



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



Facultad de Medicina

Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez"

ASOCIACIÓN CLÍNICA DEL INSOMNIO Y LA RECAÍDA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA.

Tesis para obtener la especialidad en
psiquiatría

Autor:

Dr. José Roberto Alavez Miranda

Asesor Teórico

Dr. Andrés Barrera Medina

Asesor Metodológico

Dr. Miguel Herrera Estrella

Ciudad Universitaria, CDMX. Marzo de 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

Sin duda en primer lugar a Daniela quien me ha acompañado en todo momento y siempre me apoyo en cualquier situación, de igual forma a Darío y Abril quienes son los motivos para seguir adelante.

A mi madre que con su ejemplo me enseñó a jamás detenerme.

A mis maestros y en especial a mis asesores el Dr. Herrera y el Dr. Barrera que fueron pacientes y desinteresadamente me apoyaron en este proyecto.

A los pacientes, sin ellos no habría nada.

“A partir de cierto punto no hay retorno, ese es el punto que hay que alcanzar “... Franz Kafka

Índice

1.- Resumen	5
2.-Introducción	6
3.-Marco teórico	7
3.1.- Esquizofrenia	
3.1.1 Antecedentes históricos.....	7
3.1.2 Definición y criterios clínicos.....	10
3.1.3 Epidemiología	13
3.1.4 Neurobiología.....	15
3.1.5 Clinimetría	19
3.2 Insomnio	
3.2.1 Definición y criterios clínicos.....	21
3.2.2 Epidemiología	24
3.2.3 Neurobiología	25
3.2.4 Clinimetría	26
3.3 Recaída	
3.3.1 Epidemiología	28
3.3.2 Definición	29
3.3.3 Neurobiología	30
3.3.4 Fenomenología	33
3.3.5 Early Warning Signs	33
3.4 Insomnio y recaída en la esquizofrenia.....	35
4 Metodología	
4.1 Justificación y planteamiento del problema.....	37
4.2 Objetivos.....	38
4.3 Hipótesis.....	39
4.4 Variables.....	39

4.5 Muestra.....	39
4.6 Criterios de selección.....	40
4.7 Tipo de estudio.....	40
4.8 Instrumento.....	40
4.9 Procedimiento.....	42
4.10 Consideraciones éticas.....	42
5 Resultados	
5.1 Análisis demográfico.....	43
5.2 Análisis de la prueba de Atenas	45
5.3 Análisis de la prueba de PANSS.....	47
5.4 Análisis correlacional	49
6 Discusión.....	49
7 Conclusión.....	51
8 Perspectivas.....	51
5 Bibliografía	52
Anexos.....	62

1.- Resumen

Introducción.- Es importante reconocer a los síntomas clínicos asociados a la recaída en pacientes con esquizofrenia, uno de ellos es el insomnio factor causante de deterioro cognitivo en los pacientes, poco se sabe sobre las características semiológicas del insomnio que se asocia a la recaída del paciente con esquizofrenia y este trabajo busca aclarar algunas de ellas.

Objetivo.- Reconocer las características clínicas del insomnio asociado a la fase de recaída en el paciente con esquizofrenia, mediante la aplicación de instrumentos clinimétricos.

Material y métodos: Se utilizó la escala de Atenas para valorar insomnio aplicada a pacientes que cursan las primeras 24 horas de internamiento debido a exacerbación de los síntomas de esquizofrenia, considerando esta característica como equivalente a recaída, además se aplicó la escala de PANSS para determinar la severidad de los síntomas positivos y negativos así como la psicopatología general, esto con el fin de correlacionarla con los resultados de la escala de Atenas y poder determinar la relación y los síntomas asociados a la recaída en el rubro del insomnio. El estudio se llevó a cabo en las instalaciones del hospital psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez, en pacientes hospitalizados.

Resultados.- Se analizaron 58 pacientes en fase de recaída, Se evaluaron 37 hombres y 21 mujeres, cuya edad promedio fue de 35.64 años en cuanto a su estado civil el 56.4% eran solteros, la mayoría tenía un grado de estudios de secundaria, representada por el 50%. al aplicarse la escala de Atenas se mostró que más del 50% de los pacientes puntuaron alto en la escala de severidad, por lo que se confirmó la presencia del insomnio dentro de la sintomatología, el insomnio inicial es el más prevalente y el que mayor severidad presentó, seguido de la variante calidad del sueño y en tercer lugar el insomnio intermedio, al hacer un análisis correlacional entre el insomnio y la puntuación del PANSS, el insomnio inicial tuvo una correlación directa, proporcional y estadísticamente significativa en relación a la sintomatología positiva del PANSS con una $P=0.689$.

Discusión.- Los datos obtenidos apoyan la hipótesis sobre la relación entre el insomnio y los síntomas exacerbados de la esquizofrenia en la fase de recaída, algunos datos que también fueron relevantes es la variable calidad del sueño evaluada por la escala de Atenas y también el insomnio intermedio, por otra parte el insomnio final no tiene relación significativa con la sintomatología de la recaída.

Conclusión.- El insomnio inicial tiene asociación con los síntomas de recaída en pacientes con esquizofrenia .

Palabras clave.- esquizofrenia, recaída, insomnio, calidad del sueño psicopatología, deterioro cognitivo

2.- Introducción

La psiquiatría como rama de la medicina, desde tiempos pasados ha intentado prestar atención y ayuda a pacientes que sufren padecimientos mentales, tal vez uno de los grupos de pacientes en los que más se han invertido recursos es aquellos que sufren esquizofrenia.

La esquizofrenia se convierte en un problema de salud pública debido a la gran incapacidad que genera en quienes la padecen y como sucede en otros trastornos mentales, también adquiere relevancia por las afectaciones en personas cercanas, amigos y familiares. Cualquier intento por mejorar las condiciones de los pacientes con esquizofrenia, será seguramente muy útil para pacientes, familiares y médicos.

Si bien la esquizofrenia tiene múltiples aristas y se ha estudiado desde diferentes puntos de vista, existe una característica de esta enfermedad de la que en gran medida solo se tienen datos anecdóticos, hay pocos estudios estructurados que den luz clara sobre la recaída en pacientes con esquizofrenia.

El primer problema que hay al ingresar al tema de la recaída, es de primera vista sencillo, pero al abordarlo es evidente que representa la primera gran barrera que se debe sortear, y este primer problema es justamente la definición de recaída, muchos estudios de forma intencionada o no, han intentado definir la recaída, sin embargo, pocos han podido sistematizar esta definición, varios quedan en definiciones superficiales y ambiguas.

Es labor de quien se aboque a la recaída en esquizofrenia, primero definirla con claridad y sobre todo llegar a un consenso para que sea accesible para todos.

Una vez definida es muy importante considerar sus características, si bien se han identificado múltiples signos y síntomas, algunos de ellos se vuelven fundamentales, pues su frecuencia e intensidad están íntimamente relacionadas con la recaída.

Uno de estos síntomas asociados a la recaída, es el insomnio, muy frecuentemente asociado a múltiples entidades nosológicas y más aun a padecimientos mentales.

El insomnio es un complejo sindromático, que pacientes, familiares y médicos han asociado a la recaída desde mucho tiempo atrás, forma parte de lo que muchos clínicos basados en la fenomenología conocen como la firma o huella de la recaída, “el paciente que duerme mal, está recayendo o pronto lo hará”, esta frase es común escucharla en clínicos experimentados.

Si bien el insomnio es frecuente en aquellos pacientes que presentan una recaída, pocos estudios lo han descrito y desmenuzado, poco se sabe sobre las características clínicas del insomnio en la recaída.

En síntesis, el insomnio se vuelve relevante en el estudio de la recaída y sus características darán luz para poder identificarla mejor y con ello lograr, tal vez, una de los objetivos más anhelados en psiquiatría, la prevención de la recaída en el principal síndrome psicótico, la esquizofrenia.

3.- Marco teórico

3.1.- Esquizofrenia

3.1.1.- Antecedentes históricos

Desde mucho tiempo atrás existen múltiples conceptos que se asocian a padecimientos mentales, podemos encontrar en la literatura universal personajes y anécdotas que hablan sobre melancolía, manía y psicosis.

A mediados del siglo XIX un grupo de médicos europeos interesados por los padecimientos mentales, comienzan a describir de forma sistemática una entidad nosológica que afecta típicamente a los jóvenes, ocasionando un deterioro cognitivo crónico.

En Francia Morel describe algunos casos de *démence précoce*¹, en Escocia, Clouston lo describe como *Adolescent insanity*² y en Alemania Kalhbaum, refiere a un grupo de pacientes con catatonia como hebefrenia³. Posteriormente un médico alemán, Emil Kraepelin nacido en 1856, conjunta estas entidades en un complejo sindromático que llama *Dementia Praecox* y posteriormente lo plasma en su libro de texto de psiquiatría⁴, en él se nota como es que identifico diferentes

presentaciones clínicas de la *Dementia Praecox* y propone las siguientes formas clínicas⁴ :

- Dementia praecox simple
- Hebephrenia
- dementia praecox depresiva (en forma simple y psicótica)
- dementia praecox Circular
- dementia praecox agitada
- dementia praecox Periódica
- Catatonia
- Demencia Paranoide (en sus formas moderada y severa)
- Schizophasia (dementia praecox con lenguaje confuso)

Kraepelin hace hincapié en los síntomas fundamentales, más allá de la psicosis florida refiere que si algo une a todos estos tipos de demencia precoz son los síntomas fundamentales que incluso quedan en la forma residual de la demencia precoz. Estos síntomas son el déficit cognitivo y la disfunción ejecutiva, afectando el desempeño cerebral, las funciones mentales y afectando la volición, ocasionando los ahora referidos síntomas negativos.

Kraepelin fue muy enfático en no colocar síntomas patognomónicos, ya que consideraba que la demencia precoz no los tenía, además refirió que la demencia precoz tenía 3 “registros” es decir 3 sustratos psicopatológicos, el afectivo, el esquizofrénico y el encefalopático, los cuales explicaban en gran medida la variedad de síntomas que tenía la demencia precoz⁴.

En sus últimos años Kraepelin abandono su concepto de la demencia precoz y refirió que debía volverse al origen y eliminar los conceptos de psicosis maniaco-depresiva y demencia precoz pues consideraba que ambas enfermedades compartían un mismo origen y por tanto no deberían dividirse.

Kraepelin murió en 1926 y es considerado uno de los grandes personajes dentro de la psiquiatría moderna, dio mucha luz a los padecimientos esquizofrénicos.

A la par de Kraepelin, tal vez un poco más tarde, un psiquiatra suizo, Eugen Bleuler toma lo dicho por Kraepelin y modifica el concepto de demencia precoz,

acuñando el concepto de esquizofrenia, no solo cambia el nombre ⁵ también es más descriptivo en la sintomatología inclusive le da un rango, mencionando los síntomas básicos y los síntomas accesorios, y menciona que no se trata de una enfermedad única, sino de un grupo de padecimientos, un complejo sindromático, un constructo.

Bleuler considera síntomas básicos al lenguaje desorganizado (pérdida de las Asociaciones), volición indeterminada (Ambivalencia), incongruencia afectiva y retiro de la realidad (Autismo). Y síntomas accesorios a las alucinaciones e ideas delirantes ⁵.

Bleuler descarta la existencia de diferentes tipos de esquizofrenia, el refiere que se trata de un complejo sindromático que tiene diferentes expresiones a lo largo del tiempo, es decir un continuum⁵.

Eugen Bleuler se convirtió en otro médico notable en la historia de la psiquiatría y principalmente de la esquizofrenia.

Posterior a Kraepelin y Bleuler llego Kurt Schneider, médico alemán que tras terminar la segunda guerra mundial se dedicó a enseñar psiquiatría en la Universidad de Heidelberg, para facilitar la enseñanza a sus alumnos postulo un grupo de 8 síntomas que considero síntomas muy asociados a la esquizofrenia, con el tiempo estos 8 síntomas se convirtieron en criterios para el diagnóstico de la esquizofrenia, también conocidos como síntomas de primer rango¹¹¹:

1. Pensamientos audibles
2. Voces que argumentan, discuten o ambas.
3. Voces que comentan la actividad del paciente
4. Experiencias somáticas pasivas
5. Pérdida del pensamiento u otras experiencias del pensamiento influenciado
6. Difusión del pensamiento
7. Percepciones delirantes
8. Experiencias que implican alteración de la voluntad, afecto e impulsos.

Hasta la actualidad estos síntomas siguen siendo fundamentales en el diagnóstico de la esquizofrenia.

En la actualidad el termino esquizofrenia se considera un complejo sindromático y como menciona Bleuler un continuum, al término se le han agregado otros, que pertenecen al mismo grupo de alteraciones, tal es el caso de esquizotipia ⁶, la cual habla de una serie de características del comportamiento, que, si bien no cumplen con los síntomas de esquizofrenia, si son una versión atenuada o inclusive predecesora. En este sentido hay investigaciones que demuestran que un paciente esquizofrénico muy frecuentemente está acompañado por familiares de primer grado que presentan características esquizoides o esquizotípicas, lo que se

ha interpretado como una variante de la misma enfermedad, con síntomas atenuados, fortaleciendo el concepto de espectro en la esquizofrenia ⁷.

Con todo lo anterior resulta que “esquizofrenia” como un padecimiento mental se tornó ambiguo y cada clínico tenía una visión de los síntomas y alteraciones que debía tener un paciente para considerarse esquizofrénico, es por ello que en búsqueda de consensos tanto la asociación psiquiátrica americana (APA) como la organización mundial de la salud han propuesto una serie de síntomas en tiempos y severidades específicas para definir la esquizofrenia, tal vez la clasificación estadística de los trastornos mentales postulada por la APA es la más revisada y discutida, por ello muchos clínicos la toman como la principal, sin dejar de lado la clasificación CIE-10 que da la OMS, que esencialmente son muy parecidas entre sí.

3.1.2.- Definición de esquizofrenia y criterios clínicos

Para poder definir esquizofrenia y dar criterios clínicos diagnósticos se utilizaron los tres pilares conceptuales sobre los que se ha construido el concepto, y se han mantenido en todas las definiciones.

El primero de ellos es la visión de Kraepelin que pone el acento en la alteración de la voluntad, la cronicidad y el mal pronóstico. El segundo recoge el punto de vista de Bleuler, quien pone el acento en las escisiones como un elemento fundamental y en los síntomas negativos. A ellos se agrega la perspectiva de Schneider sobre la distorsión de la realidad y los síntomas positivos ⁸.

Hay 5 ediciones del DSM y hay revisiones inter-edición para 2 de ellas, en mayo de 2014 se publicó la última y recoge las enseñanzas, intenta corregir errores previos y sobre cualquier otro punto intenta generar un consenso entre los psiquiatras para la definición y criterios diagnósticos de los padecimientos mentales, entre ellos la esquizofrenia.

A continuación, menciono los criterios diagnósticos del DSM-5 para esquizofrenia y posteriormente los criterios de la OMS en el CIE-10.

DSM-5 ⁹

Espectro de la esquizofrenia. - Los síntomas característicos de la esquizofrenia comprenden todo un abanico de disfunciones cognitivas, conductuales y emocionales, aunque ningún síntoma concreto es patognomónico del trastorno. El diagnóstico conlleva la identificación de una constelación de signos y síntomas asociados con un deterioro del funcionamiento laboral o social. Los sujetos con este trastorno variarán de manera sustancial en la mayoría de las características, ya que la esquizofrenia es un síndrome clínico heterogéneo. En este trastorno mental se encuentra anomalías en uno o más de los siguientes 5 dominios:

- Alucinaciones
- Ideas delirantes

- Pensamiento o discurso desorganizado
- Comportamiento anómalo o muy desorganizado (incluye catatonia)
- Síntomas negativos

Criterios clínicos

A. Dos (o más) de los síntomas siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un período de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2) o (3):

1. Delirios.
2. Alucinaciones.
3. Discurso desorganizado (p. ej., disgregación o incoherencia frecuente).
4. Comportamiento muy desorganizado o catatónico.
5. Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia).

B. Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o la adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral).

C. Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este período de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el Criterio A presentes de forma atenuada (p. ej., creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales).

D. Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque:

- 1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, o
- 2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes sólo durante una mínima parte de la duración total de los períodos activo y residual de la enfermedad.

E. El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga o medicamento) o a otra afección médica.

F. Si existen antecedentes de un trastorno del espectro autista o de un trastorno de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se hace si los delirios o alucinaciones son notables, además de

los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).

Especificar si:

Los siguientes especificadores del curso de la enfermedad sólo se utilizarán después de un año de duración del trastorno y si no están en contradicción con los criterios de evolución diagnósticos.

- Primer episodio, actualmente en episodio agudo: La primera manifestación del trastorno cumple los criterios definidos de síntoma diagnóstico y tiempo. Un episodio agudo es el período en que se cumplen los criterios sintomáticos.
- Primer episodio, actualmente en remisión parcial: Remisión parcial es el período durante el cual se mantiene una mejoría después de un episodio anterior y en el que los criterios que definen el trastorno sólo se cumplen parcialmente.
- Primer episodio, actualmente en remisión total: Remisión total es el período después de un episodio anterior durante el cual los síntomas específicos del trastorno no están presentes.
- Episodios múltiples, actualmente en episodio agudo: Los episodios múltiples se pueden determinar después de un mínimo de dos episodios (es decir, después de un primer episodio, una remisión y un mínimo de una recidiva).
- Episodios múltiples, actualmente en remisión parcial
- Episodios múltiples, actualmente en remisión total
- Continuo: Los síntomas que cumplen los criterios de diagnóstico del trastorno están presentes durante la mayor parte del curso de la enfermedad, y los períodos sintomáticos por debajo del umbral son muy breves en comparación con el curso global.
- No especificado

Especificar si:

- Con catatonía

Especificar la gravedad actual:

La gravedad se clasifica mediante evaluación cuantitativa de los síntomas primarios de psicosis: ideas delirantes, alucinaciones, habla desorganizada, comportamiento psicomotor anormal y síntomas negativos. Cada uno de estos síntomas se puede clasificar por su gravedad actual (máxima gravedad en los últimos siete días) sobre una escala de 5 puntos de 0 (ausente) a 4 (presente y grave).

Nota: El diagnóstico de esquizofrenia se puede hacer sin utilizar este especificador de gravedad.

