de

Receptores GABA_B presentan un estado sostenido de hiperdopaminergia, generándo un aumento de la vigilia y su actividad locomotora. Considerando el modelo de la hipofunción glutamatérgica de la psicosis, la desinhibición de la modulación glutamatérgica y de la dopamina mesolímbica podría ser revertida parcialmente por los agonistas de los receptores GABA_B ⁴⁸

Glutamato. Durante la vigilia los niveles de concentración de glutamato son mayores que en el sueño, siendo que en la esquizofrenia las concentraciones son menores comparadas con sujetos sanos, esto podría generar una disregulación en el sueño NoREM y REM. ⁴⁹

Ha sido propuesto que los mecanismos involucrados en las alteraciones del sueño en la esquizofrenia podrían estar relacionados a una sobreactivación del sistema dopaminérgico, dependiente del incremento de la densidad de los receptores D2 y la hipersensibilidad de la neurotransmisión dopaminérgica. Sin embargo, el proceso por el cual la activación de receptores de dopamina D1 y D2 facilita el estado de vigilia no sea a comprendido del todo. Así pues, existe la posibilidad de que el insomnio en los pacientes con esquizofrenia no dependa exclusivamente de la dopamina, sino también de otros sistemas neurotransmisores. Existe evidencia de que la activación de los receptores serotoninérgicos, gabaérgicos, colinérgicos y glutamatérgicos, estén relacionados con el aumento de la liberación de dopamina (en el área ventrotectal y sustancia nigra compacta) y alteren el ciclo sueño vigilia ⁴⁴

Planteamiento del problema.

Considerando la fisiopatología de la esquizofrenia y su relación con el sueño, en períodos de exacerbación de los síntomas en la esquizofrenia en donde existe una desregulación en los neuroquímicos, podrían a su vez alterar los patrones del sueño. En este contexto nos planteamos las siguientes preguntas: ¿Los pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño, difieren en los niveles plasmáticos de los neuroquímicos? ¿La severidad de la psicopatología difiere entre los pacientes esquizofrénicos con y sin alteraciones del sueño?.

Justificación.

Los procesos resultantes en el control del sueño y la vigilia son complejos, e involucran aminoácidos como el triptófano, GABA y Glutamato; y monoaminas, como la serotonina y dopamina, entre otros factores. Conocer más, acerca del papel que juegan estos neuroquímicos en las alteraciones del sueño asociadas a la esquizofrenia es importante para avanzar en el entendimiento de la etiopatogenia y en el tratamiento.

Los estudios sobre el rol que juegan los mecanismos que involucran DA, 5-HT, GABA y GLU, en el desarrollo de las alteraciones del sueño en la esquizofrenia son insuficientes, y en gran parte confinados a extrapolaciones de estudios de pacientes con trastornos afectivos. De ahí la importancia de este estudio, con un enfoque multidisciplinario ya que, con el fin de entender el papel de la dopamina, la serotonina, gaba y glutamato en los trastornos del sueño se empleará la experiencia clínica y técnicas cromatográficas para la cuantificación de los neurotransmisores.

La etiopatogenia de las alteraciones del sueño en la esquizofrenia es aún desconocida. De ahí la importancia de este proyecto, cuya originalidad nos permitirá un mayor conocimiento de la patofisiología, así como dirigir más eficazmente las intervenciones terapéuticas, favoreciendo la calidad de vida de los pacientes

Hipótesis.

Los eventos fisiopatológicos de la esquizofrenia y los trastornos del sueño están relacionados con el deficiente metabolismo de la dopamina, serotonina, GABA y glutamato.

Objetivo General.

Determinar los cambios neuroquímicos en las alteraciones del sueño asociadas con la fisiopatología de la esquizofrenia y compararlas con sujetos sanos.

Objetivos específicos.

-Comparar los niveles plasmáticos de DA, 5-HT, GABA y Glu de pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño, así como de los sujetos sanos.

- Relacionar la severidad de la psicopatología evaluada mediante el puntaje de PANSS con la presencia o no de las alteraciones del sueño (evaluadas con clinimetría y actigrafía) en pacientes esquizofrénicos.

-Comparar las diferencias en actividad y reposo medida por actigrafía entre los pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño vs sujetos sanos.

Material y Método

A.- Tipo de estudio.

Es un estudio de casos y controles, homodémico, transversal, comparativo.⁵⁰

B.- Población de estudio.

Se evaluaron a pacientes con diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide que cumplan en el momento del estudio con los criterios para el diagnóstico de acuerdo al DSMIV, sin tratamiento, que son atendidos en el INPRF. Se incluyeron un grupo control de sujetos sanos, evaluados con la Entrevista clínica estructurada para los trastornos del DSM-IV (SCID).

C.-Sujetos de estudio

Grupo de estudio: Hombres y mujeres con diagnóstico de Esquizofrenia Paranoide sin tratamiento actual por al menos un mes.

Muestra se reclutaron a 6 pacientes con esquizofrenia y 6 sujetos sanos.

Criterios de inclusión para pacientes con Esquizofrenia

-Pacientes con esquizofrenia paranoide diagnosticada de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-IV .

-Edad de 18 a 42 años.

- Puntaje de PANSS menor a 120.

- Que lean y escriban en español.

- Aceptación de la participación mediante la firma del consentimiento informado.

- Sin tratamiento al menos durante un mes. Incluye medicamentos psicotrópicos y anitipertensivos.

- Que en sus antecedentes tengan como máximo 10 años de tratamiento farmacológico.

Criterios de exclusión para pacientes con esquizofrenia.

-Con dependencia a sustancias

- Con evidencia de alteraciones neurológicas francas en RMN y EEG.

- Con presencia de narcolepsia o síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- Que cumplan criterios para otro tipo de esquizofrenia.
- Que padezcan hipertensión arterial sistémica.
- Que clínicamente presenten retraso mental.
- Con antecedente de haber recibido Terapia Electroconvulsiva.
- Con presencia de alteraciones del movimiento incluyendo disquinesia tardía.
- Consumo de nicotina o café menor a 24 hrs de la toma de la muestra.

Criterios de inclusión para controles.

- Sujetos sanos, previa evaluación con la Entrevista clínica estructurada para los trastornos del DSM-IV (SCID)I
- Edad de 18 a 42 años.
- Que lean y escriban en español.
- Aceptación de la participación mediante la firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión para controles.

- Con dependencia a sustancias
- Con evidencia de alteraciones neurológicas francas en RMN y EEG.
- Con presencia de narcolepsia o síndrome de apnea obstructiva del sueño.
- Que padezcan hipertensión arterial sistémica.
- Que no cumplan criterios para diagnóstico psiquiátrico de acuerdo al DSM-IV.
- Que clínicamente presenten retraso mental.
- Consumo de nicotina o café menor a 24 hrs de la toma de la muestra.

VARIABLES (demográficas y clínicas)

1.2 Variables cualitativas dimensionales y nominales

Edad	Años
Escolaridad	Años
Edad de inicio de la esquizofrenia	Años
Tiempo de presentación de primer episodio psicótico	Meses
Tiempo de evolución de la esquizofrenia	Años
Diagnóstico de EPC	Meses
Primer antipsicótico	Meses
Episodios psicóticos	Número
Hospitalizaciones	Número
Duración de episodios psicóticos	Meses

Sexo	Femenino masculino
Estado civil	Soltero/casado/divorciado/unión libre
Diagnóstico de inicio	
Tratamiento inicial	
Primer antipsicótico	
Comorbilidad eje I	Si/NO
Comorbilidad eje II	Si/No

Variables Cualitativas ordinales

PANSS (puntuaciones). Leve, moderado, grave

Escala de Somnolencia de Epworth. Leve, moderado y severo

Escala de insomnio de Atenas

Variables cualitativas nominales

Entrevista Clínica estructurada del DSM- IV (SCID por sus siglas en inglés).
Índice de calidad de sueño de Pittsburg.

Variables Cuantitativas Continuas

Concentraciones de metabolitos de dopamina en sangre.

Concentraciones de metabolitos de serotonina en sangre.

Conceptualización operacional. Procedimiento

Se confirmó el diagnóstico de esquizofrenia paranoide mediante la entrevista estructurada basada en los criterios del DSMIV (SCID I) y se evaluó la severidad clínica de los pacientes mediante la escala de PANSS . Asimismo, mediante el SCID se evaluó que los controles fueran sujetos sanos. Posteriormente se identificó mediante las siguientes escalas de evaluación: Índice de Calidad del Sueño de Pittsburg, Escala de Insomnio de Athenas y Epworth, quienes presentaron alteraciones del sueño. Posteriormente mediante la técnica de microdiálisis y por medio de HPLC (High Performance Liquid Chromatography) se cuantificaron los niveles de dopamina serotonina, GABA y glutamato en muestras séricas de pacientes esquizofrénicos con y sin trastornos del sueño, antes del inicio del tratamiento; así como a los sujetos sanos. Luego se compararon los hallazgos neurometabólicos encontrados entre los pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño y el grupo control para establecer si existen diferencias.

Instrumentos de Medición.

Escala de síntomas positivos y negativos de la Esquizofrenia.