CIE-10 ¹⁰

Esquizofrenia. - los trastornos esquizofrénicos se caracterizan principalmente por distorsiones en el pensamiento y la percepción, además de afectos embotados o inapropiados, en un principio mantienen conciencia clara y capacidad intelectual,

sin embargo, con el paso del tiempo hay déficits cognoscitivos. Los fenómenos psicopatológicos más importantes incluyen: eco, inserción, robo, transmisión del pensamiento. Percepciones delirantes o ideas delirantes de ser controlado, de influencia o de pasividad; voces alucinaciones comentando o discutiendo sobre el paciente en tercera persona, trastornos del pensamiento y síntomas negativos.

Criterios para el diagnóstico de esquizofrenia:

Al menos uno de los síndromes, síntoma o signos incluidos en el apartado 1, o al menos 2 síntomas y signos incluidos en 2 deben estar presentes la mayor parte del tiempo durante un episodio de enfermedad psicótica de por lo menos un mes de duración.

1.- por lo menos uno de los siguientes:

- a) Eco, inserción, robo o difusión del pensamiento.
- b) Ideas delirantes de ser controlado, de influencia o de pasividad, referidas claramente al cuerpo, a movimientos de los miembros o a pensamientos, acciones o sensaciones específicas y percepciones delirantes.
- c) Voces alucinaciones que comenta la propia actividad o que discuten entre acerca del mismo enfermo, u otro tipo de voces alucinaciones procedentes de alguna parte del cuerpo.
- d) Ideas delirantes persistentes de otro tipo que no son propias de la cultura del individuo y que son completamente imposibles.

2.- O al menos 2 de las siguientes:

- a) Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad, cuando se presentan a diario durante al menos un mes, cuando se acompañan de ideas delirantes sin un contenido afectivo claro, o cuando se acompañan de ideas sobrevaloradas persistentes.
- b) Neologismos, interceptación o bloque del curso del pensamiento, que dan lugar a un discurso incoherente o irrelevante.
- c) Conducta catatónica, tal como exaltación, posturas características p flexibilidad cética, negativismo, mutismo o estupor.
- d) Síntomas negativos, tales como marcada apatía, pobreza del discurso y embotamiento o incongruencia e las respuestas emocionales.

3.1.3.- Epidemiología de la esquizofrenia

La esquizofrenia es un padecimiento mental que aqueja a cerca del 1 % de la población mexicana ¹¹, ocupa la tercera posición dentro de las principales enfermedades psiquiátricas que padece la población, solo por debajo de la depresión y la ansiedad ¹¹.

En México solo contamos con la encuesta de epidemiología psiquiátrica que publica el Instituto Nacional de Psiquiatría y los datos aportados por el Hospital Fray Bernardino Álvarez donde se refiere que la esquizofrenia en 2015 fue una de las principales causas de internamiento, ubicándose como la primera patología psicótica en atención, rondando el 65% del total de atenciones brindadas por psicosis, en 2015 se registró el internamiento de 1236 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, retrospectivamente a 7 años la esquizofrenia se registró como la principal causa de atención en consulta externa y en hospitalización en el Bernardino Álvarez tal y como se cita en la bibliografía mexicana¹¹².

A nivel mundial hay más datos sobre epidemiología de la esquizofrenia, según un revisión realizada por los institutos nacionales de salud de los Estados Unidos de América, la prevalencia de la esquizofrenia a nivel mundial es de 2.7 a 8.3 personas por cada 1000 habitantes¹² en cuanto a la incidencia anual se tiene que se presentan entre 0.11 y 0.70 pacientes nuevos por cada 1000 al año¹², este dato es relevante ya que muestra que hay una gran variabilidad en cuanto a la incidencia de la esquizofrenia según el país donde se mida, dando cifras desde 7.7 hasta 43 personas por cada 100,000.

Otro dato relevante es la distribución por género, anteriormente se mencionaba que era muy similar entre hombres y mujeres sin embargo en últimos estudios la proporción de hombres ha aumentado dando una cifra de 1.4: 1 en referencia hombres por mujer¹³.

El inicio de la esquizofrenia es variable, según los reportes más recientes, manifiestan que el 50% de los pacientes inician con un cuadro agudo, mientras que el otro 50% tiene un inicio insidioso con un síndrome prodrómico prolongado¹², es destacable que los síntomas negativos inician en promedio 5 años antes que los síntomas positivos¹².

Por otra parte y muy importante para el presente trabajo, el curso de la esquizofrenia muestra un comportamiento ondulante, es decir se presentan remisiones parciales o completas con recaídas constantes, Se estima que alrededor del 84% de los pacientes con esquizofrenia presentaran al menos una recaída en el curso de 20 años, en los primeros 2 años posteriores al primer episodio psicótico a pesar de la medicación cerca del 40% de los pacientes presentan una recaída, durante esa recaída el 50% de los pacientes presenta ideación suicida, el 10% consuma el suicidio¹⁴.

El paciente con esquizofrenia tiene un pronóstico difícil, mucho depende de múltiples factores, tales como el lugar de residencia, los pacientes que viven en países desarrollados tienen mejor pronóstico que aquellos que viven en países en

desarrollo ¹², otros factores que ensombrecen el pronóstico son el sexo masculino, un estatus socioeconómico bajo, inicio temprano de la sintomatología, inicio con sintomatología negativa. Inclusive los familiares son un factor, principalmente considerando a la alta emoción expresada¹⁵.

Los costos en tratamiento y hospitalizaciones para pacientes esquizofrénicos también son relevantes y estos obviamente se disparan con cada recaída que tiene el paciente, un estudio refiere que en Europa se utilizan 93.3 billones de euros al año para el tratamiento de pacientes con esquizofrenia ¹⁶.

3.1.4.- Neurobiología de la esquizofrenia

Actualmente la neurobiología de la esquizofrenia es una de las partes más estudiadas para entender la enfermedad, sin embargo, no debemos olvidar que hay factores extrínsecos que llevan al desarrollo o exacerbación de síntomas en la esquizofrenia, una de las principales vías de estudio es la epigenética la cual relaciona el ambiente con la información genética y su expresión como factores obligatorios para el desarrollo de la enfermedad ¹⁷.

Para fines del presente trabajo, debemos entender cuáles son las modificaciones a nivel cerebral y neuroquímico del paciente con esquizofrenia, es fundamental conocer cuál es la etiopatología y neurobiología de la esquizofrenia. Desde su reconocimiento como una enfermedad y actualmente tras el reconocimiento como un espectro, la esquizofrenia ha sido objeto de estudio, en un principio solo con estudios observacionales e investigaciones post-mortem y ahora con estudios funcionales de neuroimagen in-vivo, postulándose diversas teorías sobre la neuroquímica de la esquizofrenia, por mucho tiempo la teoría dopaminérgica fue la principal y actualmente sigue con gran relevancia, sin embargo se ha mostrado que el glutamato es otro neurotransmisor que tiene gran importancia en la neuroquímica del cerebro que padece esquizofrenia ¹⁸.

Por lo tanto, a continuación, describiré los cambios neurobiológicos y principalmente neuroquímicos asociados a la disfunción dopaminérgica y glutamatérgica en el paciente esquizofrénico.

Dopamina

La teoría dopaminérgica inicio tras observaciones indirectas, al ver los efectos que tenían ciertos compuestos, como las anfetaminas, que aumentaban la dopamina a nivel cerebral y ocasionaban síntomas psicóticos parecidos a los que sufre un paciente con esquizofrenia ¹⁹. Estos estudios tuvieron apoyo de otras investigaciones, que mostraban fármacos que depletan la dopamina a nivel cerebral, como la reserpina y el alfa-metil-paratirosina, teniendo un efecto de mejora en los pacientes con esquizofrenia ²⁰.

En 1970 se descubrió que los fármacos antidopaminérgicos (antipsicóticos) eran más efectivos mientras mayor afinidad tenían por el receptor dopaminérgico, lo que fortaleció la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia ²¹, se conocía la sustancia que provocaba algunos síntomas, pero aún no se conocía el sitio exacto de la disfunción.

Fue hasta 1982 cuando en estudios post-mortem se encontró una alteración en los niveles de dopamina estriatales y un incremento en la densidad del receptor D2 ²².

El receptor D2 es uno de los más asociados a la esquizofrenia y por ello de los más estudiados, existe un gen asociado a la expresión excesiva del D2, el DRD2, además hay estudios que muestran una sobre proliferación de este receptor en la membrana presináptica de las terminales estriatales y poblaciones disminuidas del D2 en membranas postsinápticas de la corteza prefrontal dorso-lateral en pacientes esquizofrénicos ²³.

El receptor D2 no parece ser el único implicado, de hecho, las 5 presentaciones del receptor de dopamina se han visto implicadas en la esquizofrenia, el D4 parece ser otro de gran importancia en un estudio post-mortem se encontraron 6 veces mayor concentración de este receptor en muestras de corteza prefrontal de pacientes esquizofrénicos ²⁴.

Recientes estudios de imagen como la tomografía de emisión de positrones (PET) y tomografía computada de emisión de positrón único (SPECT), han confirmado el papel del D2 en la esquizofrenia, ya que se muestra un bloqueo in-vivo al administrar fármacos antipsicóticos en pacientes esquizofrénicos, sin embargo no es un bloqueo selectivo pues también hay bloqueo del D3 y aun no se conoce con exactitud en que momento el bloqueo es total, por lo que la acción terapéutica, los efectos secundarios y efectos tóxicos no quedan bien delimitados a un receptor o a un porcentaje de bloqueo de ese receptor, es más parecen no ser lineales ²⁵.

Ahora bien, el D2 está aumentado en pacientes con esquizofrenia, sin embargo, solo lo está en pacientes que han recibido tratamiento, en estudios con pacientes sin tratamiento se ha demostrado que tienen niveles muy parecidos a los de pacientes control. Es por ello que una de las hipótesis que ahora se tiene es la idea que hay un grupo de receptores D2 que tienen un sistema de intraconversión de alta y baja afinidad, al parecer el problema está en la desregulación de ambos estados de afinidad en el receptor ²⁶.

Dentro de la teoría dopaminérgica no solo hay problemas con el receptor, al parecer la liberación de dopamina por parte de las neuronas presinápticas también esta alterada, un estudio reciente muestra que se libera el doble de dopamina en núcleos estriatales de pacientes esquizofrénicos en comparación con pacientes control ²⁷.

Pero, ¿Cómo la dopamina genera los síntomas esquizofrénicos?, se ha evidenciado que la dopamina tiene un papel como modulador en la asignación de relevancia de los estímulos internos y externos, por tanto, determina que estímulos son importantes y cuales deben tener una respuesta mediante una conducta determinada ²⁸. En la esquizofrenia hay una hiperactividad dopaminérgica presináptica en regiones frontales que se activa ante estímulos irrelevantes e inclusive sin estímulos ocasionando una respuesta anómala, esta desregulación en la liberación de dopamina es la base de la neuroquímica asociada a dopamina de la esquizofrenia, explicando síntomas psicóticos como las ideas de referencia, alucinaciones y comportamientos desorganizados ²⁹ esta teoría dopaminérgica es conocida como la hipótesis de la relevancia aberrante.

Posterior a la generación de una conducta aberrante asociada a una hiperactividad dopaminérgica, el paciente construye su delirio, al parecer este es un sistema primitivo en el que el cerebro intenta dar sentido a lo que está viviendo, toma elementos de su entorno, de su experiencia y demás capital ideativo y genera una historia que dependerá del entorno cultural, social y educativo del paciente.

Lo anterior explica la sintomatología positiva del esquizofrénico, pero que decir de los síntomas negativos, se ha visto que posterior a la desregulación dopaminérgica cortical sigue una desregulación subcortical la cual afecta el desempeño afectivo y podría explicar los síntomas negativos³⁰. Aun no queda claro que sucede primero la disfunción cortical con síntomas positivos o la disfunción subcortical con síntomas negativos, hay estudios que apoyan cada una de las propuestas, lo que si se reconoce es el papel de la dopamina en la desregulación de ambas zonas.

Ahora bien, la teoría dopaminérgica puede explicar muchos de los acontecimientos en la esquizofrenia, sin embargo, parece haber un grupo de pacientes que no responde a los fármacos antipsicóticos, cerca de un tercio de los esquizofrénicos son considerados resistentes a los fármacos por lo que se ha postulado la existencia de una esquizofrenia no-dopaminérgica ³¹.

Además, si bien existe una hipótesis dopaminérgica de los síntomas negativos, en la práctica clínica no es algo que se vea con frecuencia, los antipsicóticos prácticamente no mejoran la sintomatología negativa y en varios casos la exacerban, por lo que esta parte de la teoría dopaminérgica queda en duda.

Glutamato

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio por excelencia, entre el 60 y 80% de la energía consumida por el cerebro se explica por la actividad glutamatérgica ³².

Existen 2 grupos de receptores glutamatérgicos, los metabotrópicos y los ionotrópicos, los metabotrópicos se subdividen a su vez en 3 familias con 8 subtipos en total, mientras que los ionotrópicos se conocen 2 subtipos los receptores AMPA-Kainato (por activarse ante el agonista ácido alfa-amino-3-

hydroxy-5-methyl-4-isoazolepropiónico) y los NMDA (agonizados por el N-metil-D-aspartato) ³³.

La teoría glutamatérgica de la esquizofrenia no es nueva, hay reportes de 1949 que mencionaban tratamiento de la esquizofrenia con ácido glutámico, sin embargo, los resultados no fueron concluyentes y no se lograron replicar estudios que soportaran esta teoría. Sin embargo, en los últimos años ha logrado retomar auge con el advenimiento de nuevas técnicas de investigación y nuevos estudios de imagen, mostrándose la relevancia del receptor NMDA en la patología esquizofrénica ³⁴.

Estudios recientes muestran varias posibilidades, se ha encontrado una localización anómala de los receptores de NMDA en cerebros de pacientes con esquizofrenia ³⁵, también se ha visto una alteración intracelular ante la activación del NMDA que solo ocurre en pacientes esquizofrénicos ³⁶ y también se han encontrado alteraciones genéticas tras la expresión del gen GRIN2A que codifica para una subunidad del NMDA y que es necesaria para la activación del receptor³⁷.

Al igual que la teoría dopaminérgica, la glutamatérgica surgió cuando un grupo de investigadores clínicos notaron que ante la administración de antagonistas no competitivos del receptor NMDA como la fenciclidina y la ketamina ocasionaban síntomas extrapolables a los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia ³⁸. Posteriormente hubo más investigaciones al respecto notando en modelos animales que el uso crónico de ketamina tenía un efecto neurotóxico en regiones frontales del cerebro, verificado por resonancia magnética protón espectroscópico (1H-MRS), lo que se convirtió en una hipótesis de la disfunción frontal y atrofia concomitante de los pacientes esquizofrénicos ³⁹.

Pero ¿en qué sitio está la disfunción glutamatérgica?, algunos estudios muestran que al administrar antagonistas del NMDA en regiones frontales no hay cambios significativos, sin embargo, al hacerlo en la región anterior del tálamo hay posteriormente una alteración en regiones frontales, por ello es que el sitio donde parece estar la disfunción del NMDA es el tálamo anterior ⁴⁰.

Otro punto interesante es que ante la administración de estos fármacos antagonistas glutamatérgicos hay variación dependiendo de la dosis y velocidad de administración, lo que no se replica en la teoría dopaminérgica, ante una administración abrupta y rápida los modelos animales presentan síntomas comparables con un episodio agudo de esquizofrenia, mientras que tras la administración lenta y crónica hay síntomas parecidos a los pacientes con esquizofrenias de larga evolución con déficit cognitivos y síntomas negativos ⁴¹.

Se han propuesto fármacos que modifiquen la actividad del receptor NMDA como la D-serina que actúa como agonista del receptor sin mostrar un cambio significativo⁴², también se propuso la bitopertina que es un inhibidor del transportador de glicina y favorece la acción del NMDA, este fármaco tuvo efectos prometedores mostrando una mejoría significativa en la sintomatología negativa y control de síntomas positivos comparables con el uso de olanzapina, sin embargo

aún se encuentra en fase III por lo que no está a la venta⁴³ y por último en 2008 se encontró que la minociclina (un antibiótico del grupo de las tetraciclinas) tiene un efecto neuroprotector ante la neurotoxicidad de los antagonistas del NMDAR, este fármaco demostró disminuir incluso eliminar los efectos de la administración crónica de ketamina en modelos animales ⁴⁴.

Aun no hay pruebas concluyentes con respecto al glutamato sin embargo es muy probable que se convierta en el futuro cercano en la primera línea de tratamiento para pacientes con esquizofrenia como lo es actualmente la teoría dopaminérgica, tal vez la mejor opción es conjuntar ambas teorías para dar un tratamiento integral al paciente esquizofrénico.

Por lo pronto puedo decir que la hiperactividad dopaminérgica puede explicar los síntomas positivos y algunos cognitivos de la esquizofrenia, mientras que la desregulación glutamatérgica explica los síntomas negativos y otros cognitivos de la misma, se ha postulado que la hiperactividad dopaminérgica es el resultado de una hipofunción glutamatérgica a niveles subcorticales, posiblemente talámicos ⁴⁵.

También hay evidencias que los antagonistas glutamatérgicos (como la ketamina) cambian los patrones de disparo de las neuronas glutamatérgicos lo que podría elucidar una parte de la neurobiología de la esquizofrenia asociada a glutamato.

3.1.5.- Clinimetría de la esquizofrenia

Como regla fundamental, es necesario medir de forma objetiva la presencia o ausencia de síntomas así como su intensidad en la esquizofrenia, por ello es que se han desarrollado múltiples instrumentos clinimétricos para la misma, algunos son solo cualitativos mencionando la ausencia o presencia de síntomas mientras que otros son cuantitativos refiriendo la intensidad de los síntomas , algunos de ellos son rápidos en su aplicación y otorgan un panorama de los síntomas presentes , hay otros que son más detallados y muestran, en múltiples dimensiones, la presencia y severidad de los síntomas.

Para fines del presente trabajo me avocaré al instrumento clinimétrico que es uno de los más utilizados en el diagnóstico de esquizofrenia, la escala de PANSS. La escala de síndromes positivos y negativos de la esquizofrenia (PANSS) fue diseñada en 1987 por Kay y colaboradores⁴⁶ su objetivo era tener una escala confiable y completa para la evaluación de la esquizofrenia , está basada en 3 dimensiones psicopatológicas, el síndrome positivo , el síndrome negativo y datos de psicopatología general, lo anterior tiene su fundamento en la descripción fenomenológica hecha por Kraepelin, Bleuler y Schneider, la PANSS tiene una entrevista semiestructurada con 7 niveles de intensidad , por lo tanto es cuantitativa ⁴⁶.

Esta escala ha sido traducida a múltiples idiomas y validada en muchos países (entre ellos México), es considerada una de las más importantes y completa en el

ámbito de la investigación clínica, además proporciona muchos datos psicopatológicos que ayudan a comprender mejor el estado que guarda el paciente en el momento de su aplicación ⁴⁷.

La escala de PANSS se ha colocado como la principal escala utilizada en el mundo para realizar protocolos de investigación en esquizofrenia ⁴⁷ y es tomada como base para definir las fases de la esquizofrénica, ejemplo de ello es que se tomaron 9 ítems de la PANSS para la determinación de la fase de remisión en esquizofrenia propuesta por la doctora Andreasen y sus colaboradores ⁴⁸, además la PANSS fue tomada en cuenta por la APA para realizar la SCID (Structured Clinical Interview and Rating Criteria) la cual es una entrevista estructurada que busca identificar los criterios diagnósticos para esquizofrenia en un paciente ⁴⁹.

La escala de PANSS es una de las más utilizadas en investigaciones acerca de la recaída en pacientes con esquizofrenia⁵⁰, sin embargo no hay un consenso sobre su uso y modo de uso, en algunos estudios se utiliza la escala con un “score baseline” es decir un puntaje de base, al cual se considera como el puntaje de cada paciente durante la fase estable de la enfermedad y se compara en momentos que la sintomatología se exagera o hay necesidad de hospitalización, en otros estudios la escala se utiliza para determinar qué tan intensos son los síntomas durante la recaída sin tomar en cuenta el puntaje de base ⁵⁰.

Descripción de la escala y puntos de corte

La PANSS consta de 30 ítems que evalúan el síndrome esquizofrénico desde una doble perspectiva ⁵¹:

- Dimensional: evalúa la gravedad del síndrome positivo, del negativo, y de la psicopatología general del trastorno esquizofrénico.
- Categorical: clasifica el trastorno esquizofrénico en positivo, negativo o mixto.

Los 30 ítems conforman las siguientes 4 escalas:

- Escala positiva (PANSS-P): 7 ítems, evalúa los síntomas sobreañadidos a un estado mental normal.
- Escala negativa (PANSS-N): 7 ítems, evalúa los déficit respecto a un estado mental normal.
- Escala compuesta (PANSS-C): evalúa la predominancia de un tipo sobre el otro (positivo y negativo).
- Psicopatología general (PANSS-PG): 16 ítems, evalúa la presencia de otro tipo de síntomas en el paciente esquizofrénico (depresión, ansiedad, orientación, etc.).

Ha de ser administrada por un clínico, utilizando la técnica de entrevista semiestructurada, el tiempo aproximado de administración es de 30-40 minutos.

Cada ítem se puntúa según una escala Likert de 7 grados de intensidad o gravedad.

En esta escala el 1 siempre equivale a ausencia del síntoma y el 7 a presencia con una gravedad extrema. Para cada ítem el manual de aplicación de la escala proporciona definición y criterios operativos de bases para la evaluación y de puntuación.

La puntuación en las escalas positiva, negativa, y psicopatología general se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem. Las puntuaciones oscilarán por tanto entre 7 y 49 para las escalas positiva y negativa, y entre 16 y 112 para la psicopatología general.

La puntuación en la escala compuesta se obtiene restando la puntuación en la escala negativa a la puntuación en la escala positiva. Esta escala puede tener valencia positiva o negativa, oscilando sus valores entre -42 y + 42.

No existen puntos de corte para las puntuaciones directas obtenidas, sino que éstas se transforman mediante una tabla de conversión en percentiles. En la siguiente tabla se representan las puntuaciones directas que corresponden a los percentiles 5, 25, 50, 75 y 95 ⁵².

<i>Percentil</i>	<i>Puntuación en la PANSS-P</i>	<i>Puntuación en la PANSS-N</i>	<i>Puntuación en la PANSS-C</i>	<i>Puntuación en la PANSS-PG</i>
5	12	9	-24	28
25	21	19	-10	38
50	26	25	1	45
75	31	35	10	52
95	38	43	19	61

En cuanto a la validación al español, esta fue hecha por el doctor Peralta y colaboradores, en 1992 (B4), su validación y confiabilidad en México quedó a cargo del Dr. Herrera-Estrella y colaboradores en 1993 ⁵³.

3.2.- Insomnio

Uno de los síntomas que más se asocian a la recaída en pacientes con esquizofrenia es el insomnio, sin embargo, no hay publicaciones que refieran claramente las características psicopatológicas y fenomenológicas del mismo.

Históricamente el insomnio se ha clasificado de acuerdo al tipo de síntomas, duración y causa subyacente, y solo aquellos pacientes que cursen con malestares significativos serán candidatos a tratamiento médico ⁵⁴. La variedad taxonómica está plasmada en diferentes sistemas de clasificación, como el DSM-5, ICD-10 o el ICSD-3, este último es el más utilizado en la práctica clínica y el ambiente de investigación ⁵⁴.

3.2.1.- Definición de insomnio

DSM-5

Según el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su 5ª edición⁹, El rasgo esencial del trastorno de insomnio es la insatisfacción con la cantidad o calidad del sueño con quejas sobre la dificultad para conciliar o mantener el sueño. Las molestias del sueño se acompañan de un malestar clínicamente significativo o de un deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento. La alteración del sueño puede ocurrir durante el curso de otro trastorno mental o afección médica, o puede ocurrir de forma independiente.

Pueden aparecer diferentes manifestaciones del insomnio en diferentes momentos del período del sueño.

El insomnio del comienzo del sueño (o insomnio inicial) consiste en la dificultad para quedarse dormido en el momento de acostarse. El insomnio de mantenimiento del sueño (o insomnio medio) conlleva frecuentes o largos despertares a lo largo de la noche.

El insomnio tardío conlleva el despertar temprano con incapacidad para volver a dormir. La dificultad para mantener el sueño es el síntoma individual del insomnio más frecuente, seguido por la dificultad para quedarse dormido, aunque la combinación de estos síntomas es generalmente la presentación más habitual. En el sueño no reparador, la queja de que el sueño es de mala calidad y no deja al sujeto descansado al levantarse a pesar de una duración suficiente, constituye un síntoma frecuente que suele acompañar a la dificultad para iniciar o mantener el sueño.

Criterios diagnósticos de trastorno por insomnio

A. Predominante insatisfacción por la cantidad o la calidad del sueño, asociada a uno (o más) de los síntomas siguientes:

1. Dificultad para iniciar el sueño. (En niños, esto se puede poner de manifiesto por la dificultad para iniciar el sueño sin la intervención del cuidador.)
2. Dificultad para mantener el sueño, que se caracteriza por despertares frecuentes o problemas para volver a conciliar el sueño después de despertar. (En niños, esto se puede poner de manifiesto por la dificultad para volver a conciliar el sueño sin la intervención del cuidador.)
3. Despertar pronto por la mañana con incapacidad para volver a dormir.

B. La alteración del sueño causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral, educativo, académico, del comportamiento u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. La dificultad del sueño se produce al menos tres noches a la semana.

D. La dificultad del sueño está presente durante un mínimo de tres meses.

E. La dificultad del sueño se produce a pesar de las condiciones favorables para dormir.

F. El insomnio no se explica mejor por otro trastorno del sueño-vigilia y no se produce exclusivamente en el curso de otro trastorno del sueño-vigilia (p. ej., narcolepsia, un trastorno del sueño relacionado con la respiración, un trastorno del ritmo circadiano de sueño-vigilia, una parasomnia).

G. El insomnio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento).

H. La coexistencia de trastornos mentales y afecciones médicas no explica adecuadamente la presencia predominante de insomnio.

Especificar si:

- Con trastorno mental concurrente no relacionado con el sueño, incluidos los trastornos por
- consumo de sustancias.
- Con otra afección médica concurrente
- Con otro trastorno del sueño especificar si:

Episódico: Los síntomas duran como mínimo un mes, pero menos de tres meses.

Persistente: Los síntomas duran tres meses o más.

Recurrente: Dos (o más) episodios en el plazo de un año.

- Insomnio agudo y de corta duración (es decir, síntomas que duran menos de tres meses y que, por otro lado, cumplen todos los criterios respecto a la frecuencia, intensidad, malestar y alteración) se codificará como otro trastorno de insomnio especificado.

ICDS-3 (clasificación internacional de trastornos del sueño tercera edición) ⁵⁵

Por otro lado, la asociación americana para la medicina del sueño, publica una clasificación de trastornos del sueño en su tercera edición (ICSD-3), donde define insomnio como:

Una dificultad persistente con el sueño asociado a su iniciación, duración, consolidación o calidad del mismo, esto a pesar de tener las condiciones y la oportunidad adecuada para hacerlo. Lo anterior da como resultado una alteración en la vida cotidiana.

Criterios diagnósticos

Deben presentarse todos los criterios

A. El paciente reporta o los cuidadores del paciente observan, uno o más de los siguientes:

1. Dificultad para iniciar el sueño

2. Dificultad para mantener el sueño
 3. Despertares más tempranos a lo deseado
 4. Resistencia para ir a dormir en un entorno adecuado
 5. Dificultad para dormir sin la intervención del padre o del cuidador
- B. El paciente reporta o los cuidadores del paciente observan, uno o más de los siguientes síntomas diurnos relacionados a la dificultad para dormir:
1. Fatiga/ malestar
 2. Alteraciones en la atención, concentración y memoria
 3. Alteraciones en el desempeño social, familiar, académico u ocupacional
 4. Alteraciones del afecto/irritabilidad
 5. Somnolencia diurna
 6. Problemas conductuales (ej.: hiperactividad, impulsividad o agresión)
 7. Reducción de la motivación/energía/iniciativa
 8. Proclividad a errores/accidentes
 9. Quejas acerca de su insatisfacción con el sueño
- C. Las quejas en el ciclo de sueño/despertar no se pueden explicar únicamente por una inadecuada oportunidad para dormir (ej.: suficiente tiempo asignado para el sueño) o circunstancias inadecuadas para dormir (ej.: el ambiente es seguro, oscuro, quieto y comfortable).
- D. El trastorno del sueño y sus síntomas diurnos asociados ocurren por lo menos 3 veces a la semana.
- E. El trastorno del sueño y sus síntomas diurnos asociados ocurren por lo menos 3 meses para su versión crónica y menos de 3 meses en su versión aguda.
- F. el trastorno de insomnio no está explicado más claramente por otro trastorno del sueño.

3.2.2.- Epidemiología del insomnio

El insomnio después del dolor es el síntoma más común en la consulta médica en general, se cree que la prevalencia anual de un episodio de insomnio en mexicanos es casi del 100 %, en un estudio aplicado a cerca de 16 500 pacientes mexicanos ⁵⁴, se encontró que el 47% presentaron insomnio crónico (más de 3 meses de duración), 35.6% presentaron insomnio subagudo (entre 4 semanas y 3 meses), y 16.8 insomnio transitorio (menos de 4 semanas). En cuanto a la frecuencia cerca del 50% presento insomnio 3 o 4 veces a la semana, mientras que 32.5% de 5 a 7 noches por semana.

Los pacientes de mayor edad presentaron mayor frecuencia y duración del insomnio y en este grupo el subtipo inicial y terminal fueron los más frecuentes. Los individuos jóvenes fueron los que más reportaron insomnio subjetivo, como no reparador.

El insomnio asociado a un trastorno mental fue el más diagnosticado y de este grupo destaca que el 52.1% tiene una frecuencia de 3 a 4 veces por semana, el

54.3% duro más de 3 meses, el insomnio intermedio fue el más frecuente con 32,8% seguido de insomnio inicial con 18.6% ⁵⁴.

Los resultados previos se extrapolan con resultados de investigaciones internacionales, donde de igual forma, el insomnio asociado a un trastorno mental es el más frecuente entre la población ⁵⁶.

3.2.3.- Neurobiología del sueño

En un principio el estudio del sueño se basó principalmente en los cambios eléctricos que sufría la corteza cerebral del paciente durante las diferentes fases del sueño y se comparaba con la actividad eléctrica durante la vigilia, por ello la electroencefalografía fue la primera técnica que dilucidó lo que sucedía en el cerebro mientras se está dormido ⁵⁷.

Sin embargo, posteriormente se descubrió que muchos de los cambios neuroquímicos que acompañaban al sueño sucedían en regiones subcorticales por lo que el electroencefalograma quedó corto para la descripción detallada de la neurobiología del sueño ⁵⁸.

La primera aproximación sobre el control subcortical del sueño fue hecha por Constantine Von Economo, quien describió en pacientes afectados por encefalitis letárgica, 2 variantes en la que un grupo de pacientes se mantenían en coma, mientras que otro grupo no podía dormir, tras estudios histopatológicos post-mortem describió que el hipotálamo posterior era importante para mantener la vigilia, mientras que el hipotálamo anterior y el prosencéfalo basal eran importantes para el sueño ⁵⁹.

Desde principios del siglo XX se iniciaron investigaciones para determinar que controlaba el sueño, estudios en modelos animales identificaron que el control del sueño está relacionado con un sistema de núcleos y vías nerviosas que mantiene al individuo en vigilia, el sistema activador reticular ascendente (SARA) ⁶⁰ posteriormente se describió que el SARA está relacionada con la vigilia. El SARA está compuesto por los siguientes núcleos, proyecciones y regiones (y sus respectivos neurotransmisores):

- Núcleo tégmental latero basal (colinérgico)
- Núcleo tegmentopedunculopontino (colinérgico)
- Locus coeruleus (noradrenérgico)
- Núcleos de Raphe (serotoninérgicos)
- Área ventral tégmental (dopaminérgica)
- Substancia negra (dopaminérgica)
- Proyecciones grises periacueductales en conexión con la corteza
- Proyecciones grises periacueductales en conexión con el tálamo
- Hipotálamo
- Prosencéfalo basal

Tiempo después se encontraron núcleos gabaérgicos los cuales estaban íntimamente relacionados con el inicio del sueño, estos núcleos son el área preóptica ventrolateral (VLPO) y área preóptica medial ⁶¹, los cuales ejercían una actividad inhibitoria sobre algunos núcleos del SARA.

Posteriormente se describieron las fases del sueño, lo cual ayudo a extrapolar los eventos neuroquímicos durante el sueño y la vigilia con fenómenos fisiológicos como los movimientos oculares, tono muscular y la actividad eléctrica del cerebro. La fase REM y la No-REM fueron descritas en 1959 en modelos animales y en 1962 en humanos ⁶².

En 1982 se describieron las hipocretinas u orexinas, un grupo de neuropéptidos excitatorios del hipotálamo, asociados a la vigilia y que estaban implicados en la narcolepsia ^{63,64}.

Con lo anterior el modelo neurobiológico del sueño queda de la siguiente forma, hay un sistema que mantiene al individuo en vigilia, el SARA, mientras que existe un sistema que lleva al sueño, el VLPO, ambos sistemas tienen una interrelación que se conoce como sistema "Flip-Flop" similar a un "sube y baja" donde mientras uno se inactiva el otro comienza su acción y posteriormente el que se activó se inactiva y el otro reinicia su actividad, de forma regulada y cíclica, al parecer las hipocretinas son los reguladores de este sistema⁶⁵.

Ahora bien, también se describió un núcleo que en los mamíferos parece controlar el ciclo circadiano del sueño y que también ejerce un efecto regulador sobre el ciclo de sueño y vigilia, el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. Este núcleo entra en íntima relación entre el SARA y el VLPO para el adecuado control del ciclo de sueño⁶⁶.

El sueño es uno de los fenómenos más complejos dentro del cerebro involucra la interacción múltiples núcleos, vías y regiones y no solo eso también está ligado a la presencia de otras sustancias como melatonina, citosinas, nucleótidos (adenosina), prostaglandinas y hormonas ⁶⁷.

3.2.4.- Clinimetría del sueño

Al igual que con la esquizofrenia, el sueño y sus alteraciones, en este caso el insomnio, también son susceptibles de medirse, es importante medirlos para poder determinar su presencia, intensidad, frecuencia e inclusive su pronóstico. Existen múltiples instrumentos clinimétricos que se han desarrollado para valorar los trastornos del sueño, cada uno de ellos varían según los individuos encuestados. Esta evaluación es fundamentalmente subjetiva e incluye aspectos cuantitativos como, la duración del sueño, el número de despertares, el tiempo de latencia y aspectos cualitativos como la sensación de descanso, el estado de ánimo o el contenido onírico ⁶⁸.

Dependiendo de las características que se deseen evaluar al sueño, será la escala que se utilizara, existen escalas que valoraran diferentes periodos de tiempo, también aquellas que valoran subjetivamente la calidad del sueño y otras que valoran objetivamente las características del sueño ⁶⁸.

Para fines del presente trabajo era necesario utilizar una escala que valorara de forma cuantitativa las alteraciones del sueño, específicamente el insomnio, es por ello que decidí utilizar una de las escalas más usadas en la literatura internacional para la valoración del insomnio, la escala de Atenas de insomnio (AIS) ⁶⁹.

La escala de Atenas tiene su fundamento en los criterios diagnósticos de insomnio no orgánico de la CIE-10 ¹⁰.

Validación y puntos de corte de la escala de Atenas

La escala de Atenas fue traducida y validada en México por el Dr. Nenclares Portocarrero y el Dr. Jimenez-Genchi en el año 2005 ⁷⁰.

La escala de Atenas consta de 8 reactivos, los primeros 4 evalúan cuantitativamente el sueño, el quinto evalúa la calidad del dormir, y los 3 restantes el impacto diurno.

Este instrumento fue diseñado para evaluar un mes previo a su aplicación, sin embargo también es útil evaluando periodos de tiempo más cortos y más largos ⁷⁰.

Los ítems están valorados por una escala tipo Likert donde se puntúa 0, si no hay ninguna dificultad o malestar en el sueño y 3 como la mayor dificultad o malestar en el sueño.

Dentro de las características que valora la escala esta : el inicio del sueño, los despertares nocturnos y por la mañana, el tiempo de sueño, calidad del sueño, la frecuencia y duración de las quejas, el estrés causado por el insomnio y la interferencia con el funcionamiento cotidiano ⁷¹.

La escala tiene una puntuación de 0 a 24 puntos siendo 24 el grado más severo de insomnio, sin embargo no tiene un punto de corte, la escala habla de severidad del insomnio y además permite reconocer diferentes características del sueño que están relacionadas con el insomnio, además de poder determinar el tipo de insomnio que padece el paciente ⁷⁰.