La escala de síndromes positivo y negativo (*The Positive and Negative Syndrome Scale PANSS*) fue desarrollada por Kay y cols. en 1987. Esta basada en la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), muchos de cuyos ítems incluye. Sus autores pretendieron mejorar las propiedades psicométricas de ésta y ampliar la evaluación de los síntomas negativos. Se escogieron aquellos ítems que mejor representaran la distinción positivo-negativo y se excluyeron los de dudosa filiación. En 1991 Kay diseñó una entrevista estructurada para la PANSS (SCID PANSS), que mejora los parámetros de calidad de la misma. Se encuentra validada en nuestro país por Ortega y colaboradores.⁵¹

La escala se evalúa mediante una entrevista semiestructurada de 30-40 minutos de duración. Consta de 30 ítems (síntomas) que se puntúan de 1 (ausente) a 7 (extremo). Esta formada por tres subescalas: la *positiva* (PANSS-P) de 7 ítems, la *negativa* (PANSS-N) también de 7 y la de *psicopatología general* (PANSS-PG) de 16 ítems. Se acepta una cuarta escala, la llamada *compuesta* (PANSS-C), que resulta de restar la puntuación de la negativa a la de la positiva.⁵¹

En la primera parte de la entrevista se anima al paciente a hablar de su enfermedad y sus circunstancias vitales generales. Esta parte no debe estar dirigida por el entrevistador y posteriormente se pregunta los posibles síntomas que han sido expuestos. Luego se indaga sobre posibles síntomas evaluados en la PANSS para valorar su existencia y severidad. La parte final se debe focalizar en aquellas áreas en las que el paciente se mostraba a la defensiva o se mostraba ambivalente, tratando de establecer cierta confrontación para valorar la repercusión de esta actitud en la organización conceptual del paciente. El tiempo explorado debe ser la semana anterior a la entrevista. Los ítems están bien contruidos, convirtiéndolo en un instrumento relativamente fácil de utilizar. Su aplicación requiere unos 30-40 minutos.⁵¹

Su utilidad radica en la valoración de la severidad de los síntomas y en la monitorización de la respuesta al tratamiento. Su mayor ventaja es el estudio de los síntomas que son clínicamente importantes de cara al tratamiento en la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. La importancia de la distinción entre síntomas positivos y negativos, desorganización y estado de ánimo tal vez se vea limitada a los diferentes efectos del tratamiento en cada caso. También se ha utilizado como indicador pronóstico en aquellos casos en que predominan los síntomas negativos, lo que supone una peor evolución.⁵¹

Aunque se han dado varias soluciones distintas al análisis factorial de los componentes de la escala la más aceptada es la de Lindenmayer y cols., que considera que la mayoría de los síntomas se agrupan en torno a cinco síndromes: psicosis, desorganización (o cognitivo), negativo, excitación y afectivo (depresivo). La división de los ítems de la escala, basados en el modelo positivo-negativo, ha sido duramente criticado. Ya los propios autores en 1990 propusieron un modelo piramidal de cuatro factores, pero es el de cinco el más aceptado en la actualidad. Un enfoque multidimensional de la psicopatología de la esquizofrenia parece más apropiado que la simple dicotomía positivo-negativo. Se ha sugerido que la variable tiempo debería incluirse en la definición de subtipos de la esquizofrenia.⁵¹

Fiabilidad: Sus propiedades psicométricas han sido ampliamente estudiadas, presentando buena validez interobservador y de constructo, elevada consistencia interna (alfa de Cronbach de 0,73 para la escala positiva, de 0,83 para la negativa y de 0,87 para la de psicopatología general) y adecuada estabilidad test-retest. El coeficiente de correlación intraclass es de alrededor de 0,80 para las tres subescalas.⁵¹

Validez: La comparación con otras escalas como BPRS, la SAPS y la SANS arroja buenos índices de validez concurrente. Entre la subescala positiva de la PANSS y la SAPS $r = 0,77$ y entre la subescala negativa y la SANS $r = 0,77$. Por otra parte, al estudiar la correlación entre la subescala de psicopatología general y la Escala de Impresión Clínica Global el índice r era de 0,5225. Resulta adecuada para valorar la respuesta al tratamiento, así como la diferente respuesta al mismo de los síntomas predominantes positivos o negativos.⁵¹

Entrevista Clínica estructurada del DSM- IV (SCID por sus siglas en inglés).

La Entrevista clínica estructurada para los trastornos del DSM-IV (SCID) se ha diseñado para que, con un alto grado de fiabilidad y validez, permita realizar el diagnóstico de la mayoría de los trastornos clínicos (Eje I) y de los trastornos de personalidad (Eje II) del DSM-IV. La SCID consta de dos tipos de entrevista: la SCID-VC (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Clinician Version; a veces también denominada «SCID-I») y la SCID-II (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders). La SCID-VC consta de dos tipos de entrevista: a) una entrevista de exploración del sujeto, su entorno y sus problemas clínicos, denominada Visión general, y b) seis entrevistas específicas que constituyen otros tantos módulos, cada uno de ellos destinado a evaluar un tipo de trastornos del DSM-IV.⁵²

La SCID-VC produce diagnósticos más fiables, precisos y válidos que las entrevistas clínicas normales. La fiabilidad entre entrevistadores (kappa) suele rondar entre 0,70 y 1,00 (First, Spitzer et al., 1999; Kranzler et al., 1995). También se ha encontrado que los clínicos, enfrentados a posteriori con diagnósticos realizados mediante la SCID-VC, los encuentran de utilidad e, incluso con frecuencia, pueden llegar a cambiar los tratamientos previamente prescritos.⁵²

Índice de calidad de Sueño de Pittsburg

En 1989 Buysse y colaboradores presentaron el *Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg* (ICSP), un cuestionario autoaplicable que proporciona una calificación global de la calidad del sueño a través de la evaluación de siete componentes hipotéticos.⁵³ El ICSP ha logrado amplia aceptación en el área clínica y de investigación y se ha traducido a varios idiomas. Desde 1997 se encuentra disponible una traducción al español.

El ICSP se compone de 19 preguntas auto evaluación y 5 preguntas evaluado por un compañero de cama o de cuarto (sólo los artículos auto evaluación se utilizan en la puntuación de la escala). La escala autoadministrada contiene 15 ítems de opción múltiple que preguntar sobre la frecuencia de trastornos del sueño y la calidad subjetiva del sueño y 4 de escritura en los puntos que indagan acerca la hora de acostarse, tiempo de despertador, la latencia del sueño y la duración del sueño. Las 5 preguntas cama socios son las calificaciones de opción múltiple de las alteraciones del sueño. Todos los artículos son breves y fáciles para la mayoría de los adolescentes y los adultos a comprender. Los elementos también se han adaptado para que puedan ser administrados por un médico o asistente de investigación.⁵⁴

El ICSP genera siete partituras que corresponden a los sectores mencionados anteriormente. Cada puntuación de componentes tiene un rango de de 0 (ninguna dificultad) a 3 (dificultad grave). Las calificaciones de los componentes se suman para producir una puntuación global (rango de 0 a 21). Una puntuación global del PSQI > 5 se considera ser indicativos de trastornos del sueño. puntajes de corte no están disponibles para las escalas de los componentes.⁵⁴

El ICSP fue validada en México por Genchi y cols. resultando ser un instrumento sencillo y accesible tanto en términos de llenado como de obtención de la puntuación, confiable para la medición de la calidad del sueño en nuestra población tanto en el campo clínico como en el de investigación. El coeficiente de consistencia interna de 0.78 y los coeficientes de correlación significativos entre los reactivos y la suma total muestran, además, que su versión en español posee una confiabilidad aceptable. Tanto en el reporte original como en uno posterior se obtuvieron coeficientes de confiabilidad ligeramente más elevados (0.83 y 0.80). Con las versiones en castellano se han obtenido coeficientes de 0.81 en población española y de 0.77 en población colombiana.⁵⁴

Escala Atenas de Insomnio

La Escala Atenas de Insomnio consta de 8 reactivos. Los primeros 4 abordan el dormir cuantitativamente el quinto reactivo la calidad del dormir y los últimos 3 el impacto diurno. El instrumento fue diseñado para evaluar el mes previo; sin embargo, ofrece la posibilidad de ajustar dicho periodo a las necesidades clínicas o de investigación. Ha demostrado tener una consistencia interna y una confiabilidad prueba-reprueba satisfactorias. La validación fue realizada en México por Nenclares y Genchi. La escala presentó un alto grado de homogeneidad interna y obtuvo una alfa de Cronbach de 0.90 para toda la muestra, de 0.77 para los sujetos control y de 0.88 y 0.93 para los pacientes psiquiátricos hospitalizados y ambulatorios respectivamente. Los coeficientes de correlación entre el valor de cada reactivo y la puntuación total en la escala fueron de moderados a altos. En el análisis factorial, los reactivos de la escala surgieron como un solo componente con un porcentaje de la varianza explicada de 59.2% y coeficiente de correlación entre los reactivos de 0.38 a 0.75.⁵⁵

Escala de Somnolencia de Epworth

La escala de somnolencia de Epworth (ESE) es un inventario diseñado para valorar el nivel de somnolencia diurna de un individuo, que evalúa subjetivamente la somnolencia excesiva diurna (SED), es muy útil en estudios clínicos y epidemiológicos. Esta escala fue validada con estudios polisomnográficos y prueba de latencias múltiples. En el presente estudio se eligió esta escala por la facilidad en su aplicación y porque evalúa la probabilidad de experimentar SED durante la realización de actividades de la vida diaria.

La ESE es un cuestionario que evalúa la propensión a quedarse dormido en 8 situaciones sedentarias diferentes. Se creó para ser diligenciada por autorespuesta, dando varias opciones para cada ítem, con puntuaciones posibles de 0 a 3 (0=nunca, 1=leve, 2=moderado y 3=severo). Al final se puntúa entre 0- 24, donde puntajes altos representan mayor grado de somnolencia. La ESE-Versión colombiana tiene una adecuada consistencia interna Alfa de Cronbach=0.85). Identifica sujetos con somnolencia severa, según la patología (K. Wallis Chi²=19,81, p=0.003). Discrimina los sujetos por severidad de apnea del sueño y anormalidad de la latencia de sueño (Chi²=5.391, p=0.1453) en forma clínicamente significativa y de la latencia de sueño con movimientos oculares rápidos (Chi²=9,015, p=0.0291).⁵⁶

Escala de Calgary para Depresión en la Esquizofrenia

Addington y colaboradores desarrollaron una escala para evaluar los síntomas depresivos en los pacientes esquizofrénicos. La escala se originó a partir de la escala de Depresión de Hamilton y del Examen del Estado Actual. Originalmente la escala comprendía 11 reactivos, de los cuales se eliminaron dos, por lo que la escala actualmente consta de 9 reactivos. El comportamiento de esta escala en su versión en el idioma inglés ha resultado muy satisfactoria, ya que puede identificar la presencia de síntomas depresivos asociados a esquizofrenia y diferenciarlos de los síntomas negativos y síntomas extrapiramidales.⁵⁷

En México se llevó a cabo su traducción y validación al estudiar a 103 pacientes del Hospital Fray Bernardino Álvarez y del Instituto Nacional de Psiquiatría con el diagnóstico de esquizofrenia de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-III-R. A cada uno de los pacientes se les aplicó la escala de Calgary, la Escala de Depresión de Beck y la Escala de Dimascio de síntomas extrapiramidales. A la mitad restante se les aplicó la Escala de Calgary en dos días diferentes en una misma semana por diferentes evaluadores.⁵⁷

Se observó una correlación significativa entre las puntuaciones totales de la Escala Calgary y la Escala de Depresión de Beck. Los resultados obtenidos indican que la Escala de Calgary para evaluar la depresión en la Esquizofrenia tiene una validez concurrente satisfactoria y su reproducibilidad también es muy aceptable, permitiendo el estudio de síntomas depresivos en esquizofrenia.⁵⁷

Actigrafía

Es un método no invasivo, cuantitativo, objetivo, que permite tener un registro del ritmo de reposo-actividad y de parámetros del sueño, tales como la eficiencia del sueño, latencia de sueño, tiempo actual de sueño, índice de fragmentación del sueño y episodios despierto (aportando datos cuantitativos no sustituidos por la impresión clínica)^{58,59}, avalado por los estándares prácticos de la Asociación Americana de los trastornos del sueño, además de que lo recomienda en caso de niños, en las demencias y en los pacientes psiquiátricos.⁵⁹ El tiempo ideal del estudio es de 7 días y puede extenderse habitualmente hasta 22 días; el tiempo mínimo del estudio es de 4 días, más el día considerado para la habituación dando un total de 5 días⁵⁹. Los pacientes fueron instruidos para llevar puesto el actímetro (Minimitter Inc) que mide la actividad motriz en el brazo no dominante, durante 5 días consecutivos previos al inicio del tratamiento. El actímetro será inicializado para registrar la actividad motriz con intervalos de 1 minuto, las 24 horas. Se le explicará al paciente en que consiste el procedimiento y se resolverán sus dudas. De acuerdo a la literatura⁶⁰ y a la experiencia del equipo de trabajo⁶¹, el uso del actígrafo es bien tolerado por el paciente esquizofrénico, realizándose estudios de incluso 28 días consecutivos sin eventualidades.