3.3 Recaída

Retomando el punto de la recaída es importante destacar que las recaídas representan costos muy grandes en múltiples aspectos, se ha demostrado que los pacientes que recaen constantemente tienen una menor respuesta al tratamiento de aquellos que no lo hacen⁷², con cada recaída se obtiene un deterioro en el

paciente que complica aún más el curso de la enfermedad y ensombrece el pronóstico de la enfermedad, las recaídas también tienen costos económicos, no solo por la necesidad de tratamientos y hospitalización que generan gastos , también por el periodo no productivo por el que cursa el paciente⁷³.

3.3.1.- Epidemiología de la recaída

Los pacientes que reciben por primera ocasión el diagnóstico de esquizofrenia, tienen altos índices de recaída en los primeros 2 años⁷², en una proyección a 5 años, cerca del 80 % de los pacientes habrá recaído⁷⁴. Aquellos pacientes que recién salieron de hospitalización, tendrán una recaída de hasta el 52% de ellos en un lapso no mayor a 1 año⁷⁵, aquí es importante destacar que aquellos pacientes que recaen y que están bajo tratamiento, es decir no han dejado su medicación, asocian la recaída al uso de sustancias⁷⁶, un punto que abundaré más adelante.

Desafortunadamente uno de los factores que influyen en la pobre respuesta ante una recaída por parte de los clínicos es, de origen, la definición operacional de recaída, ya que en muchas ocasiones cada estudio pone sus criterios o síntomas para definir recaída, y estos no siempre coinciden con los de otros estudios. Ya se han hecho esfuerzos para definir la recaída en esquizofrenia ⁷⁷ sin embargo han sido poco fructíferos, en los últimos años un punto que ha contribuido es la creación del grupo de investigación sobre la remisión en esquizofrenia, la cual ha definido remisión y por concomitancia definió la recaída⁴⁸.

Existen datos, signos y síntomas que se han asociado con la inminencia de una recaída en los pacientes con esquizofrenia, en un estudio se mostró que la ansiedad se presentó en un 38% de los pacientes que posteriormente presentaron una recaída, alteraciones cognitivas en un 26%, síntomas somáticos en un 21%, mientras que los trastornos del sueño se presentaron hasta en un 43% ⁷⁸. La relación entre la recaída de un paciente esquizofrénico y el insomnio concurrente, es amplia, en múltiples textos se describe, sin embargo, hay pocos estudios que se enfocan en determinar las características de esta relación.

3.3.2.- Definición de recaída

Como mencionaba previamente el concepto de recaída es, en principio, uno de los principales problemas. Desde el inicio de la descripción de la esquizofrenia, el mismo Emil Kraepelin tuvo disonancias sobre la recaída en la *demetia praecox*, reconoció un curso con reactivaciones de la sintomatología, sin embargo, no aclaró si se trataba solo de una exacerbación de la sintomatología o una reactivación de la misma ⁷⁷.

Desde hace algunos años el estudio de la recaída en pacientes con esquizofrenia se ha hecho cada vez más relevante, los estudios de la doctora Andreasen ⁴⁸ y sus criterios de remisión de la enfermedad han hecho hincapié en la importancia de la descripción del curso de la enfermedad y entre esto la importancia de la recaída.

Destaca que múltiples estudios a nivel internacional han resaltado la importancia de la prevención de una recaída, como una pieza clave en el tratamiento de la esquizofrenia ⁵⁰. Lo anterior es importante pues se ha reconocido un efecto tóxico y potencializable de cada recaída que sufre un paciente, además de requerirse cada vez más tiempo para la recuperación del mismo ⁷⁹.

Hay evidencia que, en periodos largos de recaída o recaídas frecuentes, impactan disminuyendo los volúmenes cerebrales de forma global y principalmente en regiones del lóbulo frontal ⁷⁹.

En los últimos años han aparecido en la literatura internacional múltiples documentos que recaban información sobre la definición de recaída y sus síntomas desencadenantes, destaca que la hospitalización del paciente resulta en uno de los puntos más importantes y en ocasiones es sustituto de la definición de recaída ⁵⁰.

La recaída no solo impacta en el paciente también ocasiona problemas a nivel familiar y social, llevado a un deterioro emocional y económico de la familia ⁸⁰.

Sin embargo la definición de recaída, como mencione previamente, es ambigua, en un meta-análisis publicado en 2015 con una n=< 15000 ⁸¹ se encontró que la mayoría de los estudios no definen la recaída (cerca del 55%), mientras que los restantes la asimilan a la pérdida de la funcionalidad, necesidad de hospitalización psiquiátrica, exacerbación de la psicosis o un deterioro clínico marcado.

En una revisión⁵⁰ de alrededor de 1106 artículos y 5 guías clínicas con validez internacional, se encontró que, ninguna de las guías clínicas (incluidas la APA, NICE, WFSBP) define recaída, además de los estudios clínicos cerca del 30% la definen como la necesidad de hospitalización, y un 70% la asocian a una elevación en el puntaje de una escala clinimétrica aplicada, sin embargo se encontraron 10 diferentes escalas, siendo la escala de PANSS la que más se utilizó, con cerca del 8% del total. Ahora bien, aunque varios estudios utilizaron la escala de PANSS no queda claro que tanto debe puntuar la escala para que se considere una recaída, por tanto y en conclusión el factor que a nivel mundial es considerado como símil a una recaída en la mayoría de los estudios clínicos es la necesidad de hospitalización.

Ahora bien, aun cuando no hay una definición clara de recaída, si hay una subdivisión de esta, se ha clasificado como intervencional y natural, o secundaria y primaria, ambas correspondientes⁸², la intervencional o secundaria es la más frecuente situándose hasta en un 70% del total de pacientes que recaen⁵⁰, principalmente asociada a la falta de adherencia al tratamiento o el uso de sustancias⁸³, la recaída primaria o natural es aún un tema, que no se ha tocado en la literatura internacional, poco se sabe sobre los mecanismos neurobiológicos de la recaída primaria⁸¹.

En cuanto a la recaída secundaria, al dejar el tratamiento antipsicótico, es mayor la posibilidad de recaer si la suspensión es abrupta, ya que aquellos pacientes que han dejado el medicamento de forma paulatina recaen menos que aquellos que la suspenden súbitamente⁸⁴.

Por lo anterior y basado en la literatura internacional, utilizaré al criterio de “necesidad de hospitalización” como criterio definitorio de recaída en pacientes con esquizofrenia.

3.3.3.- Neurobiología de la recaída

Un aspecto relevante son los mecanismos neurobioquímicos que ocurren durante la recaída, es conocido el papel de la dopamina y su desregulación en la esquizofrenia⁸⁵ y al parecer tiene también un papel definitorio en la recaída⁸¹.

Resulta muy impactante encontrar estudios que refieren que aquellos pacientes que toman tratamiento antipsicótico, específicamente bloqueadores del receptor D2, en el momento de suspender el tratamiento tienen un riesgo mayor de recaída que aquellos pacientes que no toman antipsicóticos, esto al parecer asociado a una sensibilización a nivel de receptores que hace más proclive a la recaída a este grupo de pacientes que ha ocupado antipsicóticos⁸⁶. Este fenómeno es algo ya conocido en otros campos de la neurobiología, y es llamado regulación al alza de los neuroreceptores. Si bien esta información no está completamente aceptada, hay varios investigadores que han descrito este fenómeno y lo han propuesto como parte de la neurobiología de la recaída.

Se han propuesto marcadores biológicos asociados a la recaída, principalmente metabolitos de catecolaminas, como el 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) y la noradrenalina, que hablan de una hiperactividad dopaminérgica, pero no solo dopaminérgica, también serotoninérgica, lo que lleva a buscar en conjunto cambios en biomarcadores y cambios en la conducta, tales como ansiedad, paranoia y cambios en los patrones de sueño-vigilia como predictores de la recaída^{87,88}.

Ahora bien, no solo los sistemas dopaminérgicos están implicados en la recaída, al parecer el sistema nervioso autónomo, también muestra cambios durante la recaída en pacientes esquizofrénicos, hay estudios que usan la conductancia de la piel, mediante potenciales evento-relacionados y se ha notado una diferencia entre pacientes esquizofrénicos que están por recaer o han recaído y aquellos que se mantienen en fase estable. Al parecer hay un “hiperarousal” del sistema nervioso autónomo durante las fases de recaída de la esquizofrenia ⁸⁹.

Además del sistema nervioso autónomo, el sistema endocrino también tiene un papel en la recaída de la esquizofrenia, es bien conocida la relación entre el cortisol y el estrés, el eje hipotálamo-pituitaria -adrenal en los pacientes que recaen esta alterado, se ha notado una regulación a la baja de los receptores para cortisol en este eje, lo que contribuye a una activación subcortical dopaminérgica, aumentando la posibilidad de desarrollar sintomatología psicótica ⁹⁰. Si bien se ha demostrado esta relación, hay poca evidencia que sea significativa al respecto.

Otro sistema implicado en la recaída es el sistema inmunológico, hay estudios que muestran que los linfocitos CD4 y CD8 están aumentados en estados previos a la psicosis y durante la psicosis, y una vez que se instaura tratamiento disminuyen, no solo el sistema celular cambia, también el humoral; hay una serie de citocinas elevadas, como la IL-6, sIL-6, IL-1RA y otras que disminuyen su concentración como la IL-2. El sistema inmunológico es otro marcador que podría ser útil para el reconocimiento de la recaída en la esquizofrenia ⁹¹.

El estrés es otro factor que debe tomarse en cuenta hablando de la neurobiología de la esquizofrenia ; si bien es conocido que múltiples estresores dan como resultado cambios psicológicos que pueden asociarse con la aparición de síntomas psicóticos o inclusive trastornos del espectro esquizofrénico ⁹² , también es conocida la relación entre estresores de la vida cotidiana asociados a recaída en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, se ha visto que pacientes que se someten a estrés, muestran niveles elevados de dopamina, secundario a una elevación de cortisol que altera el funcionamiento del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal que ocasiona una elevación de catecolaminas, entre ellas dopamina subcortical, lo anterior da como resultado una mayor predisposición para la exacerbación de síntomas psicóticos o una recaída en la enfermedad ²⁵.

Otro punto sobre el estrés que es importante, es la desregulación dopaminérgica, ocasionada por una mala transmisión glutamatérgica a nivel cortical, principalmente en la corteza prefrontal, estos cambios bioquímicos son prácticamente la explicación bioquímica simplificada de la esquizofrenia ⁹³.

El estrés es un factor importante en la recaída, pero asociado a él está otro concepto que también es de relevancia, la resiliencia, en la experiencia clínica cuando 2 pacientes se sometan a estresores similares, no siempre los 2 tienen una respuesta similar, hay pacientes que se consideran estrés-resilientes mientras que existe otro grupo estrés-reactivos ⁹⁴, para conocer las causas de esta resiliencia es necesario abundar en la neurobiología de la resiliencia, lo cual es un campo poco explorado pero con grandes expectativas a futuro, lo que sí se puede mencionar es que múltiples factores como el temperamento, las características de personalidad, el entorno en el que se desarrolla el paciente, la emoción expresada de sus familiares ⁹⁵, son algunos de los múltiples factores que intervienen en la resiliencia al estrés que puede tener un paciente.

Ahora bien, uno de los factores más asociados a la recaída es el uso y abuso de sustancias, en este tenor hay 2 vertientes que explican la recaída: los efectos biológicos de las sustancias y la no adherencia al tratamiento concomitante ⁹⁶.

Muchos pacientes inician o continúan el uso de sustancias durante la fase estable o de remisión de la esquizofrenia, la patología dual es un tema ya conocido por muchos psiquiatras y se sabe su gran importancia para el adecuado manejo y tratamiento de estos pacientes, el consumo de sustancias ocasiona una desregulación dopaminérgica que lleva al paciente a una recaída, aunado al abandono del tratamiento asociado al consumo de sustancias, es por ello que el consumo de sustancias se sitúa como el principal factor que lleva a la recaída secundaria.

En resumen, múltiples son los factores neurobiológicos que llevan a un paciente a recaer, hay un consenso que menciona a la dopamina como la vía final que explica la recaída, sin embargo cometeríamos un error si solo pensamos en la dopamina como causa fundamental, ya he mencionado el papel que tiene el sistema endocrino, el sistema inmunológico, el sistema nervioso autónomo, el estrés e inclusive la resiliencia en el desarrollo de una recaída, al igual que la esquizofrenia, su recaída debe verse de forma multidimensional, hay biomarcadores que podrían ser útiles para prevenir o identificar tempranamente una recaída, pero ninguno de ellos podrá funcionar por sí solo, siempre será necesario una evaluación integral y multidimensional para identificar la recaída en un paciente.

3.3.4.- Fenomenología de la recaída

Varios autores han intentado describir los fenómenos que ocurren durante la recaída de un paciente con esquizofrenia, tal vez la descripción más detallada la tenga Docherty y sus colaboradores, ellos describieron que el proceso de recaída

en pacientes con esquizofrenia tiene 6 fases, describiéndolas de la siguiente manera:

- La fase cero donde el paciente está estable, donde se adapta adecuadamente a las demandas de su ambiente.
- La fase 1 donde se muestra una sobrecarga cognitiva con ansiedad, irritabilidad, destructibilidad y disminución del desempeño.
- En la fase 2 se muestra restricción de la conciencia, apatía, indiferencia, aislamiento, desesperanza, aburrimiento y cambios en los ciclos circadianos, manifestada principalmente con insomnio o en ocasiones hipersomnia.
- En la fase 3 hay desinhibición, pobre control de impulsos, ataques de ira, puede haber alteraciones afectivas.
- La fase 4 hay desorganización psicótica, deterioro perceptual y cognitivo, fragmentación de la conciencia, pérdida del autocontrol.
- En la última fase hay una reorganización psicótica, con sistemas delirantes estructurados recuperando el control y con una reducción de la ansiedad.

Este es el modelo más completo sobre las fases de una recaída⁹⁷.

Existe otro modelo con 3 fases donde se inicia con disfunción atencional, desrealización seguido por ánimo depresivo, pérdida del interés y del auto cuidado, alteraciones del sueño y termina con la instauración de síntomas psicóticos⁹⁸.

Algo a destacar es que en ambos modelos fenomenológicos uno de los síntomas que se repiten y que todo clínico identifica en las fases de la recaída es las alteraciones del sueño, las cuales serán descritas en su oportunidad y extensión, ya que son pieza fundamental de este trabajo.

3.3.5.- Early Warning Signs

Por último, en cuanto a la recaída destaca que, si bien ha estado en la literatura desde hace 20 años, aun no hay consenso sobre él y promete ser uno de los principales factores que impacten en la clínica cotidiana, mejorando la calidad de vida de los pacientes y disminuyendo las probabilidades de recaída. Hablo de los signos de advertencia temprana o también conocidos como EWS por sus siglas en ingles. Estos signos se han descrito como signos blandos o signos tempranos los cuales ocurren poco tiempo antes de la presencia franca de sintomatología psicótica y tienen gran valor clínico pues el medico podría hacer una intervención previo a la recaída para poder evitarla y dando como resultado la prevención de la enfermedad mental.

Múltiples investigadores han mostrado que hay cambios en el pensamiento, afecto y comportamiento que preceden a un estado psicótico, dentro de estos cambios siempre ha estado presente los problemas con el sueño principalmente el insomnio ⁹⁹, en una revisión de la literatura sobre signos prodrómicos o signos tempranos predictores de recaída se encontraron 22 signos, de los cuales 4 resultaron clínicamente significativos, y de estos, los problemas para dormir fueron los signos tempranos con mayor relación respecto a una recaída en pacientes con esquizofrenia ¹⁰⁰.

Por otro lado, otros estudios muestran que entre el 61 y 68 % de los pacientes y familiares reconocen a los problemas para dormir como un síntoma que precedió a la recaída en un episodio psicótico ¹⁰¹.

Se ha encontrado que existe en un periodo de tiempo en el que se presentan estos síntomas y que posteriormente se presenta la franca psicosis, en un estudio se mostró que del 7 al 11 % de los pacientes presentan síntomas tempranos 1 día previo a la recaída, entre el 16 y el 24% los tuvieron entre 2 y 7 días y posteriormente recayeron, y entre el 50 y 68% presento estos síntomas entre 8 días y un mes previos a presentar una recaída ¹⁰¹, de tal manera que existe suficiente tiempo en una gran proporción de pacientes para poder determinar los signos tempranos y prever una recaída.

Un aspecto a destacar asociado a los EWS, es lo que muchos investigadores han llamado la “relapse signature” o firma de la recaída.

Muchos pacientes unos días antes de reiniciar su sintomatología, presentan una serie de cambios en su comportamiento, afecto y pensamiento que no necesariamente forman parte de la sintomatología, pero si son constantes antes de la recaída, a esto se le conoce como firma de la recaída ¹⁰⁰, esto se descubrió gracias a los familiares ya que son ellos los que conviven con el paciente y pueden identificar estos cambios sutiles en el paciente. Cada paciente tiene un conjunto de características diferentes y por ello se considera una firma o una huella, para cada paciente habrá una diferente ¹⁰².

Es labor del clínico en colaboración con los familiares y con el mismo paciente identificar la firma de la recaída para poder evitar la reaparición de la sintomatología.

3.4.- Insomnio asociado a la recaída en pacientes con esquizofrenia

El insomnio es uno de los síntomas que más se ha asociado a la esquizofrenia ¹⁰³, particularmente en momentos en los que el paciente este proclive a recaer o previo a la exacerbación de síntomas ¹⁰⁴, desde los primeros acercamientos a la

enfermedad con Kraepelin ya se describían alteraciones del sueño ⁴ también lo hizo posteriormente Bleuler ⁵. Sin embargo, esta observación es básicamente empírica, pocos estudios la describen.

Hay estudios que muestran alteraciones en el sueño del paciente esquizofrénico, aunque no necesariamente la asocian a la recaída, por ejemplo, se sabe que el sueño del esquizofrénico tiene una latencia de sueño aumentada, hay reducción del tiempo total de sueño además de tener un sueño fragmentado, interrumpido por múltiples despertares. Además, se ha encontrado insomnio inicial e intermedio en aquellos pacientes con esquizofrenia, inclusive en los que están estables en su patología ¹⁰⁵ este insomnio residual está presente entre un 16 y un 30% de los pacientes ¹⁰⁶.

A continuación, se muestra una tabla con los resultados de 2 meta-análisis que se realizaron a pacientes con esquizofrenia, mostrando cuales fueron los principales trastornos del sueño que manifestaron tanto de forma subjetiva en una entrevista y de forma objetiva mediante polisomnografía ^{107,108}.

Anormalidades del sueño en esquizofrenia	
Valoración subjetiva	Valoración objetiva (PSG)
Pobre calidad de sueño	Pobre eficiencia de sueño SE
Insomnio inicial (latencia del sueño aumentada)	Reducción del tiempo total de sueño (TST)
Insomnio intermedio	Insomnio inicial, intermedio y final
Somnolencia generalizada	Déficit de sueño de ondas lentas (SWS)
Poco descanso y agitación	Latencia disminuida del sueño REM (RL)
Cambio de ciclo sueño-vigilia	Reducción de 0-3 Hz en las ondas del sueño N-REM
Alucinaciones hipnagógicas	Incremento de 20-35 Hz en la frecuencia de onda
Pesadillas	Reducción de las espigas del sueño N-REM

Tabla 1.- anomalías del sueño en esquizofrenia PSG: polisomnografía

A continuación se mencionan algunas de las principales características del sueño, varias de ellas son medidas y obtenidas por polisomnografía, buscando tener un panorama más extenso y para aprovechar más la información vertida por los cuadros anexos.

Variables del sueño	
Eficiencia de sueño (SE)	Es el número de minutos de sueño dividido entre el número de minutos en cama. Multiplicado por 100 para expresarlo en porcentaje. Normalmente es de 85 a 90%
Latencia de sueño (SL)	Tiempo que transcurre desde que se apaga la luz e inicia el sueño. Habitualmente 20 minutos.
Tiempo total de sueño (TST)	Tiempo total que pasa un individuo dormido, restando el tiempo que emplea en despertares.
Calidad de sueño (SQ)	Parámetro subjetivo que engloba la experiencia de sueño que tiene cada paciente, tomando en cuenta, el tiempo de sueño, sensación de recuperación posterior al sueño.
Despertares (AW)	Momento en el que mediante polisomnografía, se regresa a actividad alfa o beta posterior a estar en fases REM o NREM
Sueño de ondas lentas (SWS)	También llamado sueño profundo, sucede durante la fase N3 del NREM caracterizado por una actividad delta del electroencefalograma (0-4 Hz)
Latencia del REM (RL)	Tiempo que transcurre entre el momento de iniciar el sueño y el tiempo en el que inicia la fase REM.
WASO	“Wake after sleep onset” suma del tiempo total ocupado en los despertares, desde el inicio del sueño hasta el último despertar.

Ahora bien, también es importante correlacionar los síntomas clínicos y los cambios en las variables del sueño, datos que se exponen en la siguiente tabla extraída de un estudio de Benson et al ¹⁰⁹:

Correlación entre síntomas clínicos y variables del sueño afectadas	
Severidad clínica global	Incremento del WAKE, decremento del SWS y RL
Síntomas positivos	Incremento de SL, EMs, HFA y decremento del SE y RL
Síntomas negativos	Disminución del SWS, RL y SWA
Trastornos del pensamiento	Disminución de SWS
Pobre desempeño	Disminución del SWS y RL

Abreviaturas: EMs.- actividad de los movimientos oculares en el REM; HFA.-actividad de alta frecuencia en el EEG; RL.- latencia del sueño REM; SE.- eficiencia del sueño; SL.- latencia de sueño; SWA.- actividad de onda lenta en el EEG; SWS.- sueño de ondas lentas o N3; WAKE.- tiempo de despertar después del inicio del sueño.

Las alteraciones en el sueño en la esquizofrenia son múltiples y variadas, en particular el insomnio es la disosmia más frecuente en esquizofrenia¹⁰³.

Este insomnio está acompañado por una latencia del sueño (SL) aumentada y una eficiencia de sueño (SE) empobrecida, características asociadas al estado de hiperalerta y agitación psicótica de la esquizofrenia.

Otro punto que se relaciona con el insomnio, es la alteración en el ciclo sueño-vigilia, que en el paciente esquizofrénico esta alterado, hay estudios que teorizan una posible afección del núcleo supraquiasmático asociado a un estado hiperdopaminérgico que lleva a la disrupción del ciclo circadiano ¹¹⁰ inclusive postulan un tratamiento a base de melatonina para el control de este trastorno del ciclo circadiano.

Un factor determinante en el insomnio del esquizofrénico es que el tratamiento que recibe afecta, e inclusive puede mejorar el insomnio concomitante, múltiples fármacos antipsicóticos tienen como efecto colateral la inducción de sueño, sin embargo, alteran algunos otros parámetros del sueño (ver cuadro siguiente) lo que genera en el paciente una experiencia de discomfort con el sueño.

Efecto de los antipsicóticos de primera y segunda generación en las variables de la PSG	
Antipsicóticos de primera generación	
Clorpromazina	Incremento del TST, SWS, RL; decremento de SL, WASO.
Thiotixeno	Incremento de TST, SE, SWS, RL; decremento en SL y WASO.
Flupentixol	Incremento en TST, SE, fase N1; decremento en SL
Haloperidol	Incremento en TST, SE, fase N1; decremento en SL, fase N2 y WASO
Antipsicóticos de segunda generación	
Clozapina	Incremento de TST, Fase N1, RL; decremento en SL, WASO y SWS.
Olanzapina	Incremento en TST, SE, Fase N2, SWS, TRL; decremento en WASO, Fase N1.
Paliperidona	Incremento en TST, SE, Fase N2; decremento en SL, -WK, Fase N1.
Quetiapina	Incremento en TST, SE, Fase N2; decremento en SL, WASO.
Risperidona	Incremento en SWS
Ziprasidona	Incremento en TST, SE, Fase N2, SWS, RL; decremento en WASO, -WK, fase N1.

Abreviaturas: TST.- tiempo total de sueño; RL.- latencia del sueño REM; SE.- eficiencia del sueño; SL.- latencia de sueño; SWS.- sueño de ondas lentas o N3; WAKE.- tiempo de despertar después del inicio del sueño; WASO.- wake after sleep onset.

El insomnio es un síntoma asociado a la esquizofrenia, pero poco se ha investigado sobre sus características clínicas y menos sobre su presentación como síntoma asociado a la recaída, es por ello que el presente trabajo busca

mencionar las características del insomnio en pacientes que sufren una recaída y poder asociarlo con la intensidad de esta recaída.

4.- METODOLOGIA

4.1 JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Las recaídas durante el curso de la esquizofrenia representan múltiples inconvenientes para el paciente que las sufre, desde la neurotoxicidad ya comprobada que se genera por la exacerbación de los síntomas, hasta los problemas sociales, familiares y económicos que conlleva la necesidad de un internamiento psiquiátrico debido a una recaída, es por ello que se necesitan signos o síntomas tempranos que ayuden al paciente, a sus familiares y a su médico para evitar una recaída o disminuir su intensidad.

Uno de esos síntomas es el insomnio, sin embargo, hay muy pocos estudios que relacionen este síntoma con una posible recaída, es por ello que en este estudio se relacionan múltiples características del insomnio con la presencia de recaídas en pacientes con esquizofrenia.

Desde tiempos pasados, como en la antigua Grecia, se notó que la esquizofrenia es un padecimiento acompañado por una serie de síntomas que se presentan previos a la aparición de los síntomas principales de este trastorno, el problema de identificar los síntomas predecesores o predictores de recaída se ha planteado desde entonces, en épocas más cercanas Bleuler y Kraepelin hicieron notar la necesidad de un síntoma predictor, sin embargo no fue su principal interrogante así que, este tema se ha mantenido en el ámbito empírico, pues se sabe por la fenomenología que si existen estos síntomas, entre ellos el insomnio, sin embargo no hay estudios con fundamentos suficientes para que se promulgue al insomnio como síntoma predictor o asociado a la recaída, es por ello que este trabajo tiene como objetivo su identificación y plantea la siguiente pregunta, ¿hay asociación clínica del insomnio con la recaída en pacientes con esquizofrenia?

4.2.- OBJETIVO:

Objetivo general

Identificar al insomnio como síntoma asociado a la recaída, además de reconocer que características del insomnio tienen mayor relación con esta.

Objetivos específicos

1. Identificar la presencia o ausencia del insomnio durante los días previos a la exacerbación de síntomas que llevo a la necesidad de hospitalización.
2. Determinar las características clínicas del insomnio asociado a la recaída para determinar qué tipo, frecuencia e intensidad es la más frecuente que se presenta durante la fase de recaída.
3. Identificar mediante la escala de PANSS la intensidad de los síntomas que llevaron a la recaída y asociar estos con las características clínicas del insomnio que presenta el paciente.
4. Reconocer si hay relación entre la intensidad de la recaída y la presencia o ausencia de insomnio como signo predictor.

4.3.- HIPOTESIS

HI: El insomnio es un síntoma asociado a la recaída y su presencia e intensidad está asociado a una mayor probabilidad de presentar síntomas exacerbados en fase aguda de la esquizofrenia.

HO: El insomnio no es un síntoma asociado a la recaída y su presencia e intensidad no está asociado a una mayor probabilidad de presentar síntomas exacerbados en fase aguda de la esquizofrenia.

4.4.- Variables

Variables independientes: recaída en la sintomatología de la esquizofrenia, insomnio.

Variables dependientes: variables cuantitativas y cualitativas del insomnio, hospitalización del paciente, modificación del esquema terapéutico, tiempo de evolución con el diagnóstico.

Cuadro de operalización de variables (ver anexo)

4.5.- Muestra

El estudio se llevó a cabo en pacientes hospitalizados del hospital Fray Bernardino Álvarez, con no más de 24 horas de hospitalización que cumplieron con los criterios de inclusión, previa firma del consentimiento informado y conocimiento de las implicaciones del estudio.

4.6.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de esquizofrenia basados en criterios del CIE-10, asentado en el expediente clínico del paciente.
- Pacientes sin diagnóstico de algún trastorno del sueño.
- Pacientes sin diagnóstico de algún otro trastorno psiquiátrico.
- Pacientes sin diagnóstico de alguna enfermedad médica que ocasione alteraciones en el sueño.
- Pacientes que no hayan requerido internamiento en hospitalización continúa por exacerbación de síntomas de esquizofrenia en el último mes previo a iniciar el estudio.
- Pacientes con edades entre 18 y 60 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con consumo activo de sustancias.
- Pacientes con analfabetismo.
- Pacientes con algún grado de retraso mental.
- Pacientes con diagnóstico de algún trastorno del sueño.
- Pacientes con diagnóstico de algún otro trastorno psiquiátrico.
- Pacientes con diagnóstico de alguna enfermedad médica que ocasione alteraciones en el sueño.

4.7.-TIPO DE ESTUDIO:

Longitudinal, descriptivo y correlacional.

4.8.- INSTRUMENTO

Para el presente estudio se utilizó la escala de valoración para insomnio de Atenas que permitió reconocer la presencia del mismo, su intensidad, así como valores cuantitativos y cualitativos.

La escala de Atenas fue traducida y validada en México por el Dr. Nenclares Portocarrero y el Dr. Jimenez-Genchi en el año 2005.

La escala de Atenas consta de 8 reactivos, los primeros 4 evalúan cuantitativamente el sueño, el quinto evalúa la calidad del dormir, y los 3 restantes el impacto diurno.

Este instrumento fue diseñado para evaluar un mes previo a su aplicación.

Los ítems están valorados por una escala tipo Likert donde se puntúa 0, si no hay ninguna dificultad o malestar en el sueño y 3 como la mayor dificultad o malestar en el sueño.

Dentro de las características que valora la escala esta : el inicio del sueño, los despertares nocturnos y por la mañana, el tiempo de sueño, calidad del sueño, la frecuencia y duración de las quejas, el estrés causado por el insomnio y la interferencia con el funcionamiento cotidiano⁷¹.

La escala tiene una puntuación de 0 a 24 puntos siendo 24 el grado más severo de insomnio, sin embargo no tiene un punto de corte, la escala habla de severidad del insomnio y además permite reconocer diferentes características del sueño que están relacionadas con el insomnio, además de poder determinar el tipo de insomnio que padece el paciente.

La escala es auto aplicable, y el tiempo de aplicación oscila entre 5 y 10 minutos.

También se utilizó la escala de PANNS para determinar las puntuaciones en 3 dimensiones psicopatológicas que muestren la intensidad de los síntomas que presenta el paciente y poder compararlas con los datos arrojados con la escala de Atenas.

La PANSS consta de 30 ítems que evalúan el síndrome esquizofrénico, los 30 ítems conforman las siguientes 4 escalas:

- Escala positiva (PANSS-P): 7 ítems, evalúa los síntomas sobreañadidos a un estado mental normal.
- Escala negativa (PANSS-N): 7 ítems, evalúa los déficit respecto a un estado mental normal.
- Escala compuesta (PANSS-C): evalúa la predominancia de un tipo sobre el otro (positivo y negativo).
- Psicopatología general (PANSS-PG): 16 ítems, evalúa la presencia de otro tipo de síntomas en el paciente esquizofrénico (depresión, ansiedad, orientación, etc.).

Fue administrada por un clínico, utilizando la técnica de entrevista semiestructurada, el tiempo aproximado de administración es de 30-40 minutos. Cada ítem se puntúa según una escala Likert de 7 grados de intensidad o gravedad.

En esta escala el 1 siempre equivale a ausencia del síntoma y el 7 a presencia con una gravedad extrema. Para cada ítem el manual de aplicación de la escala

proporciona definición y criterios operativos de bases para la evaluación y de puntuación.

La puntuación en las escalas positiva, negativa, y psicopatología general se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem. Las puntuaciones oscilarán por tanto entre 7 y 49 para las escalas positiva y negativa, y entre 16 y 112 para la psicopatología general.

La puntuación en la escala compuesta se obtiene restando la puntuación en la escala negativa a la puntuación en la escala positiva. Esta escala puede tener valencia positiva o negativa, oscilando sus valores entre -42 y + 42.

No existen puntos de corte para las puntuaciones directas obtenidas, éstas se transforman mediante una tabla de conversión en percentiles.

En cuanto a la validación al español, esta fue hecha por el doctor Peralta y colaboradores, en 1992 ⁵², su validación y confiabilidad en México quedó a cargo del Dr. Herrera-Estrella y colaboradores en 1993 ⁵³.

Se aplicó un breve cuestionario para la identificación de datos demográficos que ayudó a la adecuada identificación de los pacientes y sus datos de relevancia como edad, género, origen étnico, tiempo de diagnóstico con esquizofrenia.

4.9.- Procedimiento

El estudio se llevó a cabo durante el transcurso de un mes, en el servicio de urgencias donde se identificaron los pacientes que fueron atendidos y requirieron hospitalización y que cumplieron con los criterios de inclusión, tomando en cuenta que el diagnóstico del paciente debió ser de esquizofrenia y estuvo asentado en el expediente como tal, para dar consistencia al estudio en relación con el expediente. Posteriormente se buscaron a los pacientes en los diversos servicios de hospitalización y se les aplicó la entrevista estructurada con la finalidad de evaluar la escala de PANSS y posteriormente la escala de Atenas, este instrumento está diseñado para la identificación de trastornos del sueño, en específico insomnio, previo a esto se le explicó a los pacientes las características del estudio y firmaron el consentimiento informado pertinente. Se tomaron los datos demográficos y de interés durante la entrevista. Una vez obtenidas ambas escalas clinimétricas, se vaciaron los resultados en una base de datos y posteriormente se hizo el análisis estadístico mediante el programa SPSS versión 22.0 para encontrar asociaciones entre la intensidad de los síntomas, la presencia de recaída y el insomnio en pacientes con esquizofrenia.

4.10.- Consideraciones éticas

En el presente estudio se solicitó la autorización del paciente para su participación. De acuerdo con el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación, el estudio es de riesgo mínimo y en todo momento se mantuvo el respeto a la dignidad del paciente, así como la protección de sus derechos, sus datos personales y su bienestar. En ningún momento se pusieron los intereses del estudio sobre el bienestar y salud del paciente, el paciente tuvo total libertad de abandonar el estudio en cualquier momento, en caso que así lo deseara o su estado de salud lo ameritara, situación que no ocurrió.

5.- Resultados

Una vez aplicados los instrumentos de medición, PANSS y Atenas, al grupo de la muestra, se obtuvieron los resultados de tales instrumentos, los cuales fueron congregados en una base de datos del software SPSS versión 22.0 y posteriormente se analizaron estadísticamente los datos.

La muestra final fue de 63 pacientes de los cuales todos ellos cumplieron con los criterios de inclusión para el estudio, ninguno de ellos cumplía con algún criterio de exclusión, debido a la naturaleza de la sintomatología psicótica, se decidió excluir a 5 de ellos ya que las respuestas en la escala de Atenas eran inconsistentes (puntuaciones totales de 0 o reactivos sin contestar), por lo que la muestra final fue de 58 pacientes, se calculó el tamaño de la muestra con el software STATS 2.0, planteando un universo muestral acorde a la población que atiende anualmente el hospital Fray Bernardino Álvarez de pacientes con recaída en esquizofrenia y el resultado fue 56, por lo que la muestra es válida para el estudio.

5.1 Análisis demográfico

En la muestra se obtuvo una relación de 1.75: 1 hombre: mujer, un tanto superior a lo reportada por la bibliografía mundial de 1.4: 1.

Se evaluaron 37 hombres y 21 mujeres (ver gráfico 1), cuya edad promedio fue de 35.64 años en cuanto a su estado civil el 56.4% eran solteros seguidos de los casados con 24.9% (ver gráfico 1), la mayoría tenía una grado de estudios de

secundaria, representada por el 50% de los pacientes seguido de preparatoria con 32% (ver gráfico 1).

Por otra parte en cuanto a su ocupación (ver gráfico 2), el 43.1% estaban desempleados y el 22.4% eran comerciantes y por último el tiempo que llevaban con diagnóstico de esquizofrenia fue en su mayoría superior a los 11 años con 39.6% del total.