Cromatografía líquida de alta presión de fase reversa con detección electroquímica (HPLC-RF-EC).

El HPLC es una técnica utilizada para separar los componentes de una mezcla basándose en diferentes tipos de interacciones químicas entre las sustancias analizadas y la columna cromatográfica. La cuantificación de compuestos de HPLC es el proceso para determinar una concentración desconocida de un compuesto en una solución conocida. Esto implica inyectar una serie de concentraciones conocidas de la solución compuesta estándar sobre el HPLC para la detección. La cromatografía de estas concentraciones conocidas dará una serie de picos que se correlacionen con la concentración del compuesto inyectado. En nuestro estudio las muestras séricas fueron colectadas un sistema de HPLC-RF- (Antec Leyden) equipado con un detector electroquímico (Intro, Waters Co.) y una bomba isocrática (510, Waters Co.). , se utilizó una columna NOVA-PAK C18 tamaño de partícula 4µm; 3.9 x 150mm de I.D de acero inoxidable. protegida con una guardacolumna Waters empacada con inserto Nova-pak C18. Se cuantificará integrando el área bajo la curva correspondiente al tiempo de retención del analito y calculando su concentración tomando como referencia curvas estándar.

Recolección de muestra: Las muestras de sangre fueron tomadas en ayuno de 12 horas, de 7 a 8 am, tanto a pacientes como a controles, en tubos en tubos de polipropileno que contenían 250 µl de K₃ EDTA al 10% como anticoagulante. Para el análisis de 5-HT y TRP en sangre total del tubo de sangre se tomaron dos alícuotas de 250 µl y se depositaron en microtubos de plástico de 1.5 ml. En el caso de Glutamato y GABA el tubo fue mezclado por inversión suavemente y centrifugado a 2500 rpm para obtener el plasma, se congelaron dos alícuotas a -70o C hasta su análisis.

Determinación de serotonina y triptófano.

La preparación de las muestras se realizó de acuerdo con el método descrito por Anderson (1987), brevemente, se mezclan durante 10 segundos 250 µl de sangre y 50 µl de ácido ascórbico con 50 µl de una solución 3.4 M de HClO₄. La mezcla se deja reposar durante 10 min., a 0-4°C y se centrifuga por 5 min., a 10 000 rpm. El sobrenadante se filtra a través de un filtro de 0.45 µm y se inyectan 50 µl de la muestra desproteínizada en el cromatógrafo para su medición.

Sistema cromatográfico

La serotonina y el triptófano se determinaron por cromatografía de líquidos de alta presión, usando una columna Novapak C18 (3.9 x 150mm). La fase móvil consistió de buffer/acetonitrilo (95:5 v/v), (la constitución del buffer fue: 12.6 mM ácido cítrico; 11.60 mM (NH₄)₂HPO₄, 2,54 mM octylsulphonato de sodio, 1.11 mM EDTA, sal disódica y 3.32 mM de fosfato de dibutil amina). El pH fue ajustado a 3.17 con NaOH (2N) después de la adición del acetonitrilo. Se usó un detector de fluorescencia Jasco X-LC3120FX. La longitud de onda de excitación (λ) fue de 278 nm y de emisión de 335nm. El análisis se realizó de forma isocrática a 1.00 ml/min. El eluyente se filtró a través de un filtro de 0.22 µm. Se usó un programa de ganancia de 0-6 min con una ganancia X 10, y otro de 6-13

min con una ganancia X 100. El tiempo de retención fue de 5 minutos para el TRP y de 7.84 minutos para la 5-HT. El coeficiente de variación intraensayo del método fue de 1.77% para TRP (n = 20, 8.55 µg/ml) y 5.30% para 5-HT (n = 20, 40.65 ng/ml). El coeficiente de variación interensayo fue de 3.08 % para TRP (n = 5, 8.98 µg/ml) y 5.24 % para 5-HT (n = 4, 43.75 ng/ml).

Determinación de Ácido Glutámico y Acido γ-amino butírico (GABA).

Las muestras fueron desproteinizadas con metanol en una proporción (1:1), la mezcla se centrifugó y el sobrenadante se filtró a través de un filtro 0.45 µm de éste se tomaron 20 mcl. y se mezclaron con 40 mcl de OPA (o-ftalaldehido) en un tubo eppendorf a temperatura ambiente y agitado en vortex. Después de 2 minutos se inyectaron 5 mcl. al cromatógrafo.

Sistema Cromatográfico.

El compuesto formado con el OPA y ácido glutámico y GABA fueron eluidos de la columna con un programa de gradiente de elución llevado a cabo en 53 min,y cuantificados por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución con un sistema de gradiente en el que se utilizaron una solución amortiguadora de acetatos de sodio pH 6.2 y MeOH al 100% estos fueron mezclados mediante un programa de gradiente para resolver los aminoácidos a un flujo de 1.5 ml/min, ambos fueron desgasificados y filtrados a través de una membrana porosa de 0.22 µm.

La detección se realizó a una longitud de onda de excitación de 360nm y de emisión de 450nm también se utilizó un programa de sensibilidad de X100 de los 0 hasta los 16 min para ácido glutámico y una ganancia de X1000 de los 16 min hasta los 53 min para GABA.

Determinación de dopamina

La cuantificación de dopamina fue realizada por HPLC utilizando un detector electroquímico previa extracción del neurotransmisor con alúmina, para lo cual fue necesario llevar a cabo la activación de la alúmina como lo menciona la referencia 1, una vez activada la alúmina se realizó la extracción y se inyectaron 20 microlitros al HPLC.

El sistema cromatográfico fue integrado por una columna C18 Resolve de 3.9 x 150 mm como fase estacionaria, la fase móvil estuvo constituida por acetato de sodio, ácido cítrico, ácido 1-octanosulfónico, EDTA, cloruro de potasio, las concentraciones son mencionadas en el artículo WEICKER (chechar referencia), además de adicionarse un modificador de la fase móvil PIC D4.

El equipo HPLC se integró por tres módulos, una bomba marca Jasco Modelo PU-2085 Plus, un automuestreador Jasco modelo AS-2057 Plus, un detector electroquímico marca Antec Leyden modelo DECADE II, a una corriente de 0.6 V.

El método analítico fue validado usando una n=7 donde se obtuvo un coeficiente de variación intraensayo del 2.82-5.17 % y un coeficiente de variación interensayo de 4.09 %. Los tiempos de retención para la dopamina y para la metildopamina (estándar interno) fueron de 7.85 y 9.12 ± 0.2).

G.- Análisis de resultados

Las diferencias entre los dos grupos (pacientes con esquizofrenia con y sin trastornos del sueño) fueron evaluadas utilizando la prueba T de Student y la U de Mann Whitney; y el análisis de varianza (ANOVA) para variables cuantitativas. También se realizaron correlaciones de Spearman entre variables cuantitativas.

En el experimento de microdiálisis, la cuantificación de los contenidos de DA y serotonina se llevó a cabo utilizando un ANOVA .

En todos los casos, el valor de $P < 0.05$ fue aceptado para determinar la significación estadística de las diferencias.

H.- Consideraciones éticas

La investigación clínica estuvo sujeta a los principios generales estipulados en declaración de Helsinki. Se solicitó a los participantes y testigos la firma del consentimiento informado, previa explicación del estudio por el médico responsable. La información obtenida en el estudio se utilizó con fines científicos, respetando la confidencialidad de los sujetos participantes. La obtención de las muestras sanguíneas conllevó un riesgo mínimo. Se anexa carta de consentimiento informado.

I.- Recursos humanos y materiales.

I.1. Recursos humanos.

Médico residente, asesor teórico y asesor metodológico. 2 Asesores externos.

I.2 .-Materiales

I.2 Recursos materiales.

Bibliografía recopilada, hojas de recolección de datos, papelería computadora, impresora, paquete para análisis estadístico.

Agentes químicos: serotonina 5:HT, OSA, metanol HPLC, Na₂EDTA, NaH₂PO₄, y Na₂S₂O₅.

Los recursos económicos se obtuvieron del área de servicios clínicos. No se presentó conflicto de intereses.

Resultados

Características sociodemográficas

Se reclutaron 6 pacientes con esquizofrenia paranoide y 6 sujetos sanos con rango de edad entre 18 y 42 años. La mayoría de la muestra fue sexo masculino (83%, n=5) comparado con mujeres (16.6%, n=1), sin diferencias significativas entre las edades del grupo control 28.83 ± 2.27 años (N=6) y los grupos con esquizofrenia 32.17 ± 3.14 años (N=6). En la escolaridad, con diferencia significativa $p < 0.0048$, entre el grupo control (20.50 ± 1.147 N=6) y los grupos con esquizofrenia (12.40 ± 1.965 N=6).