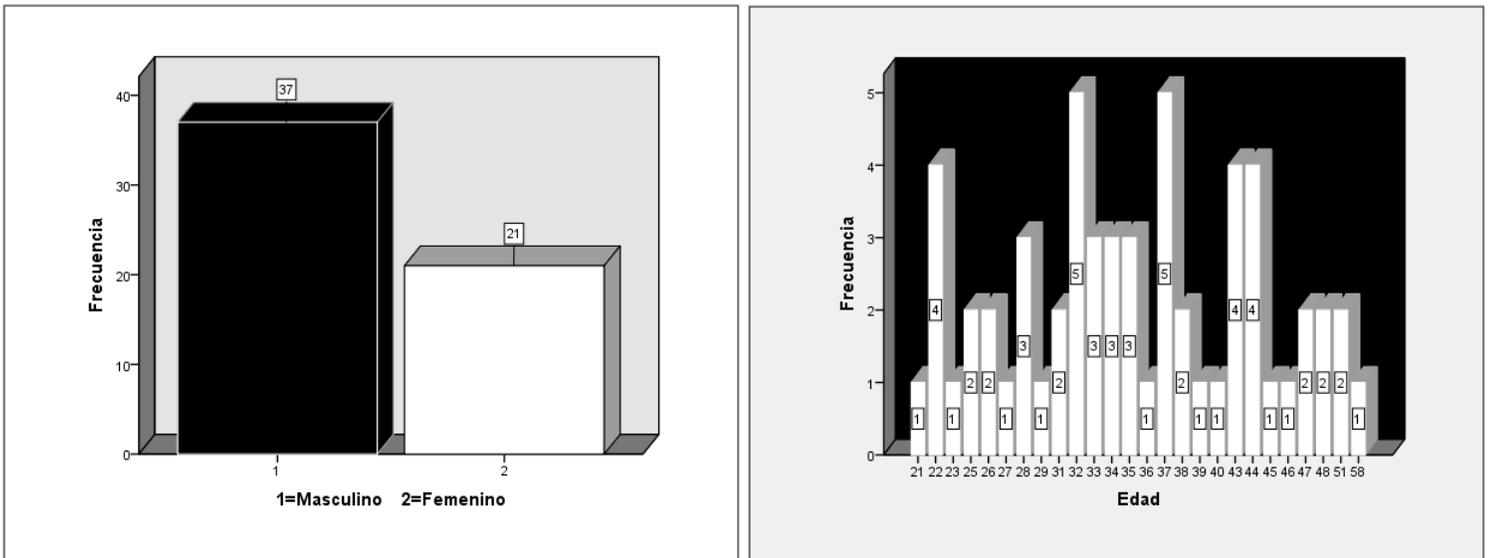


Gráfico 1: Número de pacientes por edad y género de la muestra obtenida

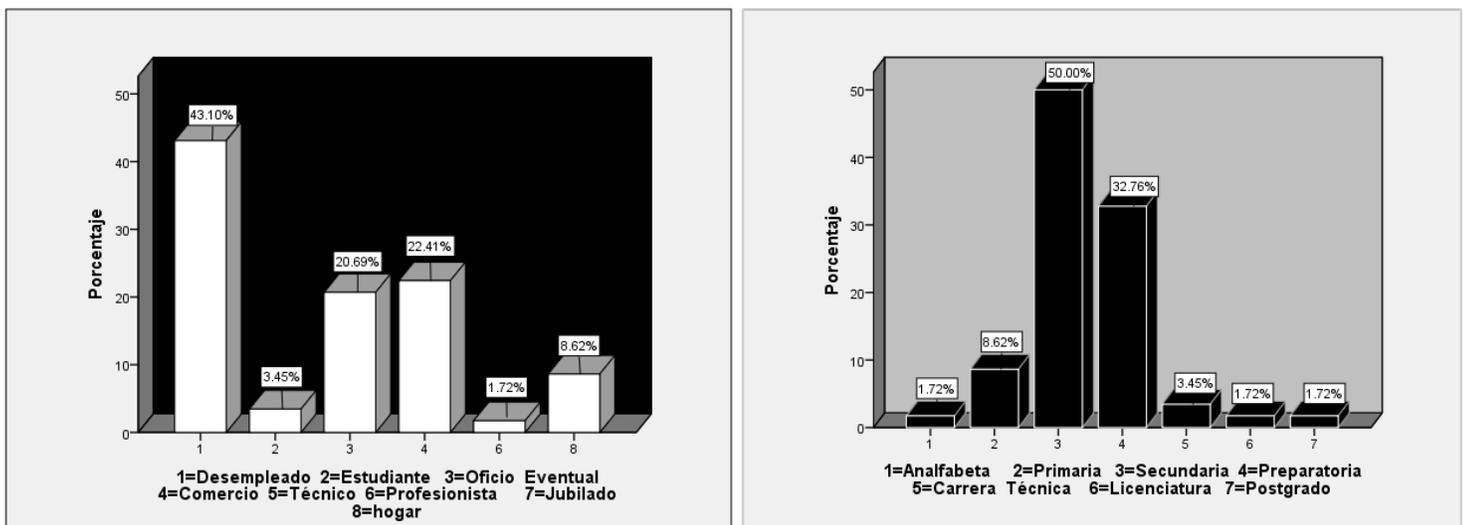


Gráfico 2: Número de pacientes por ocupación y escolaridad de la muestra.

5.2 Análisis de la prueba de Atenas.- insomnio y sus características en los pacientes de la muestra

La aplicación de la prueba de Atenas arrojó los siguientes resultados para cada uno de los 8 ítems que valora la prueba.

En el primer reactivo que valora la inducción del sueño y en su deficiencia, el insomnio inicial, la puntuación más seleccionada fue “3” en la escala Likert correspondientes a “MUY RETRASADO O NO DURMIO EN ABSOLUTO” representado por un 36.2% de los pacientes (ver gráfico 3).

En el segundo reactivo que valora los despertares durante la noche o su correspondiente el insomnio intermedio los pacientes puntuaron “1” en la escala Likert en mayor número de ocasiones, lo que se refiere como “PROBLEMA MENOR” con 37.9% (ver gráfico 3).

En el tercer ítem, valorando el insomnio final la severidad más mencionada fue “1/ UN POCO MAS TEMPRANO” con 48.2% (ver gráfico 3).

El cuarto reactivo el cual valora la duración total del sueño de forma subjetiva, el resultado más señalado fue “2” que se manifiesta como “MARCADAMENTE INSUFICIENTE” con 39.6%.

El quinto referente de la prueba, el cual menciona la evaluación de la calidad del sueño resultó en su mayoría con “1” o “LIGERAMENTE INSATISFACTORIA” con 39.6%.

La sensación de bienestar durante el día valorada en la sexta cuestión, tuvo como resultado prevalente “1/ LIGERAMENTE DISMINUIDA” con 41.3 %.

En la séptima que valora el funcionamiento físico y mental durante el día, la respuesta más colocada fue “1/ LIGERAMENTE DISMINUIDO” con 43.1 %. Por ultimo en la valoración de la somnolencia diurna más frecuente fue “1/LEVE” con 63.7%.

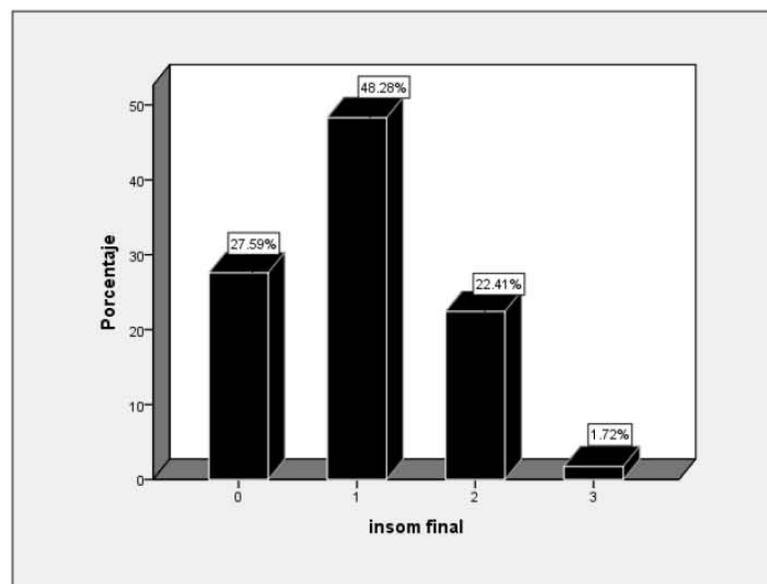
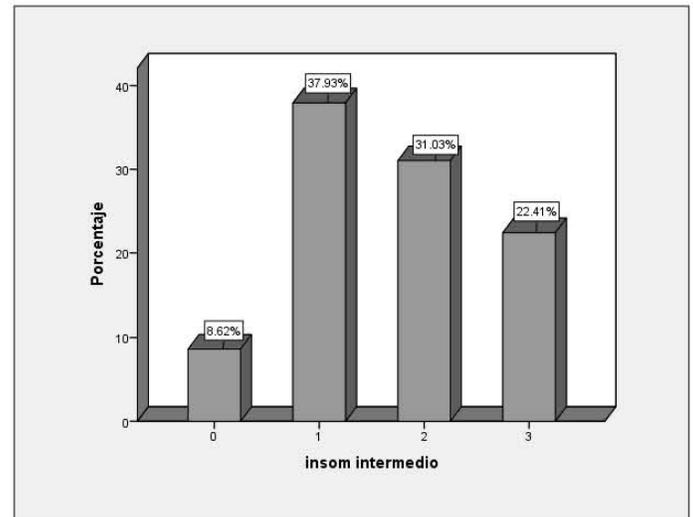
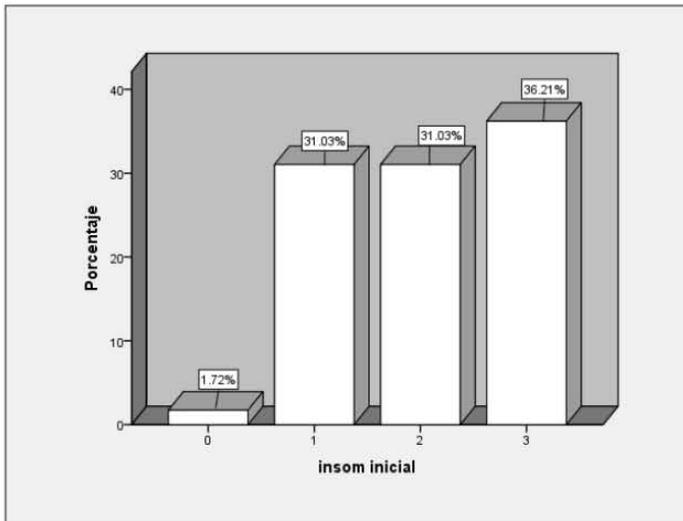


Grafico 3: Resultados de la evaluación del insomnio inicial, intermedio y final con respecto a la puntuación de la escala Likert de los tres primeros ítems en el instrumento de Atenas.

5.3 Análisis de la escala de PANSS aplicada a los pacientes de la muestra.

En la escala de PANSS con respecto a los resultados de la escala positiva, negativa y de psicopatología general los resultados fueron los siguientes (ver gráfico).

- La escala positiva tuvo un promedio 33.5 puntos con una DS de 6.3
- La escala negativa tuvo un promedio 32.4 puntos y una DS de 6.2
- La escala que valora psicopatología general tuvo una puntuación promedio de 75.7 con una DS de 14.9

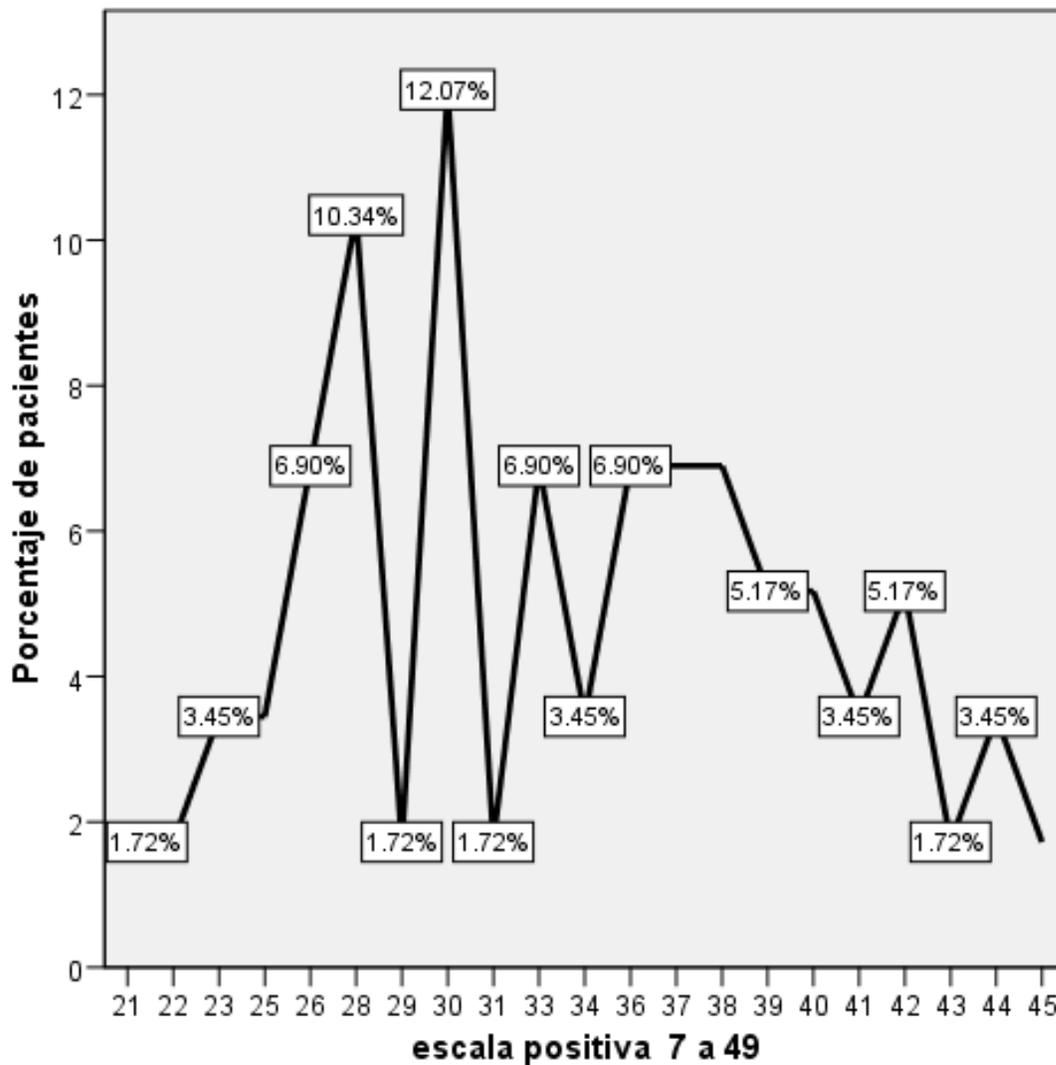


Gráfico 4: puntajes de la escala PANSS en sus 3 dimensiones principales en pacientes de la muestra.

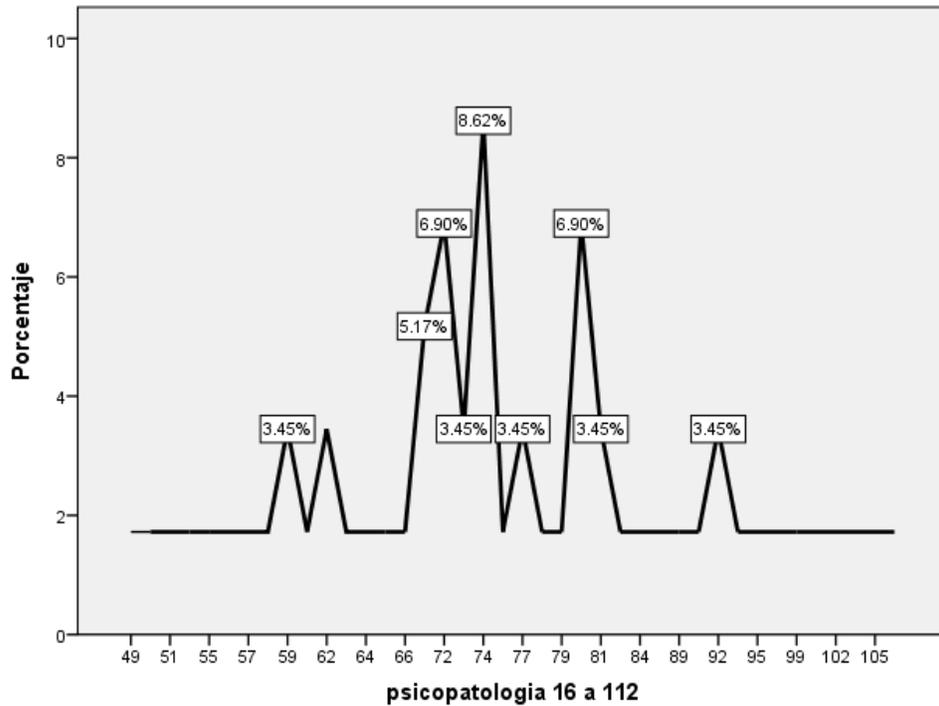
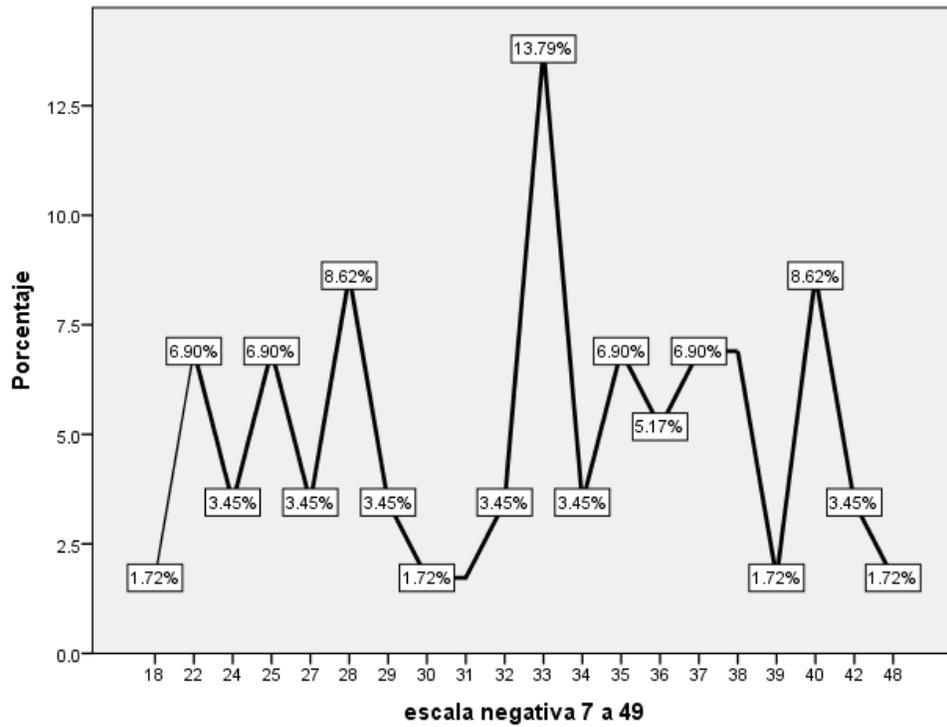


Gráfico 4 continuación: puntajes de la escala PANSS en sus 3 dimensiones principales en pacientes de la muestra.