Tabla 1.- Características sociodemográficas de los pacientes con esquizofrenia paranoide y sujetos sanos

	N=	Sexo		edad	Escolaridad	Edo Civil. 0=Soltero 1=Casado
		Masculino	Femenino			
Esquizofrenia paranoide	6	5	1	32 ± 3	12 ± 1	0=100%
Sujetos sanos	6	3	2	28 ± 2	20 ± 1	1=50%

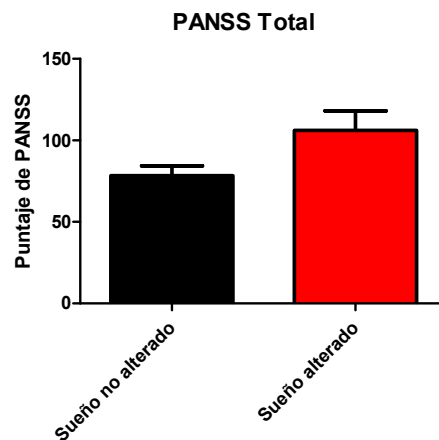
Tabla 2.- Características Clínicas de los pacientes con esquizofrenia paranoide.

	Rango mínimo	Rango máximo	Medias	Desviación estandar
Edad de inicio (años)	19	30	26	5.52
Tiempo de primer episodio (meses)	5	24	13	10.05
Tiempo de evolución (años)	3	16	7.8	5.84
Edad de diagnóstico (años)	22	40	32	6.63
Duración de la psicosis no tratada (semanas)	4	192	88	82.87
Episodios psicóticos	1	5	2.4	1.51

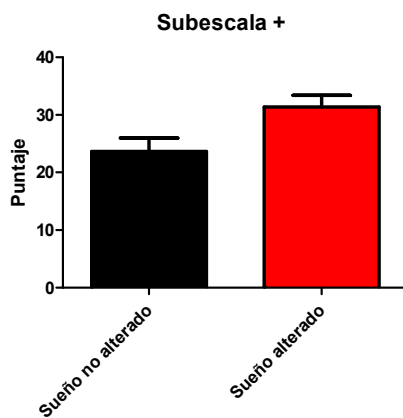
No se encontraron diferencias significativas que relacionen el tiempo de evolución, edad de inicio, duración de la psicosis no tratada, ni el número de episodios psicóticos con las escalas de sueño o PANSS.

Pacientes con alteraciones del sueño vs sin alteraciones del sueño vs sujetos sanos. PANSS.

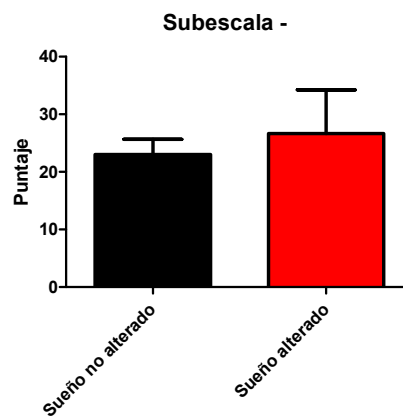
Se confirmó el diagnóstico de esquizofrenia paranoide mediante la entrevista estructurada basada en los criterios del DSMIV (SCID I) y se evaluó la severidad clínica de los pacientes mediante la escala de PANSS. El rango del puntaje del PANSS en los pacientes fue de 60 a 120 puntos, considerando que la gravedad de la psicopatología es leve a moderada y fueron excluidos los pacientes graves. Se encontró una diferencia significativa en el PANSS de $p < 0.0234$, entre los pacientes con esquizofrenia paranoide con alteraciones del sueño vs sin alteraciones del sueño, con intervalo de confianza de -49.19 a -6.144 y $R^2 = 0.7610$, (véase gráfica 1). Con diferencia significativa en la subescala positiva $p < 0.0129$ (véase gráfica 2); en la subescala negativa no hubo resultados significativos $p < 0.4728$ (véase gráfica 3).



Gráfica 1. Puntaje de PANSS en pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño.



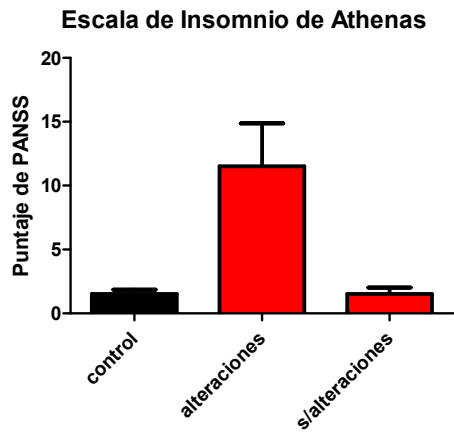
Gráfica 2. Subescala positiva del PANSS en pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño.



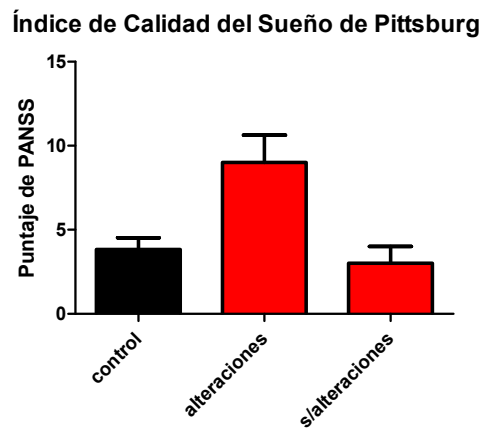
Gráfica 3.-Subescala negativa del PANSS en pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño

Pacientes con alteraciones del sueño vs sin alteraciones del sueño vs sujetos sanos. Escalas de sueño.

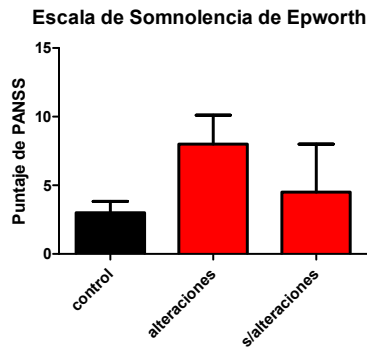
Se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con esquizofrenia paranoide con alteraciones del sueño vs sin alteraciones del sueño, en la escala de Escala de Insomnio de Atenas con $p < 0.0084$ y en el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburg con $p < 0.0099$, no así en la Escala de Somnolencia de Epworth con $p < 0.1482$, (Véase gráfica 4 y 5). También se encontraron diferencias significativas con $p < 0.05$ entre los controles y los pacientes en la Escala de Insomnio de Atenas y en el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburg. No se encontraron diferencias significativas en la escala de somnolencia de Epworth ni entre controles vs pacientes sin alteraciones del sueño (Véase gráfica 6). Se encontró correlación entre la subescala positiva del PANSS ($p < 0.0167$) y la Escala de Insomnio de Atenas (Véase gráfica 7).



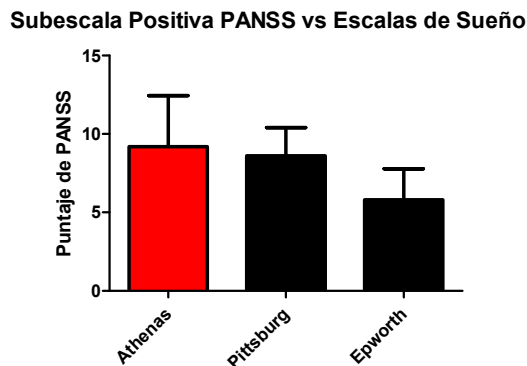
Gráfica 4. Escala de Insomnio de Atenas en pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño.



Gráfica 5.- Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg en pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño



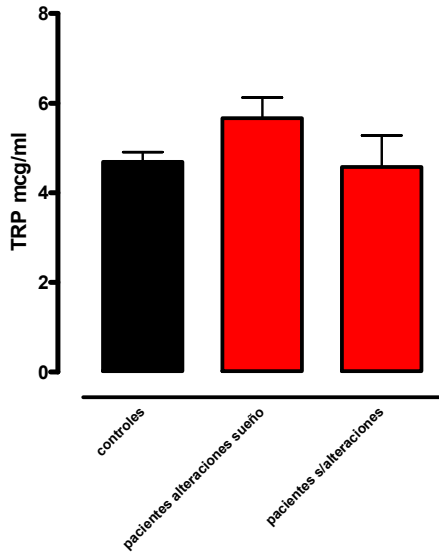
Gráfica 6.-Escala de Somnolencia de Epworth en pacientes con Esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño.



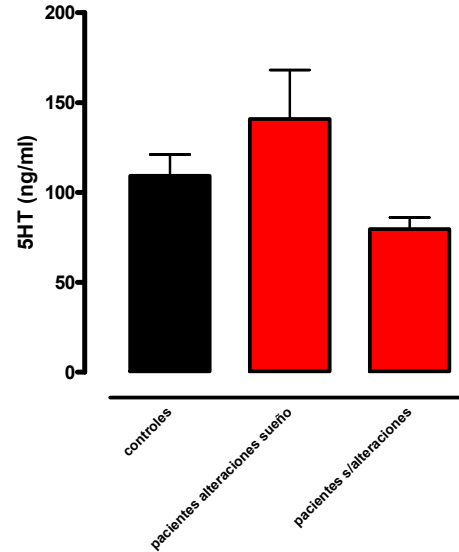
Gráfica 7.- Subescala positiva de PANSS correlaciona con Escala de Insomnio de Atenas

Pacientes con alteraciones del sueño vs sin alteraciones del sueño vs sujetos sanos. Neurotransmisores

Se encontró un aumento de los niveles de serotonina, en el grupo de esquizofrenia paranoide con alteraciones del sueño, comparados con los que no presentan alteraciones del sueño y los sujetos sanos ($p < 0.1821$) (Véase gráfica 8). Así también se encontró un aumento de los niveles de triptófano el cual no fue significativo ($p < 0.1511$) (Véase gráfica 9).

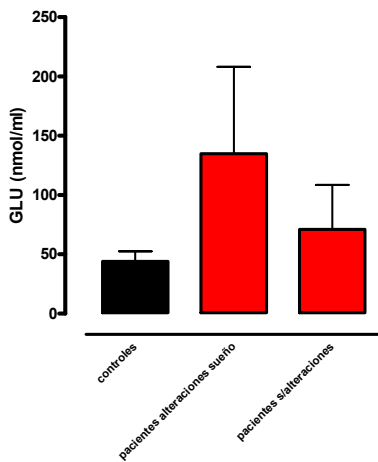


Gráfica 8.- Niveles séricos de Triptófano en pacientes con Esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño.