5.4 análisis correlacional

Mediante el software SPSS versión 22.0 se realizó el análisis de las variables utilizando correlaciones bi-variadas, con el objeto de determinar si existe una relación estadísticamente significativa entre una variable y otra; para tal efecto se utilizó la P de Pearson considerando una $P = 0.5$ o superior como “significativa”.

En base a lo anterior se obtuvieron los siguientes resultados:

El insomnio en sus variantes inicial e intermedio, tuvieron correlación con las 3 dimensiones del PANSS, siendo el insomnio inicial quien mayor correlación tuvo en este rubro y especialmente con la dimensión positiva encontrando una $P=0.689$.

El insomnio final no tuvo correlación con los valores de ninguna de las subescalas del PANSS

Al correlacionar los demás ítems de la escala de Atenas, la variable “calidad de sueño” es la segunda con mayor correlación después del insomnio y es estadísticamente significativa, con una $P= 0.658$ al relacionarla al insomnio inicial.

6.- Discusión

El insomnio es un síntoma que siempre se ha asociado a la presencia de algún padecimiento mental, la esquizofrenia no escapa a esta aseveración, en el presente trabajo se ha correlacionado el insomnio con la presencia de síntomas exacerbados en pacientes con esquizofrenia.

Demográficamente se encontraron pacientes con características que son comunes en aquellos que sufren esquizofrenia, pacientes jóvenes, de género masculino, con educación básica, la mayoría solteros. En esta muestra, que si es

representativa para el universo de pacientes con síntomas exacerbados que se atienden en el hospital Fray Bernardino Álvarez, se encontraron resultados que apoyan la hipótesis planteada, el insomnio es un síntoma asociado a la recaída en pacientes con esquizofrenia.

En primera instancia, al analizar la escala de Atenas en sus 3 primeros reactivos los cuales valoran el insomnio en sus presentaciones inicial, intermedia y final, resalta que la mayoría de los pacientes, más del 50%, puntuaron con 2 o más en la escala de severidad para cada uno de los tipos de insomnio, por lo que la severidad es considerable en aquellos pacientes que cursan con recaída en esquizofrenia.

El tipo de insomnio que más puntúa en severidad, fue el insomnio inicial, por tanto es factible decir que el insomnio inicial es el que se presenta con mayor frecuencia y mayor severidad en pacientes en recaída por esquizofrenia.

Aquí también es destacable que el insomnio final fue el que se presentó en menor medida y con menor severidad.

En los demás reactivos que valora la escala de Atenas destaca la valoración de la calidad del sueño, la puntuación en cuanto a severidad fue homogénea, la mitad de los pacientes puntuaron entre 0 y 1 y la mitad restante puntuó entre 2 y 3, no correspondiente a la valoración del insomnio, es decir hay pacientes que consideran que duermen mal, con dificultad para iniciar el sueño o con despertares repetitivos, pero de forma global al evaluar la calidad de su sueño lo manifiestan como poco afectado, este fenómeno puede explicarse por la dificultad que tienen los pacientes con esquizofrenia para poder abstraer y sintetizar una idea, valorándola de una forma al verla simplificada, y valorándola de forma diferente al verla en conjunto o de forma global.

Al analizar la escala de PANSS, destacan puntajes elevados, lo que corresponde a pacientes con gran sintomatología, tanto en las dimensiones positiva, negativa y la psicopatología general, esto es congruente con la fase por la que pasan los pacientes evaluados, una fase muy productiva en cuanto a síntomas, la fase de recaída, los síntomas positivos tales como las alucinaciones o delirios son los que tienen mayor elevación, otro dato congruente con la recaída.

Por otra parte al hacer el análisis correlacional entre ambas escalas, se obtiene un dato que apoya firmemente a la hipótesis planteada, el insomnio inicial tiene una relación directa, proporcional y estadísticamente significativa con la presencia de síntomas positivos de la esquizofrenia en pacientes que cursan con recaída, el valor de la correlación de Pearson (P) para estas variables es de 0.689.

Por lo anterior es posible decir que si hay una relación entre el insomnio y la recaída, y no solo hay relación con el insomnio inicial, también el insomnio intermedio tiene correlación, en menor medida pero la hay.

En este tenor también destaca que al hacer la correlación de las variables, la calidad del sueño es la segunda variable más relacionada a la sintomatología positiva, si bien como comente anteriormente la severidad fue homogénea, la presencia de tal característica si está asociada a los síntomas exacerbados durante la recaída.

7.- Conclusiones

Después de relacionar los resultados de la aplicación de las escala de PANSS y Atenas se obtiene por conclusión que, el insomnio, principalmente en su variante de insomnio inicial, está asociado clínicamente a los síntomas que se presentan durante la recaída en pacientes con esquizofrenia.

8.- Perspectivas

El insomnio y las alteraciones del dormir son un conjunto de síntomas que han acompañado a la expresión psicopatológica de múltiples padecimientos mentales , su presencia temprana en estos padecimientos puede ocuparse para valorar el inicio de alguna intervención, que evite una recaída o disminuya la intensidad de los síntomas en un cuadro ya establecido. El insomnio y otros síntomas del dormir podrían convertirse en predictores o mejor aún podrían ayudar a la prevención de la aparición de una entidad psiconosológica como la esquizofrenia.

9.- Bibliografía:

- 1.- Morel B. Traité des maladies mentales. [tratamiento de las enfermedades mentales]. Paris, France: Masson; 1860.
- 2.-Clouston TS. Clinical Lectures on Mental Diseases. 6th ed. London, UK: J&A Churchill; 1904.
- 3.- Kahlbaum K. Die Gruppierung der psychischen Krankheiten und die Einteilung der Seelenstörungen. [El grupo de las enfermedades psiquiátricas y la clasificación de los trastornos mentales]. Danzig, Germany: Kafemann; 1863.
- 4.-Kraepelin E. *Psychiatrie*. 8 Auflage. Leipzig, Austria: Barth; 1909. English translation and adaptation by Barclay RM, Robertson GM. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Huntington, NY: Krieger Publishing; 1919. Reprinted 1971.
- 5.-Bleuler E. Lehrbuch der Psychiatrie. Berlin, Germany: Springer Verlag; 1920. English translation: Textbook of Psychiatry. New York, NY: Arno Press; 1976.
- 6.-Rado S. Theory and therapy: the theory of schizotypal organization and its application to the treatment of decompensated schizotypal behaviour. In: Scher SC, Davis HR, eds. The Outpatient Treatment of Schizophrenia. New York, NY: Grune and Stratton; 1960.
- 7.-Kendler K, Neale M, Walsh D. Evaluating the spectrum concept of schizophrenia in the Roscommon Family Study. *Am J Psychiatry*. 1995; 152: 749-754.
- 8.- Silva H, Jerez S. Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos en el DSM-5. *Rev Chil Neuro-psiquiatr*. 2014; 52 (SUPL 1): 9-15
- 9.- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition. Arlington (VA): American Psychiatric Press; 2013. doi:10.1176/appi.books.9780890425596.dsm12
- 10.- Organización Mundial de la Salud, ONU. Clasificación internacional de las enfermedades (10ª ed). Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento, Ginebra; 1992.
- 11.- Medina-Mora ME, Borges G, Lara C, Benjet C, Blanco Jaimes J, Fleiz C, et al. Mexican National Comorbidity Survey (NCS-Mexico): an overview of design and field procedures. *World Health Organization's (WHO) World Mental Health Surveys Initiative* 2003:1-13
- 12.- Mesias E, Chen C, Eaton W: Epidemiology of schizophrenia ; review of findings and myths . *Psychiatr Clin North Am*. 2007 September ; 30(3): 323–338

- 13.- McGrath JJ. Myths and plain truths about schizophrenia epidemiology--the NAPE lecture 2004. *Acta Psychiatr Scand* 2005;111(1):4–11.
- 14.- Thara R. Twenty-year course of schizophrenia: the Madras Longitudinal Study. *Can J Psychiatry*. 2004 Aug;49(8):564-9.
- 15.- Dohrenwend BP, Levav I, Shrout PE, Schwartz S, Naveh G, Link BG, et al. Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. *Science* 1992;255 (5047):946–952.
- 16.- Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011; 21:718–79.
- 17.- Svrakic DM, Zorumski CF, Svrakic NM, et al. Risk architecture of schizophrenia: the role of epigenetics. *Curr Opin Psychiatry* 2013;26:188–95.
- 18.-Howes O, McCutcheon R, James Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol*. 2015; February ; 29(2): 97–115.
- 19.- Lieberman J, Kane J, Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987; 91:415–33.
- 20.- Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature*. 1957; 180:1200.
- 21.- Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science*. 1975; 188:1217–1219.
- 22.-Owen F, Crow T, Poulter M, Cross A. Increased dopamine-receptor sensitivity in schizophrenia. *Lancet*. 1978; 312:29–32.
- 23.- Kaalund SS, Newburn EN, Ye T, et al. Contrasting changes in DRD1 and DRD2 splice variant expression in schizophrenia and affective disorders, and associations with SNPs in postmortem brain. *Mol Psychiatry*. 2013; doi: 10.1038/mp.2013.165
- 24.- Seeman P, Guan H, Van Tol H. dopamine d4 receptors elevated in schizophrenia. 1993
- 25.- Howes O, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III — the final common pathway. *Schizophr. Bull.* ; 2009 ; 35 (3), 549–562.

- 26.- Seeman P, Schwarz J, Chen J-F. Psychosis pathways converge via D2high dopamine receptors. *Synapse*. 2006; 60:319–346.
- 27.- Pogarell O, Koch W, Karch S, et al. Dopaminergic neurotransmission in patients with schizophrenia in relation to positive and negative symptoms. *Pharmacopsychiatry*. 2012; 45(Suppl 1):S36–41.
- 28.- Bromberg-Martin E, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*. 2010; 68:815–34.
- 29.- Winton-Brown T, Fusar-Poli P, Ungless M, Howes O. Dopaminergic basis of salience dysregulation in psychosis. *Trends Neurosci*. 2014; 37:85–94.
- 30.- Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, et al. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci*. 2002; 5:267–71.
- 31.- Mortimer A, Singh P, Shepherd C, Puthiryackal J. Clozapine for Treatment-Resistant Schizophrenia: National Institute of Clinical Excellence (NICE) Guidance in the Real World. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2010; 4:49–55.
- 32.- Rothman DL, Behar KL, Hyder F, Shulman RG. In vivo NMR studies of the glutamate neurotransmitter flux and neuroenergetics: implications for brain function. *Annu Rev Physiol*. 2003; 65:401–427.
- 33.- Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev*. 1999; 51:7–61.
- 34.- Stone JM, Morrison PD, Pilowsky LS. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia--a synthesis and selective review. *J Psychopharmacol*. 2007; 21:440–52.
- 35.- Hammond, J.; Shan, D.; Meador-Woodruff, J.; McCullumsmith, R. Evidence of Glutamatergic Dysfunction in the Pathophysiology of Schizophrenia. *Synaptic Stress Pathog Neuropsychiatr Disord*. Popoli, M.; Diamond, D.; Sanacora, G., editors. Springer New York; New York, NY: 2014. p. 265-294.
- 36.- Funk AJ, McCullumsmith RE, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH. Abnormal activity of the MAPK- and cAMP-associated signaling pathways in frontal cortical areas in postmortem brain in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37:896–905.
- 37.- Ripke S, Neale BM, Corvin A, et al. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature*. 2014;

- 38.- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51:199–214.
- 39.- Kim S, Lee H, Kim H-J, et al. In vivo and ex vivo evidence for ketamine-induced hyperglutamatergic activity in the cerebral cortex of the rat: Potential relevance to schizophrenia. *NMR Biomed*. 2011; 24:1235–42.
- 40.- Sharp FR, Tomitaka M, Bernaudin M, Tomitaka S. Psychosis: Pathological activation of limbic thalamocortical circuits by psychomimetics and schizophrenia? *Trends Neurosci*. 2001; 24:330–334.
- 41.- Egerton A, Reid L, McGregor S, et al. Subchronic and chronic PCP treatment produces temporally distinct deficits in attentional set shifting and prepulse inhibition in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008; 198:37–49.
- 42.- Tsai GE, Lin P-Y. Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis. *Curr Pharm Des*. 2010; 16:522–537.
- 43.- Umbricht D, Alberati D, Martin-Facklam M, et al. Effect of Bitopertin, a Glycine Reuptake Inhibitor, on Negative Symptoms of Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind, Proof-of-Concept Study. *JAMA psychiatry*. 2014; doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.163
- 44.- Miyaoka T, Yasukawa R. Minocycline as Adjunctive Therapy for Schizophrenia: An open-label study. *Clin*. 2008; doi: 10.1097/wnf.0b013e3181593d45
- 45.- McGuire P, Howes OD, Stone J, Fusar-Poli P. Functional neuroimaging in schizophrenia: diagnosis and drug discovery. *Trends Pharmacol Sci*. 2008; 29:91–8.
- 46.- Kay S, Fiszbein A, Opler L. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull*. 1987; 13 (2), 261–276.
- 47.- Nicotra E, Casu G, Piras S, Marchese G. On the use of the Positive and Negative Syndrome Scale in randomized clinical trials. *Schizophrenia Research*. 2015; 165 . pp 181–187.
- 48.- Andreasen N, Carpenter W, Kane J, Lasser R, Marder S, Weinberger D. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *Am. J. Psychiat*. 2005 ; 162 (3), 441– 449.

- 49.- Opler L, Ramirez P. Structured Clinical Interview for the PANSS (SCI-PANSS). Multi-Health Systems, Toronto, Canada. 1992.
- 50.- Olivares J, Sermon J, Hemels M, Sheirer A. definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Annals of general psychiatry*. 2013; 12 (32) 1-14.
- 51.- Kay R, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1990; 16: 537-545.
- 52.- Peralta V, Cuesta MJ. Psychometric properties of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1994; 53: 31-40.
- 53.- Herrera-Estrella M, Torner C, Gonzalez G, Olivares M, Calzada JL, Guzman I, et al : Estudio de confiabilidad de la traducción al español de la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) para valorar esquizofrenia. *Psiquis*, 2(2):47-51, 1993.
- 54.- Jimenez-Genchi A, et al. Características clínicas y diagnósticos de insomnio de acuerdo con la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño, en la práctica médica privada mexicana. *Rev Mex Neuroci* 2013; 14(4) : 183-190
- 55.- American Academy of Sleep Medicine. International Clasification Sleep Disorders (3 th Ed.). Illinois USA, 2014.
- 56.- Nowell P, Buysse D, Reynolds C, Hauri P, Roth T, Stepansky E, Et al. Clinical factors contributing to the diferencial diagnosis of primary insomnia and insomnia related to mental disorders. *Am J Pshychiatry* 1997; 154: 1412-6.
- 57.- Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 1935;81(2111):597–8.
- 58.- Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993;262(5134):679–85.
- 59 K3.- Von Economo C. Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis* 1930;71(3): 249–59.
- 60.- Brown RE, Basheer R, McKenna JT, et al. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev* 2012;92(3):1087–187.
- 61.- Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, et al. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 1996;271(5246):216–9.
- 62 .- Evarts EV, Bental E, Bihari B, et al. Spontaneous discharge of single neurons

during sleep and waking. *Science* 1962;135:726–8.

63.- De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(1): 322–7.

64.-Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92(4):573–85.

65.- Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001;24(12):726–31.

66.-Ralph MR, Foster RG, Davis FC, et al. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* 1990;247(4945):975–8.

67.- Schwartz M, Kilduff T. The neurobiology of sleep and wakefulness. *Psychiatr Clin N Am* 38 (2015) 615–644. doi.org/10.1016/j.psc.2015.07.002

68.-Lomelí H, Pérez-Olmos I, Talero-Gutiérrez C, Moreno C, González-Reyes R, Palacios L, Et al. Escalas y cuestionarios para evaluar el sueño: una revisión. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(1):50-59

69.- Soldatos C, Dimitris G. Dikeos, Paparrigopoulos T. The diagnostic validity of the Athens Insomnia Scale. *Journal of Psychosomatic Research* 55 (2003) 263–267.

70.- Nenclares A, Jimenez-Genchi A. Estudio de validación de la traducción al español de la escala de Atenas de insomnio . *Salud mental* 2005; 8 (5): 34-39.

71.- Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro C. STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales. 1 ed. Springer-Verlag New York : 2012. DOI: 10.1007/978-1-4419-9893-4

72.- Wiersma D, Nienhuis F.J, Slooff C.J, Giel R. Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year follow up of a Dutch incidence cohort. *Schizophr. Bull.*1998; 24 (1), 75–85.

- 73.- Almond S, Knapp M, Francois C, Toumi M, Brugha T. Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life. *Br. J. Psychiatry* 2004; 184, 346–351.
- 74.- Robinson D, Woerner M.G, Alvir J.M, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et Al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1999 ; 56 (3); 241–247.
- 75.- Schennach R, Obermeier M, Meyer S , Jäger M, Schmauss M, Laux G. Predictors of Relapse in the Year After Hospital Discharge Among Patients With Schizophrenia. *ps.psychiatryonline.org* _ January 2012 Vol. 63 No. 1
- 76.- Levy E, Pawliuk N, Joober R, Abadi S, Malla A. Medication-adherent first episode psychosis patients also relapse: why? *Can. J. Psychiatry* : 2012; 57 (2), 78–84.
- 77.- Falloon I, Marshall G.N., Boyd J, Razani J, Woodsilverio C. Relapse in schizophrenia—a review of the concept and its definitions. *Psychol. Med.* 1983; 13 (3), 469–477.
- 78.- Heinrichs W, Cohen B, Carpenter W . Early insight and the management of schizophrenic decompensation. *Journal of Nervous and Mental Disease.* 1985; **173**, 133–138
- 79.- Andreasen N.C, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho B.C. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am. J. Psychiatry*; 2013; 170, 609–615.
- 80.- Awad A, Voruganti L. The burden of schizophrenia on caregivers: a review. *Pharmacoeconomics.* 2008; 26:149–162.
- 81.- Kishimoto T, Agarwal V, Kishi T, Leuch S, Kane J, Correll C. Relapse prevention in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics . *Mol Psychiatry.* 2013 January ; 18(1): 53–66.
- 82.- Remington G, Foussias G, Agid O, Fervaja G, Takeuchi H, Hahn M. The neurobiology of relapse in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2014; 152 ; 381–390
- 83.- Haywood T.W , Kravitz H.M, Grossman L.S , Cavanaugh J.L, Davis J.M, Lewis, D.A. Predicting the “revolving door” phenomenon among patients with schizophrenic, schizoaffective, and affective disorders. *Am. J. Psychiatry*; 1995; 152 (6), 856–861.