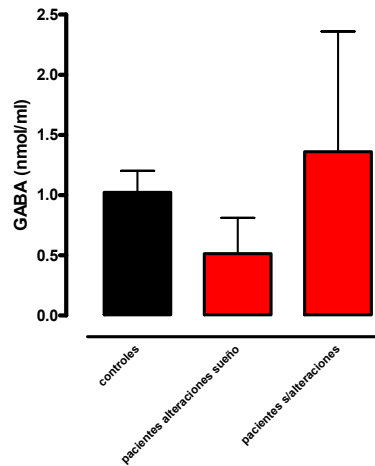


Gráfica 9. Niveles séricos de serotonina en pacientes con Esquizofrenia Paranoide con y sin alteraciones del sueño.

No se encontraron diferencias significativas en el GABA con $p < 0.3875$ y glutamato con $p < 0.2320$, (Véase gráfica 10 y 11).



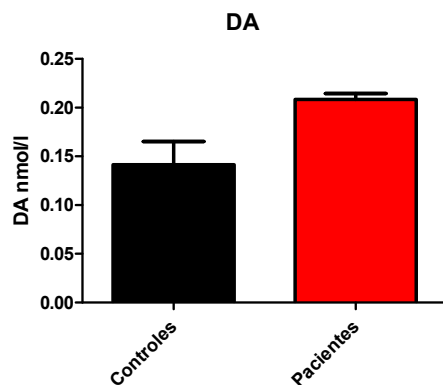
Gráfica 10.- Niveles de glutamato plasmático en pacientes con Esquizofrenia Paranoide con y sin alteraciones del sueño



Gráfica 11.-Niveles de GABA en pacientes con Esquizofrenia Paranoide con y sin alteraciones del sueño.

En relación a la dopamina se encontró una diferencia significativa ($p < 0.0241$) en el aumento de los niveles de dopamina, en el grupo de esquizofrenia paranoide comparados con sujetos sanos (Véase

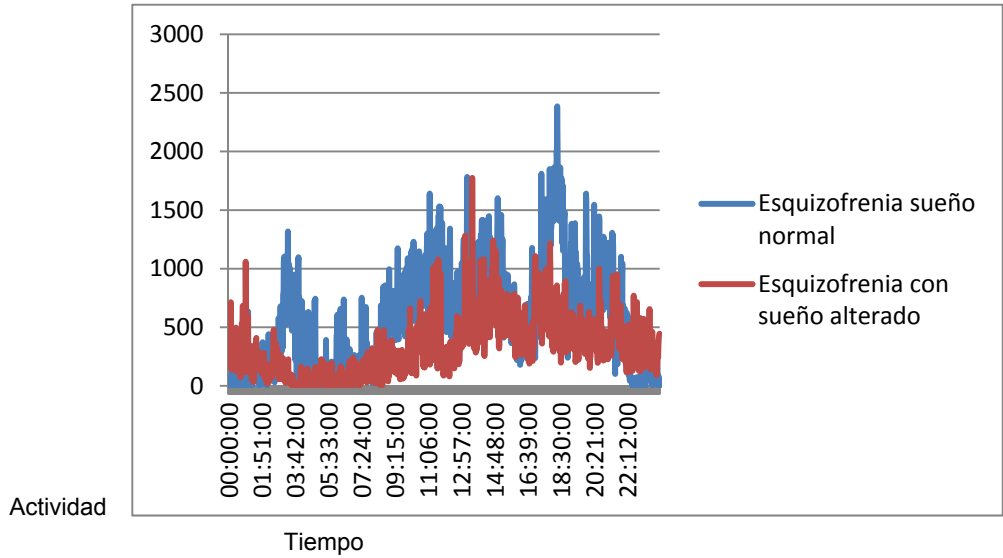
gráfica 12). No se encontró diferencia significativa entre subgrupos de esquizofrenia probablemente por el tamaño de la muestra.



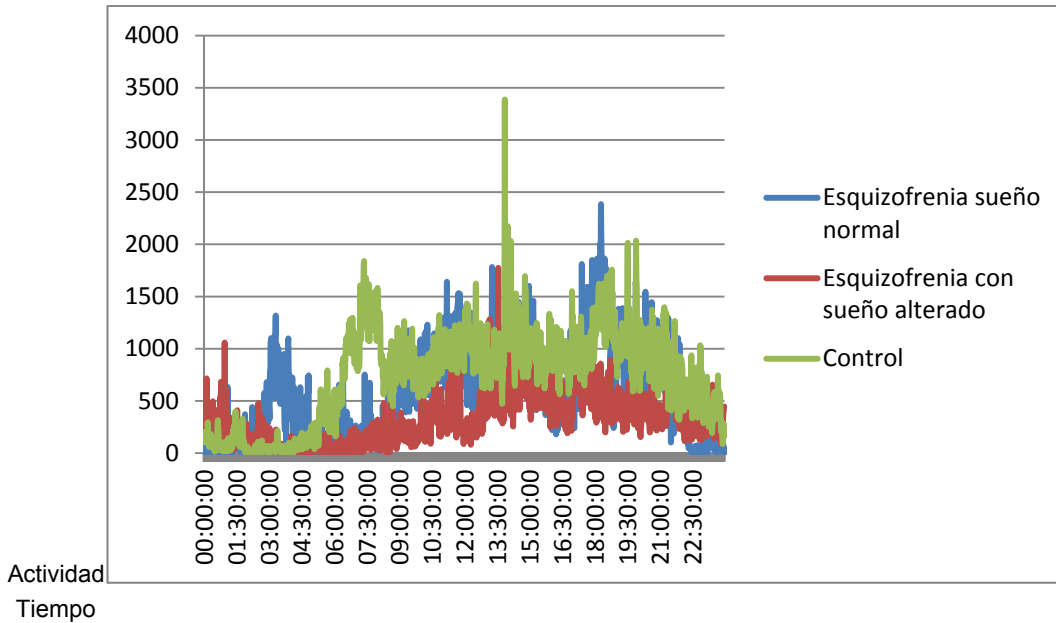
Gráfica 12.- Niveles plasmáticos de Dopamina en pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño

Pacientes con alteraciones del sueño vs sin alteraciones del sueño vs sujetos sanos. Actigrafía.

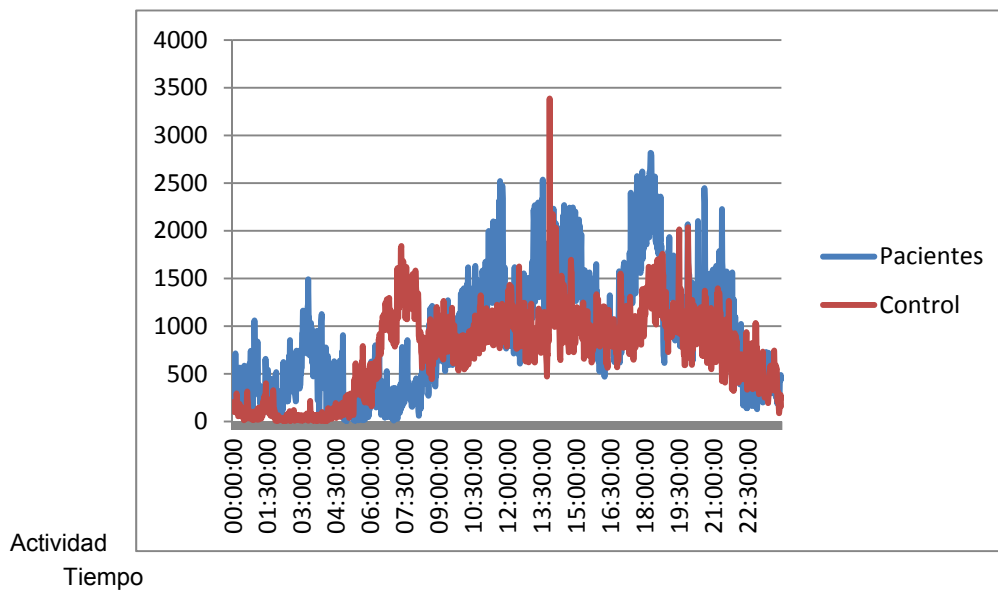
Respecto a la medición de actividad y reposo medidos por actigrafía, se encontraron diferencias significativas con una $p < 0.0001$, entre los pacientes con esquizofrenia paranoide con alteraciones del sueño comparados con los pacientes que no presentan alteraciones del sueño y sujetos sanos (Véase gráfica 13, 14 y 15).



Gráfica 13.- Actividad y reposo de los pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño.

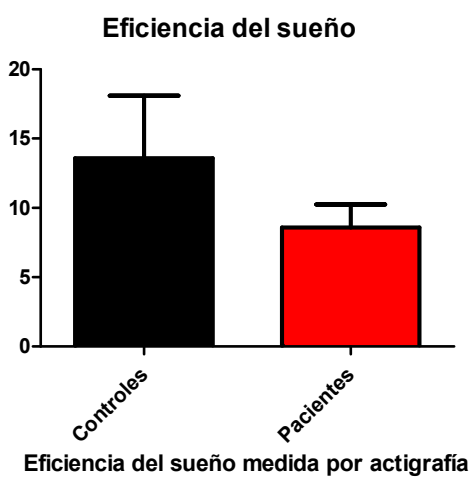


Gráfica 14.- Actividad y reposo de los pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño vs sujetos sanos.

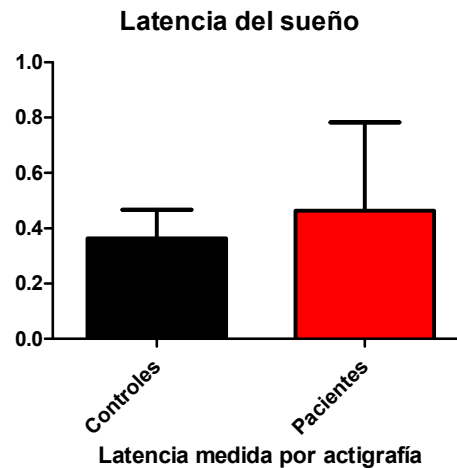


Gráfica 15.- Actividad y reposo de la pacientes con esquizofrenia paranoide vs sujetos sanos.

En la medición por actigrafía los parámetros del sueño no demostraron estadística significativa. Solo en el caso de la latencia del sueño se observó una tendencia ($p < 0.3231$) a aumentar la duración entre los controles y los pacientes con esquizofrenia paranoide, que de aumentar la muestra podría ser significativa (Véase gráfica 16 y 17).



Gráfica 16.- Eficiencia del sueño medida por actigrafía en pacientes con y sin alteraciones del sueño.



Gráfica 17.- Latencia del sueño por actigrafía en pacientes con y sin alteraciones del sueño.