- 84.- Viguera A.C, Baldessarini R.J, Hegarty J.D, van Kammen D.P, Tohen M. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch. Gen. Psychiatry*; 1997; 54 (1), 49–55.
- 85.- Kapur S, Remington G. Dopamine D2 receptors and their role in atypical antipsychotic action: still necessary and may even be sufficient. *Biol. Psychiatry* ; 2001; 50 (11), 873–883.
- 86.- Seeman P, McCormick P.N, Kapur S. Increased dopamine D2(High) receptors in amphetamine-sensitized rats, measured by the agonist [3H](+)PHNO. *Synapse* ; 2007; 61 (5), 263–267.
- 87.- Van Kammen D, Agren H, Yao J, O'Connor D, Gurklis J, Peters J. Noradrenergic activity and prediction of psychotic relapse following haloperidol withdrawal in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* ; 1994; 151 (3), 379–384.
- 88.- Van Kammen D, Kelley M, Gurklis J, Gilbertson M, Yao J, Peters J. Behavioral vs biochemical prediction of clinical stability following haloperidol withdrawal in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*; 1995; 52 (8), 673–678.
- 89.- Singh M, Kay S. Dysphoric response to neuroleptic treatment in schizophrenia: its relationship to autonomic arousal and prognosis. *Biol. Psychiatry* ; 1979; 14 (2), 277–294.
- 90.- Walker E, Diforio, D. Schizophrenia: a neural diathesis–stress model. *Psychol. Rev.* ; 1997; 104 (4), 667–685.
- 91.- Miller B, Gassama B, Sebastian D, Buckley P, Mellor A. Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol. Psychiatry*; 2013; 73 (10), 993–999.
- 92.- Buckley P, Mahadik S, Pillai A, Terry A. Neurotrophins and schizophrenia. *Schizophr. Res.* ; 2007; 94 (1–3), 1–11.
- 93.- Moghaddam B. Stress activation of glutamate neurotransmission in the prefrontal cortex: implications for dopamine-associated psychiatric disorders. *Biol. Psychiatry*; 2011 ; 51 (10), 775–787.
- 94.- Zurawek D, Faron-Gorecka A, Kusmider M, Kolasa M, Gruca P, Papp M, Et al. Mesolimbic dopamine D2 receptor plasticity contributes to stress resilience in rats subjected to chronic mild stress. *Psychopharmacology (Berl.)* ;2013; 227 (4), 583–593.

- 95.- Dinzeo T, Cohen A., Nienow T, Docherty N. Arousability in schizophrenia: relationship to emotional and physiological reactivity and symptom severity. *Acta Psychiatr. Scand.* ; 2008; 117 (6), 432–439
- 96.- Wisdom J, Manuel J, Drake R. Substance use disorder among people with first-episode psychosis: a systematic review of course and treatment. *Psychiatr. Serv.* ; 2011; 62 (9), 1007–1012.
- 97.- Docherty J, Van Kammen D, Siris S, Marder S. Stages of onset of schizophrenic psychosis . *American journal of Psychiatry*; 1978; 135:420-426.
- 98.- Birchwood M, Spencer E. Early intervention in psychotic relapse. *Clinical Psychology Review* ; 2001; 21, 1211–1226.
- 99.- Heinrichs D, Cohen B, Carpenter W. Early insight and the management of schizophrenic decompensation. *Journal of Nervous and Mental Disease*; 1985; 173, 133–138.
- 100.- Birchwood M, Spencer E, McGovern D. Schizophrenia: Early warning signs. *Advances in Psychiatric Treatment* ; 2001; 6, 93–101.
- 101.- Marvin I, Herz M, Lamberti, S. Prodromal Symptoms of Relapse in Schizophrenia: A Review. *Schizophrenia Bulletin* 1995; 21(4): 527-539.
- 102.- Meijel B, Van der Gaag M, Kahn R, Grypdonck M. An Intervention Study to Prevent Relapse in Patients With Schizophrenia ; 1^a ed; Sigma Theta Tau; 2006 . capitulo 2 , Recognition of early warning signs in patients with schizophrenia: A review of the literature ; pp 23-39.
- 103.- Benson K. Sleep in schizophrenia : Pathology and treatment. *Sleep Med Clin* 10 (2015) 49–55. doi.org/10.1016/j.jsmc.2014.11.001
- 104.- Chemerinski E, Ho B, Flaum M, et al. Insomnia as a predictor for symptom worsening following antipsychotic withdrawal in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2002;43:393–6.
- 105.- Haffmans PM, Hoencamp E, Knegtering HJ, et al. Sleep disturbance in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994;165:697–8.
- 106.- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353(12):1209–23.

- 107.- Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, et al. Sleep and psychiatric disorders: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:651–68.
- 108.-Chouinard S, Poulin J, Stip E, et al. Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* 2004;30(4):957–67.
- 109.- Benson KL. Sleep in schizophrenia. *Sleep Med Clin* 2008;3:251–60.
- 110.- Wulff K, Dijk D, Middleton B, Foster R, Joyce E. Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry* 2012 ; 200, 308–316. doi: 10.1192/bjp.bp.111.096321
- 111.-Schneider K. *Klinische Psychopathologie*, 8th edition,. 1950. Stuttgart, Germany: Thieme; 1950. English translation by Hamilton MW, Anderson EW. *Clinical Psychopathology*. New York, NY: Grune and Stratton; 1959.
- 112.- : Freyre-Galicia J, Castañeda-González CJ. Aspectos epidemiológicos de la práctica hospitalaria en México: la morbilidad atendida en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez 2003-2010. *Rev Latinoam Psiquiatría* 2012;11(3):90-96.

ANEXO 1 Escala Atenas de Insomnio

Fecha: _____

Nombre: _____

Edad: _____ Sexo: _____

INSTRUCCIONES:

Esta escala está diseñada para registrar su propia percepción de cualquier dificultad en el dormir que usted pudiera haber experimentado. Por favor marque (encerrando en un círculo el número correspondiente) la opción debajo de cada enunciado para indicar su estimación de cualquier dificultad, siempre que haya ocurrido durante la última semana.

Inducción del dormir (tiempo que le toma quedarse dormido una vez acostado).

0. Ningún problema.
1. Ligeramente retrasado.
2. Marcadamente retrasado.
3. Muy retrasado o no durmió en absoluto.

Despertares durante la noche.

0. Ningún problema.
1. Problema menor.
2. Problema considerable.
3. Problema serio o no durmió en absoluto.

Despertar final más temprano de lo deseado.

0. No más temprano.
1. Un poco más temprano.
2. Marcadamente más temprano.
3. Mucho más temprano o no durmió en lo absoluto.

Duración total del dormir.

0. Suficiente.
1. Ligeramente insuficiente.
2. Marcadamente insuficiente.
3. Muy insuficiente o no durmió en absoluto.

Calidad general del dormir (no importa cuánto tiempo durmió usted).

0. Satisfactoria.
1. Ligeramente insatisfactoria.
2. Marcadamente insatisfactoria.
3. Muy insatisfactoria o no durmió en absoluto.

Sensación de bienestar durante el día.

0. Normal.
1. Ligeramente disminuida.
2. Marcadamente disminuida.
3. Muy disminuida.

Funcionamiento (físico y mental) durante el día.

0. Normal.
1. Ligeramente disminuido.
2. Marcadamente disminuido.
3. Muy disminuido.

Somnolencia durante el día.

0. Ninguna.
1. Leve.
2. Considerable.
3. Intensa.

Cuestionario de datos demográficos para el protocolo "ASOCIACIÓN CLÍNICA DEL INSOMNIO Y LA RECAIDA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA"

Iniciales del nombre del paciente: _____ Edad: _____ Genero M___ F___

Fecha hosp: _____ Fecha aplicación _____ # de hosp. Previas: _____

Lugar de aplicación _____

Criterios de inclusión:

- 1. Paciente con diagnóstico de esquizofrenia basados en criterios del CIE-10
- 2. Paciente sin diagnóstico de algún trastorno del sueño.
- 3. Paciente sin diagnóstico de algún otro trastorno psiquiátrico.
- 4. Paciente sin diagnóstico de alguna enfermedad médica que ocasione alteraciones en el sueño.
- 5. Paciente que no hayan requerido internamiento en hospitalización continúa por exacerbación de síntomas de esquizofrenia en el último mes previo a iniciar el estudio.
- 6. Paciente con edades entre 18 y 60 años.

Criterios de exclusión:

- 1. Paciente sin consumo activo de sustancias.
- 2. Paciente sin analfabetismo.
- 3. Paciente sin algún grado de retraso mental.

Diagnostico a su ingreso a hospitalización: _____

Tratamiento farmacológico actual (completo):



HOSPITAL PSIQUIATRICO FRAY BERNARDINO ÀLVAREZ

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(Grupo de pacientes con esquizofrenia y trastornos del sueño)

Estimado(a) paciente:

Introducción/Objetivo:

Estoy realizando un proyecto de investigación, el objetivo del estudio es determinar las características del sueño y sus alteraciones en pacientes con esquizofrenia que recientemente han recaído. El estudio lo realizaré en las instalaciones de este mismo nosocomio.

Procedimientos:

Si Usted acepta participar en el estudio, ocurrirá lo siguiente:

Le haremos algunas preguntas acerca de su padecimiento y las alteraciones del sueño que ha sufrido, como por ejemplo, ¿Cuántas horas duerme habitualmente por la noche? y cuestiones generales acerca de las características de su sueño. La entrevista tendrá una duración aproximada de 50 minutos, lo entrevistaremos en las instalaciones del hospital. Le aclaro que las entrevistas serán realizadas por personal capacitado.

Beneficios:

Usted no recibirá un beneficio directo por su participación en el estudio, sin embargo si usted acepta participar, estará colaborando con Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez y el Dr. José Alavez Miranda para la comprensión y mejor entendimiento de su padecimiento, lo que generara una mejor atención para usted y otros pacientes que padecen esquizofrenia.

Confidencialidad: Toda la información que Usted me proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Usted quedará identificado(a) con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificado(a).

Riesgos Potenciales/Compensación: Los riesgos potenciales que implica su participación en este estudio son mínimos. Si alguna de las preguntas le hicieran sentir un poco incómodo(a), tiene el derecho de no responderla.

Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio, y tampoco implicará algún costo para usted



Título de proyecto: “CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL INSOMNIO ASOCIADO A LA RECAÍDA EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA.”

Participación Voluntaria/Retiro: La participación en este estudio es absolutamente voluntaria.

Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación del mismo en cualquier momento. Su decisión de participar o de no participar no afectará de ninguna manera la forma en cómo le tratan en el hospital Fray Bernardino Álvarez.

Números a Contactar: Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con el médico responsable del Proyecto al siguiente número de teléfono 044 55 10170358 en un horario de 8 am a 5 pm

Si usted acepta participar en el estudio, le entregaremos una copia de este documento que le pedimos sea tan amable de firmar.

Consentimiento para su participación en el estudio

Su firma indica su aceptación para participar voluntariamente en el presente estudio.

Nombre del participante: _____

Fecha: _____

Firma: _____

Nombre de la persona que obtiene el consentimiento: _____

Fecha: _____

Nombre y firma 1er testigo: _____

Nombre y firma 2o testigo: _____



HOSPITAL PSIQUIATRICO FRAY BERNARDINO ÀLVAREZ

CARTA DE AUTORIZACION DE JEFE DE SERVICIO PARA REALIZAR PROTOCOLO DE INVESTIGACION

(Grupo de pacientes con esquizofrenia y trastornos del sueño)

DR. SOCORRO GONZALEZ VALADEZ
JEFE DE SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL FRAY BERNARDINO ÀLVAREZ
PRESENTE

Mediante este conducto me permito solicitarle su autorización para llevar a cabo la aplicación de los instrumentos clinimétricos, PANSS y escala de Atenas, en los pacientes que se encuentren hospitalizados en el servicio que usted dirige.

Esto con el fin de realizar mi proyecto de investigación para el protocolo de tesis el cual tiene el título de:

“CARACTERISTICAS CLINICAS DEL INSOMNIO ASOCIADO A LA RECAIDA EN
PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA “.

Aplicaré estos instrumentos clinimétricos durante un periodo de 2 semanas los cuales comprenden entre el 19 y el 30 de septiembre del año en curso, en un horario vespertino entre las 15 y 21 hrs.

Tal protocolo ha sido valorado por el comité de ética y el comité de investigación del hospital, en el, no se ha encontrado riesgo para el paciente durante su aplicación, ya que no realizaré ninguna intervención terapéutica o farmacológica, únicamente obtendré datos estadísticos y observacionales.

No omito informar que previo a la aplicación de los instrumentos, solicitaré al paciente su consentimiento informado firmado, explicándole las características de la investigación.

Una vez obtenidos los datos de las escalas clinimétricas los utilizaré únicamente con fines de investigación para la obtención de resultados y conclusiones de mi proyecto de tesis.

Adjunto a este documento una copia del protocolo de investigación mencionado. De antemano agradezco su participación. Le envió un saludo.

Firma de autorización



HOSPITAL PSIQUIATRICO FRAY BERNARDINO ÀLVAREZ

CARTA DE AUTORIZACION DE JEFE DE SERVICIO PARA REALIZAR PROTOCOLO DE INVESTIGACION

(Grupo de pacientes con esquizofrenia y trastornos del sueño)

DRA. JUANA RAMIREZ RIVAS
JEFE DE SERVICIO DE URGENCIAS DEL HOSPITAL FRAY BERNARDINO ÀLVAREZ
PRESENTE

Mediante este conducto me permito solicitarle su autorización para llevar a cabo la aplicación de los instrumentos clinimétricos, PANSS y escala de Atenas, en los pacientes que se encuentren hospitalizados en el servicio que usted dirige.

Esto con el fin de realizar mi proyecto de investigación para el protocolo de tesis el cual tiene el título de:

“CARACTERISTICAS CLINICAS DEL INSOMNIO ASOCIADO A LA RECAIDA EN
PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA “.

Aplicaré estos instrumentos clinimétricos durante un periodo de 2 semanas los cuales comprenden entre el 19 y el 30 de septiembre del año en curso, en un horario vespertino entre las 15 y 21 hrs.

Tal protocolo ha sido valorado por el comité de ética y el comité de investigación del hospital, en el, no se ha encontrado riesgo para el paciente durante su aplicación, ya que no realizaré ninguna intervención terapéutica o farmacológica, únicamente obtendré datos estadísticos y observacionales.

No omito informar que previo a la aplicación de los instrumentos, solicitaré al paciente su consentimiento informado firmado, explicándole las características de la investigación.

Una vez obtenidos los datos de las escalas clinimétricas los utilizaré únicamente con fines de investigación para la obtención de resultados y conclusiones de mi proyecto de tesis.

Adjunto a este documento una copia del protocolo de investigación mencionado. De antemano agradezco su participación. Le envié un saludo.

Firma de autorización

CUADRO DE OPERALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Dimensiones	Indicadores
Recaída en esquizofrenia	Reactivación o exacerbación de la sintomatología de la esquizofrenia, en un paciente que ya ha cursado por un cuadro agudo de síntomas, con un periodo previo de disminución o remisión de los mismos.	Reactivación o exacerbación de la sintomatología en esquizofrenia que requiere un ingreso hospitalario a una institución psiquiátrica.	Cualitativa: presente o ausente	Presencia de síntomas tales como, psicosis, comportamiento desorganizado, lenguaje desorganizado, errores de juicio. Suspensión del tratamiento farmacológico
Insomnio no orgánico	Insatisfacción con la cantidad o calidad del sueño, con quejas sobre la dificultad para conciliar o mantener el sueño. Las molestias del sueño se acompañan de un malestar clínicamente significativo o de un deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento	Insatisfacción con la calidad o cantidad de sueño, que genera un malestar clínicamente significativo en un lapso de por lo menos 3 noches a la semana durante 30 días seguidos.	Insomnio episódico Insomnio persistente Insomnio recurrente	Puntaje superior a 1 en escala de Atenas Deterioro significativo en las actividades de la vida diaria
Hospitalización del paciente	Acto médico caracterizado por la necesidad de mantener a resguardo en una institución psiquiátrica a un paciente que después de una valoración psiquiátrica ha cumplido con los criterios de hospitalización.	Hospitalización de no más de 24 hrs en el Fray Bernardino Álvarez con diagnóstico de ingreso de esquizofrenia	Cualitativa : presente o ausente	Presencia del paciente en las instalaciones del hospital.

				Solicitud de internamiento activa.
Modificación del esquema terapéutico	Cambio en el tipo, frecuencia, o cantidad de fármacos que se prescriben por un médico psiquiatra a un paciente con diagnóstico de esquizofrenia.	Cambio en el tipo, frecuencia, o cantidad de fármacos que se prescriben por un médico psiquiatra en un lapso previo de no más de 6 semanas	Cualitativa : presenta o ausente Cuantitativa: tipo de fármaco dosis y frecuencia.	Cambios de farmacoterapia en el expediente clínico. Negativismo a medicamentos Cambio de farmacoterapia por iniciativa del paciente.
Tiempo de evolución con el diagnóstico	Lapso de tiempo que transcurre entre el momento en que un clínico asienta el diagnóstico de esquizofrenia y la fecha en que se aplica los instrumentos clinimétricos.	Lapso de tiempo que transcurre entre el momento en que un clínico asienta el diagnóstico de esquizofrenia y la fecha en que se aplica los instrumentos clinimétricos.	Cuantitativo: días, semanas, meses, años.	Tiempo asentado en expediente clínico.