Discusión.

Nosotros evaluamos a pacientes con esquizofrenia paranoide sin tratamiento, sus parámetros del sueño y concentraciones plasmáticas de aminoácidos y neurotransmisores.

El promedio de edad en los pacientes esquizofrénicos fue ligeramente más alto que el los sujetos control sin llegar a ser significativo. Sin embargo, en el rango de edad establecido entre 18 a 42 años no existen cambios significativos reportados en relación al sueño ni en la disponibilidad de los neuroquímicos en sangre. Se encontró una diferencia significativa en la escolaridad, que es de esperarse considerando la naturaleza del padecimiento. No se encontraron diferencias significativas en relación al tiempo de evolución, quizás por el tamaño de la muestra. Se ha sugerido que deben considerarse otras variables como lípidos y las hormonas tiroideas, los cuales en nuestro estudio se encontraron en parámetros normales.⁶²

El principal hallazgo es que la dopamina estaba incrementada en pacientes con esquizofrenia paranoide libres de tratamiento comparados con sujetos sanos. Estos resultados son consistentes con la hipótesis de que la hiperactividad dopaminérgica a nivel central en la esquizofrenia, podría ser causada por la alterada disponibilidad de sus precursores. Los niveles plasmáticos de dopamina se encontraron más altos en comparación con sujetos sanos, lo cual ha sido evaluado previamente en humanos y ratas y relacionándolos con la actividad dopaminérgica central^{63,64}. El hallazgo podría ser reflejo de la severidad del padecimiento⁶⁵.

En la esquizofrenia la relación precisa entre los niveles circulantes de dopamina y su disponibilidad en el Sistema Nervioso Central no ha sido establecida. Se ha propuesto que la posible relación entre estos 2 componentes de la dopamina, podría deberse a una predisposición genéticamente determinada incrementando principalmente la síntesis o disminución en la degradación de la dopamina lo cual afectaría ambas vías, la central y la periférica. Sin embargo, es altamente especulativo.⁶⁶

También hay evidencia de la importancia de la serotonina como neurotransmisor en la etiología de la esquizofrenia⁶⁷, por lo cual es interesante estudiar la potencial disponibilidad del triptófano para la síntesis de dicho neurotransmisor y de la melatonina. En nuestro estudio, se encontró un incremento de triptófano (aunque no alcanzó significancia estadística) así como de serotonina en los pacientes esquizofrénicos comparados con sujetos sanos. Previos estudios han mostrado fluctuaciones individuales que podrían estar relacionadas a la severidad de la psicopatología del paciente⁶⁸. Un aumento de serotonina ha sido asociado a alucinaciones auditivas, desorganización y a alteraciones del sueño. El presente estudio no incluyó pacientes con trastorno depresivo mayor ni ideación suicida.

No se encontraron diferencias significativas entre el glutamato y GABA de los pacientes esquizofrénicos comparados con sujetos sanos, aunque se encontró una tendencia a aumentar el glutamato y disminuir el GABA. El resultado es importante debido a que es muy escasa la información que se tiene al respecto de dichos neurotransmisores en las alteraciones del sueño asociadas a la esquizofrenia.

Encontramos diferencia significativa entre la severidad de la psicopatología y la presencia o no de alteraciones del sueño. Los pacientes con mayor puntaje en el PANSS y predominancia de síntomas positivos presentaron en mayor medida alteraciones del sueño comparados con los esquizofrénicos con una psicopatología de menor severidad, medidos con la Escala de Insomnio de Atenas y Pittsburg. Se ha demostrado cambios entre el sueño y el reporte de severidad de los síntomas psicóticos, apoyando los hallazgos que actualmente encontramos⁶⁹.

Los resultados en la actigrafía demuestran que hay alteraciones de los patrones actividad circadiana en los pacientes esquizofrénicos con predominancia de síntomas positivos. Esto resultados apoyan previos hallazgos en los que esta alterado la actividad circadiana en los esquizofrénicos comparados con los sujetos sanos⁷⁰ (Martin et al., 2005). Un importante aspecto en la actigrafía fue la latencia del sueño, y en ambos grupos de pacientes con esquizofrenia se obtuvo una tendencia a alargarse, confirmada con las escalas del sueño, Atenas y Pittsburg comparados con sujetos sanos. La actigrafía ha sido usada en la esquizofrenia para estudiar el sueño y los ritmos circadianos^{70,71}, sin embargo, lo estudios han sido limitados, probablemente por razones de factibilidad metodológica⁷².

No se encontró diferencia significativa entre los parámetros de sueño de la actigrafía y el PANSS probablemente por el tamaño reducido de la muestra. Sin embargo, se encontraron diferencias significativas en el patrón de actividad-reposo encontrándose discretamente invertido, en los pacientes esquizofrénicos, es decir se encontraban con mayor actividad motora hasta aproximadamente entre 00:00 hr a 3 am y menor actividad motora entre 6 y 9 am comparados con los controles.

Además se encontró en general menor actividad motora en los pacientes esquizofrénicos que en los sujetos controles. La reducción de la actividad podría ser parcialmente explicada por una crónica disregulación dopaminérgica, como parte de un trastorno del neurodesarrollo⁷³ donde un crónico incremento en la sobreactividad dopaminérgica podría generar una regulación a la baja de los receptores D2 en el frontal y estriado decrementando la actividad motora. Un decremento en la reactividad y alteración para iniciar por sí mismo una acción ha sido ligado al desbalance dopaminérgico de las funciones prefrontales⁷⁴. Otra posibilidad es que los pacientes con esquizofrenia que se obtuvieron era solteros 100% y el 50% desempleados, y que sus horarios de actividad varíen por esta situación ambiental más que por naturaleza del padecimiento, o bien que el impacto del padecimiento secundariamente determine un estilo de vida diferente.

Conclusiones

La severidad de la psicopatología en la esquizofrenia, evaluada mediante el puntaje de PANSS, podría estar relacionada con la presencia de alteraciones del sueño, medidas mediante clinimetría y actigrafía. Los pacientes con esquizofrenia paranoide con alteraciones del sueño, presentan un incremento significativo de los niveles de dopamina, y una tendencia de niveles séricos incrementados de serotonina, comparados con pacientes con esquizofrenia sin alteraciones del sueño. No se encontró diferencia estadística significativa en los niveles de GABA y Glu. En la actigrafía se encontró significancia estadística en la actividad y reposo de los pacientes vs controles; en los parámetros del sueño no se encontraron diferencias.

Aunque es un estudio con algunas limitaciones metodológicas, es uno de los primeros estudios en pacientes con esquizofrenia paranoide y sujetos sanos, que además de investigar el triptófano, la dopamina y serotonina también se involucran el GABA y el Glutamato y su relación con las alteraciones del sueño.

Referencias bibliográficas.

- 1.-Schwartz J, Neurophysiology of sleep and wakefulness:Basic science and clinical implications.Current Neuropharmacology 2008, 6, 367-378
- 2.- Lauer, C.J., Schreiber. Sleep in schizophrenia: a polysomnographic study on drug-naive patients. Neuropharmacology 1997, 16, 51-60
- 3.- Ganguli, R., Kupfer, 1987. Electroencephalographic sleep in young, never-medicated schizophrenics. Arch. Gen. Psychiatry 44, 36–44.
- 4.- Sadock B, Virginia A. Schizophrenia and other psychotic disorders. Comprehensive Textbook of Psychiatry. 8va Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005, 1329-1345.
- 5.- Carlsson A, Waters N, Neurotransmitter interaction in schizophrenia, Biol Psychiatry 1999, 46:1388-1395.
- 6.- Fernstrom, F.K., and Wurtman, R.J. Brain serotonin content: Physiological regulation by plasma neutral amino acids. Science, 178:414-416, 1972.
- 7.-Serum Aminoacids, Central Monoamines and Hormones in Drug Naive, Drug Free and Neuroleptic-Treated Schizophrenic patients and Healthy subjects *Psychiatry Research*, 34243-257
- 8.- Circadian Rhythm of Tryptophan, Serotonin, Melatonin, and Pituitary Hormones in schizophrenia Biol Psychiatry 1994,35:151-163
- 9.- Benson KL, Evidence for the role of serotonin in the regulation of slow wave sleep in schizophrenia.Sleep 1991;14;133-139
- 10.- Thaker GK, Sleep poligraphy in schizophrenia: methological issues. Biol Psychiatry 1990;28;240-246
- 11.- Riemann D, Cholinergic REM induction test: Muscarinic supersensitivity underlies polisomnographic findings in both depression and schizophrenia J. Psychiatr Res 1994;28;195-210
- 12.- Monti, JM 2004, Effects of the 5-HT1A receptor ligands flesinoxan and WAY 100635 given systemically or microinjected into the laterodorsal tegmental nucleus on REM sleep in the rat: Behavioral Brain Res. 151:159-166
- 13.- Monti J, Jantos H, The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking. Progress in Brain Research, 2008,172:625-645.
- 14.- Zarcone, Benson KL, Abnormal rapid eye movement latencies in schizophrenia Arch Gen Psychiatry 1987,44:45-48.
- 15.- Benca, R.M., Obermeyer, W.H., Thisted, R.A., Gillin, J.C., 1992. Sleep and psychiatric disorders: a meta-analysis. Arch Gen. Psychiatry 49, 651–668.
- 16.- Van Kammen DP, Peters J, van Kammen WB, et al (1989): CSF norepinephrine in schizophrenia is elevated prior to relapse after haloperidol withdrawal. *Biol Psychiatry* 26:176-188.
- 17.- Cohrs, S., 2008. Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. CNS Drugs 22, 939–962.

- 18.- Flavie Waters, Katharina Wulff, Daily variations in sleep–wake patterns and severity of psychopathology: A pilot study in community-dwelling individuals with chronic schizophrenia *Psychiatry Research*, 2011, 187, 304–306.
- 19.- Sonia Ancoli-Israel, Actigraphic estimates of circadian rhythms and sleep/wake in older schizophrenia patients, *Schizophrenia Research*, 2001, 47, 77–86
- 20.- Sadock B, Virginia A. Schizophrenia and other psychotic disorders. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8va Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2005, p. 1329-1345
- 21.- Medina-Mora M, Borges G, Lara C, Benjet C, Blanco J, Fleiz C, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y uso de servicios: Resultados de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en México. *Salud Mental* 2003; 26:16.
- 22.- Torrey EF, Miller J, Seasonality of births in schizophrenia and bipolar disorder: a review of the literature. *Schizophr Res* 1997, 28:1-38.
- 23.- Tochigi M, Okazaki Y, What causes the seasonality of birth in schizophrenia? *Neurosci Res* 1988 1:73-77.
- 24.- Marcelis M, Navarro-Mateu F, Urbanization and psychosis:a study of 1942-1978 birth cohorts in the Netherlands. *Psychol Med*, 1998, 28:871-879.
- 25.- Cannon M, Jones PB, Obstetrics complications and schizophrenia:historical and metanalytic review. *Am J Psychiatry*, 1999, 56:162-168.
- 26.- Tsuang MT, Stone WS, Faraone SV. Understanding predisposition to schizophrenia: toward intervention and prevention. *Can J. Psychiatry*. 2002;47(6):518-26
- 27.- Ming T, Tsuang, Genes, environment and schizophrenia.*The British Journal of Psychiatry*, 2001, 178: 18-24.
- 28.- Carlsson A, Waters N, Neurotransmitter interaction in schizophrenia, *Biol Psychiatry* 1999, 46:1388-1395.
- 29.- Horrobin DF The membrane phospholipid hyphotesis as a biochemical basis for the neurodevelopmental concept of schizophrenia. *Schizophr Res* 1998, 30:193-208.
- 30.- Horrobin DF, Schizophrenia as a membrane lipid disorder, which is expressed throught the body. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 1996 55:3-8
- 31.- Dragos M, Tudor U.The vascular factor in schizophrenia and neurobiological and cardiac vulnerability.*Romanian Journal of Psychopharmacology*. 2009, 1:1-10
- 32.- Fontecilla H , Do atypical antipsychotic drugs reduce the risk of ischemic heart disease and mortality? Possible role of 5-HT2A receptor blockade. *Schizophr Res* 2010; 119: 160-3.
- 33.- Daniela P. Neurobiology of migraine. *Nature Reviews Neuroscience* 2003, 4:386–398.

- 34.- Feuerstein TJ Presynaptic receptors for dopamine, histamine, and serotonin. *Handb Exp Pharmacol*, 2008, 184: 289-338
- 35.- Manual Diagnostico y Estadístico de los Trastornos Mentales, DSMIV-TR .Elsevier. 2000, 13: 279-293
- 36.- Grahame-Smith Studies in vivo on the relationship between brain tryptophan, brain 5-HT synthesis and hiperactivity in rats treated with a monoamine oxidase inhibitor and 1-tryptophan.*J.Neurochem*,1971, 18,1053
- 37.- Benes, F.M.. «Carlsson and the discovery of dopamine». *Trends in Pharmacological Sciences* 2001, 22 ,1, 46-47.
- 38.- Segovia G, Porrás A. Del Arco A. Mora F. Glutamatergic neurotransmission in aging: a critical Perspective. *Mechanisms of ageing and development*. 2001, 122: 1-29.
- 39.- A. Schousboe, H. S. Waagepetersen . A. Lajtha. ed. *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology Neurotransmitter Systems*. Springer US. 2008, 214-221
- 40.- Carskadon, M.A. and Dement, W.C. Normal human sleep: An overview. In *Principles and Practice of Sleep Medicine*, M.H. Kryger, T. Roth, Philadelphia, 1989,3-13.
- 41.- Jonathan Schwartz, Thomas Roth , *Neurophysiology of sleep and wakefulness: Basic Science and Clinical Implications*. *Current Neuropharmacology*, 2008, 6, 367-378
- 42.- España, Scammell, *Sleep Neurobiology for the Clinician*, *Sleep* 2004; 27, 4,811-815
- 43.- Tandon R, Shipley JE, *Electroencephalographic sleep abnormalities in schizophrenia*. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:185-194.
- 44.- Riemann D, *Cholinergic REM induction test: Muscarinic supersensitivity underlies polysomnographic findings in both depression and schizophrenia* *J. Psychiatr Res* 1994;28;195-210
- 45.- Monti J, Jantos H, *The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking*. *Progress in Brain Research*, 172:625-645.
- 46.- Agnes L, Umberto S, *The central serotonin_{2B} receptor: a new pharmacological target to modulate the mesoacumbes dopaminergic pathway activity*. *Journal of neurochemistry*, 2010, 114:1323-1332.
- 47.- Gervais J, Rouillard C, *Dorsal Raphe Stimulation Differentially Modulates Dopaminergic Neurons in the Ventral Tegmental Area and Substantia Nigra*. *Synapse*, 2000, 35: 281-291.
- 48.- Claude Gottesmann, *Brain inhibitory mechanisms involved in basic and higher integrated sleep processes*, *Brain Research Reviews* 45 (2004) 230– 249
- 49.- Claude Gottesmann , *The dreaming sleep stage: a new neurobiological model of schizophrenia?*, *Neuroscience* , 2006, 140, 1105–1115
- 50.- Feinstein A, *Clinical Epidemiology, A Classification of Medical Research*, Saunders Company. 1996, 2:12-24.

- 51.- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizoph Bull* 1987; 13(2): 261-76.
- 52.- First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M. y Williams, J. B. W. *Guía del usuario para la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV. Versión clínica. SCID-I. 1999.* Masson.pp 0-150
- 53.- Daniel J. Charles F.The Pittsburg Sleep Quality Index: A new instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Research*, 28, 193-213
- 54.- Jiménez-Genchi, Monteverde-Maldonado, Confiabilidad y análisis factorial de la versión en español del índice de calidad de sueño de Pittsburgh en pacientes psiquiátricos.
- 55.- Nenclares A., Genchi J. Estudio de validación de la traducción al español de la escala athenas de insomnio. *Salud mental*, 2005, 28:05,34-39
- 56.- Murray W. A new method for measuring Daytime Sleepiness: The Epworth sleepiness Scale. 1991, *Sleep* 14 (6):540-545.
- 57.- Ortega-Soto H, Validez y reproducibilidad de una escala para evaluar la depresión en pacientes esquizofrénicos. *Salud Mental* 1994; 17, 3:7-12
- 58.-Martin H, Actigraphy and Motion Analysis: New Tools for Psychiatry. *Harvard Rev Psychiatry* 1995;318-35
- 59.-Sack R, Carskadon, Circadian Rhythm Sleep Disorders, *Sleep* 2007;30(11):1460-1483.
- 60.- Flavie Waters, Craig Sinclair, Daily variations in sleep-wake patterns and severity of psychopathology: A pilot study in community-dwelling individuals with chronic schizophrenia. *Psychiatry Research* 187 (2011), 304-306
- 61.-Apiquian, Fresán, Jairo Muñoz-Delgado, Kapur Variations of rest – activity rhythm and sleep – wake in schizophrenic patients versus healthy subjects: An actigraphic comparative study, *Biological Rhythm Research*, 2007,00,1-10
- 62.-Gambert, S.R., and Tsitouras, Effect of age on thyroid hormone physiology and function. *Geriatric Bioscience*, 1985; 33:360-365.
- 63.- Rao, M.L.; Gross, G.; and Huber G. Altered interrelationship of dopamine, prolactin, thyrotropin and thyroid hormone in schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatric and Neurological Sciences*, 234:8- 12, 1984.
- 64.- Bowers, M.B., and Swigar, M.E. Acute psychosis and plasma catecholamine metabolites. *Archives of General Psychiatry*, 44:190-196, 1987.
- 65.- Davidson, M., and Davis, K.L. A comparison of plasma homovanillic acid concentrations in schizophrenic patients and normal controls. *Archives of General Psychiatry*, 1988, 45:561-563.
- 66.- Marie Luke Rao, Gisela Gross, Hyperdopaminergia in Schizophreniform Psychosis:A Chronobiological Study, *Psychiatry Research*, 47:187-203
- 67.- Bleich, A.; Brown, S.L.; Kahn, R.; and van Praag, H.M. The role of serotonin in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1988;14:297-315.

- 68.- Rao, M.L., and Braunig, P. Peripheral serotonin and catecholamine levels and suicidal behavior. In: Gershon, S., and Lerer, B., eds. *New Directions in Affective Disorder*. Berlin: Springer, 1989. pp. 320-325.
- 69.- Zarcone, V., Benson, K., 1997. BPRS symptom factors and sleep variables in schizophrenia. *Psychiatry Research* 66, 111–120.
- 70.- Martin, J.L., Jeste, D.V., Ancoli-Israel, S., 2005. Older schizophrenia patients have more disrupted sleep and circadian rhythms than age-matched comparison subjects. *Journal of Psychiatric Research* 39, 251–259.
- 71.- Wulff, K., Joyce, E., Middleton, B., Dijk, D.J., Foster, R.G., 2006. The suitability of actigraphy, diary data, and urinary melatonin profiles for quantitative assessment of sleep disturbances in schizophrenia: a case report. *Chronobiology International* 23, 485–495
- 72.- Vanelle, J.M., Schizophrenia and circadian rhythms. *L'Encéphale* 35, 80–83. 2009.
- 73.- Walker E, Lewis N, Loewy R, Palyo S. 1999. Motor dysfunction and risk for schizophrenia. *Development and Psychopathology* 11:509 – 523.
- 74.- Noda Y, Kamei H, Mamiya T, Furukawa H, Nabeshima T. 2000. Repeated phencyclidine treatment induces negative symptom-like behavior in forced swimming test in mice: imbalance of prefrontal serotonergic and dopaminergic functions. *Neuropsychopharmacology* 23:375 – 387.

ANEXOS

A.- Carta de Consentimiento Informado.

B.- Índice de tablas.

C.- Índice de gráficas.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (Pacientes)

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Nombre del Paciente: _____ y
familiar responsable o representante legal _____.

Lo invitamos a participar en un estudio de investigación titulado “Comparación de los niveles plasmáticos de serotonina (5-HT), dopamina (DA), Ácido Gammaaminobutírico (GABA) y Glutamato (Glu) en pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño versus sujetos sanos”, que se realizará en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Este estudio requiere de su consentimiento voluntario. Lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

Objetivos del estudio. El objetivo es relacionar las alteraciones del sueño con las alteraciones de la esquizofrenia.

Procedimientos del estudio. Para el estudio, requerimos de su cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad posible de información sobre su padecimiento actual. Para el diagnóstico y evaluación de sus síntomas, se le realizarán entrevistas y cuestionarios con una duración aproximada de 2 horas. Con respecto a la información obtenida se garantiza absoluta confidencialidad y anonimato de la información. Posteriormente acudirá con 12 horas de ayuno, para efectuarse la extracción de la muestra de sangre, para lo cual no se le cobrará cargo económico. Además, se le realizarán pruebas de gabinete las cuales son: la Resonancia Magnética de Cráneo (RMN) y electroencefalograma (EEG) que son estudios para ver la forma y parte del funcionamiento del cerebro, las cuales le beneficiarán para conocer mejor su estado de salud e incidir si es necesario en su tratamiento; en este caso el costo económico se disminuirá al nivel 1 (el más bajo, RMN: \$472 y EEG: \$56 pesos). Cabe mencionar que los estudios previos se realizan de rutina en la mayoría de los pacientes con un costo habitualmente más alto y en mayor tiempo. Trabajo social determina 6 niveles socioeconómicos, y cada nivel es 90% más costoso que el previo. Así también, usará un dispositivo electrónico llamado actígrafo en forma de reloj de pulsera en su muñeca durante 5 días, las 24 horas, para medir su actividad durante el día y la noche lo cual no tendrá ningún costo. Para la realización de los procedimientos antes mencionados el total aproximado de citas será de 6 y es importante la disponibilidad del familiar para acompañar al paciente. Cabe mencionar que los 5 días de uso del actímetro el paciente aún no habrá iniciado el tratamiento, y se evaluará clínicamente durante estos días para descartar cualquier conducta de riesgo. El primer día se realizarán las entrevistas y se colocará el actímetro dando instrucciones precisas sobre su uso tanto al paciente como al familiar. El segundo día se obtendrán las muestras séricas. El tercer día se realizará el EEG. El cuarto día se realizará la RMN de cráneo simple. El quinto día se continuará con las evaluaciones diarias. El sexto día se iniciará el tratamiento. Posteriormente se determinará una cita para explicar los resultados. Aunque existen cuestionarios que ayudan a esclarecer el entendimiento del padecimiento, la intención del estudio será entender como las sustancias químicas en sangre están relacionadas con el padecimiento y las alteraciones del sueño. Su participación es voluntaria y podrá retirarse del estudio en el momento que lo desee sin que esto afecte su atención y tratamiento en esta Institución. El costo de la transportación a las citas está a cargo de usted.

Riesgos.

- 1.- La toma de muestras sanguíneas conlleva un riesgo mínimo, pudiéndose presentar inflamación y dolor mínimo en la zona del pinchazo, que en caso de presentarse se tratará oportuna y adecuadamente
- 2.- Durante la realización de las pruebas de gabinete o el uso del actígrafo usted podría referir alguna alteración, ansiedad y/o refiera sentirse mal, para lo cual se le brindará contención y atención médica, y se canalizará personalmente al servicio de Urgencias para continuar su manejo. Cabe mencionar que debe devolver el actígrafo al final del estudio y se encomendará tanto al paciente como a su familiar el cuidado del mismo.

Ventajas Posibles

- 1.- Aunque no hay beneficios directos del estudio, usted podrá informarse con el responsable de la investigación, sobre los resultados de las entrevistas y los estudios de laboratorio y gabinete que se le realicen. En caso de encontrarse alguna alteración se referirá para la atención especializada con costo a cargo de usted.
- 2.- El uso del actígrafo, aportará información importante sobre sus patrones del sueño que en caso de presentar alteraciones, serían útiles en su tratamiento.
- 3.- Si usted está de acuerdo los datos de los estudios de laboratorio y de gabinete se le entregarán a su médico tratante.
- 4.- Indirectamente usted ayudará a otros pacientes al contribuir en un mayor conocimiento sobre aspectos relacionados con la naturaleza del padecimiento.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (Controles)

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

Nombre del Sujeto: _____

Lo invitamos a participar en un estudio de investigación titulado “Comparación de los niveles plasmáticos de serotonina (5-HT), dopamina (DA), Ácido Gammaaminobutírico (GABA) y Glutamato (Glu) en pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño versus sujetos sanos”, que se realizará en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. Este estudio requiere de su consentimiento voluntario. Lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

Objetivos del estudio.

El objetivo es relacionar las alteraciones del sueño con las alteraciones de la esquizofrenia.

Procedimientos del estudio

Para el estudio, requerimos de su cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad posible de información sobre su salud. Se le realizarán entrevistas y cuestionarios, para descartar un posible diagnóstico psiquiátrico, con una duración aproximada de 2 horas. Con respecto a la información obtenida se garantiza absoluta confidencialidad y anonimato de la información. Posteriormente acudirá con 12 horas de ayuno, para efectuarse la extracción de la muestra de sangre, para lo cual no se le cobrará cargo económico. Además, se le realizarán pruebas de gabinete las cuales son: la Resonancia Magnética de Cráneo (RMN) y electroencefalograma (EEG) que son estudios para ver la forma y parte del funcionamiento del cerebro, las cuales le beneficiarán para conocer mejor su estado de salud; en este caso el costo económico se disminuirá al nivel 1 (el más bajo, RMN \$472 y EEG \$56 pesos). Cabe mencionar que los estudios previos se realizan de rutina en la mayoría de los pacientes con un costo habitualmente más alto y en mayor tiempo. Trabajo social determina 6 niveles socioeconómicos, y cada nivel es 90% más costoso que el previo. Para la realización de los procedimientos antes mencionados el total aproximado de citas será de 6. Así también, usará un dispositivo electrónico llamado actígrafo en forma de reloj de pulsera en su muñeca durante 7 días, las 24 horas, para medir su actividad durante el día y la noche, lo cual no tendrá ningún costo. El primer día se realizarán las entrevistas y se colocará el actímetro dando instrucciones precisas sobre su uso tanto al paciente como al familiar. El segundo día se obtendrán las muestras séricas. El tercer día se realizará el EEG. El cuarto día se realizará la RMN de cráneo simple. Al séptimo día se retirará el actímetro. Posteriormente se realizará una entrevista para explicar los resultados. Aunque existen cuestionarios que ayudan a esclarecer el entendimiento de la esquizofrenia, la intención del estudio será entender como las sustancias químicas en sangre están relacionadas con el padecimiento y las alteraciones del sueño comparándolas con sujetos sanos. Su participación es voluntaria y podrá retirarse del estudio en el momento que lo desee sin que esto afecte una futura atención o tratamiento en esta Institución. El costo de la transportación a las citas está a cargo de usted.

Riesgos.

- 1.- La toma de muestras sanguíneas conlleva un riesgo mínimo, pudiéndose presentar inflamación y dolor mínimo en la zona del pinchazo, que en caso de presentarse se tratará oportuna y adecuadamente
- 2.- Durante la realización de las pruebas de gabinete o el uso del actígrafo usted podría referir alguna alteración, ansiedad y/o refiera sentirse mal, para lo cual se le brindará contención y atención médica, y se canalizará personalmente al servicio de Atención Psiquiátrica Continua para continuar su manejo. Cabe mencionar que debe devolver el actígrafo al final del estudio y se le encomendará el cuidado del mismo.

Ventajas Posibles

- 1.- Aunque no hay beneficios directos del estudio, usted podrá informarse con el responsable de la investigación, sobre los resultados de las entrevistas y los estudios de laboratorio y gabinete que se le realicen. En caso de encontrarse alguna alteración se referirá para la atención especializada con costo a cargo de usted.
- 2.- Indirectamente usted ayudará a pacientes con esquizofrenia, al contribuir en un mayor conocimiento sobre aspectos relacionados con la naturaleza del padecimiento.

Confidencialidad. La información obtenida a partir de estas entrevistas es confidencial. Se asignará un código a los datos obtenidos, por lo que su nombre no aparecerá en ninguno de los reportes científicos que se elaboren con la información obtenida.

Carta de Consentimiento

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. He hablado directamente con el responsable del estudio y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio. **Basado sobre esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio.** Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en la relación a los servicios médicos que brinda esta institución. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Además, recibí una copia de la hoja de información.

Contacto. Si usted tiene necesidad de informaciones complementarias no dude en comunicarse con los responsables de proyecto, Dra. Danelia Mendieta (ext. 41605248), Dra. Julia Moreno Aguilar (41605224), y el Dr. Martín Rojas Márquez (5541917414) durante horas regulares de trabajo.

_____	_____	_____
Nombre del Sujeto	Firma	Fecha

_____	_____	_____
Nombre del Testigo	Firma	Fecha

_____	_____	_____
Nombre del Testigo	Firma	Fecha

_____	_____	_____
Nombre del Investigador	Firma	Fecha

SI USTED ACEPTA QUE SU MUESTRA DE SANGRE SEA EMPLEADA PARA FUTUROS ESTUDIOS RELACIONADOS CON EL PROYECTO LAS MUESTRAS SE CONSERVARÁN DURANTE 6 MESES Y POSTERIORMENTE SE DESECHARÁN, MANTENIENDO LA CONFIDENCIALIDAD Y PRIVACIDAD, POR FAVOR FIRME EN EL SIGUIENTE ESPACIO.

Nombre: _____ Firma _____

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.- Características sociodemográficas de los pacientes con esquizofrenia paranoide y sujetos sanos.....33

Tabla 2.- Características Clínicas de los pacientes con esquizofrenia paranoide y sujetos sanos33

ÍNDICE DE GRÁFICAS. (Pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño)

Gráfica 1. Puntaje de PANSS.....34

Gráfica 2.Subescala positiva del PANSS.....34

Gráfica 3.-Subescala negativa del PANSS34

Gráfica 4. Escala de Insomnio de Athenas35

Gráfica 5.- Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg35

Gráfica 6.-Escala de Somnolencia de Epworth35

Gráfica 7.- Subescala positiva de PANSS correlaciona con Escala de Insomnio de Athenas.....35

Gráfica 8.- Niveles séricos de Tripófano36

Gráfica 9. Niveles séricos de Serotonina.....36

Gráfica 10.- Niveles de glutamato plasmático.....36

Gráfica 11.-Niveles de GABA en pacientes con Esquizofrenia Paranoide con y sin alteraciones del sueño.....36

Gráfica 12.- Niveles plasmáticos de Dopamina37

Gráfica 13.- Actividad y reposo de los pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño.....38

Gráfica 14.- Actividad y reposo de los pacientes con esquizofrenia paranoide con y sin alteraciones del sueño vs sujetos sanos.....38

Gráfica 15.- Actividad y reposo de la pacientes con esquizofrenia paranoide vs sujetos sanos.....38

Gráfica 16.- Eficiencia del sueño medida por actigrafía en pacientes con y sin alteraciones del sueño.....39

Gráfica 17.- Latencia del sueño por actigrafía en pacientes con y sin alteraciones del sueño.....39