



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ**

**SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA DE TRASTORNO DE CONDUCTA DE
SUEÑO MOR EN PACIENTES MENORES DE 50 AÑOS
CON USO DE ANTIDEPRESIVOS**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PSIQUIATRÍA**

PRESENTA

Alexandere Aedo Torrado

TUTOR DE TESIS

Dra. Vanessa Jennifer Alatraste Booth

CO TUTOR

Dr. Ramiro Gilberto Ruíz García



Ciudad de México, julio 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

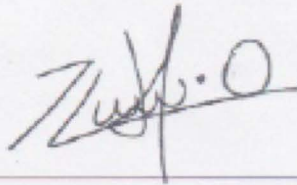
A mi familia: Dopa, Madu y Bety Méndez.

A mi papá y a Paty. A mi hermano.

En especial...a Gaby, gracias por siempre y para siempre.

"If you're going to read this, don't bother."

- Chuck Palahniuk.



DR. PABLO LEÓN ORTÍZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

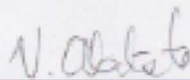
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA



INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIROLOGÍA
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



DR. EDGAR DANIEL CRAIL MELÉNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PSIQUIATRÍA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA



DRA. VANESSA JENNIFER ALATRISTE BOOTH
TUTOR DE TESIS

Ciudad de México, a 22 de julio 2019.

DR. PABLO LEÓN ORTIZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
P R E S E N T E

Los que suscriben aprovechamos este conducto para manifestar que el trabajo de tesis: Sintomatología clínica de trastorno de conducta de sueño MOR en pacientes menores de 50 años con uso de antidepresivos es de autoría propia y es una obra original e inédita; motivo por el cual, en goce de los derechos que me confiere la Ley Federal del Derecho de Autor y conforme a lo estipulado en el artículo 30 de la misma, se otorga licencia de uso de este trabajo al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, a través de la Dirección de Enseñanza para que, en caso necesario, se utilice el contenido total o parcial de la obra para realizar actividades o diseñar materiales de educación y fomento a la salud; en el entendido de que éstas acciones, no tendrán fines de lucro. La licencia de uso **NO EXCLUSIVA** que se otorga al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, tendrá vigencia de forma indefinida, el cual inicia a partir de la fecha en que se extiende y firma la presente. Asimismo, se releva de toda responsabilidad al **INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ**, ante cualquier demanda o reclamación que llegará a formular persona alguna, física o moral, que se considere con derecho sobre la obra, asumiendo todas las consecuencias legales y económicas.

MEDICO RESIDENTE


Alexandre Acdo Tenado
(NOMBRE Y FIRMA)

TUTOR DE TESIS


Vanessa Abtride Booth
(NOMBRE Y FIRMA)

ÍNDICE

	Página
I. Resumen.	5
II. Antecedentes.	7
III. Planteamiento del problema.	16
IV. Hipótesis.	17
V. Objetivos.	17
VI. Justificación.	18
VII. Metodología.	18
VIII. Resultados.	23
IX. Discusión.	28
X. Conclusiones.	30
XI. Referencias.	31
XII. Anexos.	33

SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA DE TRASTORNO DE CONDUCTA DE SUEÑO MOR CON USO DE ANTIDEPRESIVOS

I. Resumen

Antecedentes y objetivos:

El trastorno de conducta de sueño MOR es una parasomnia caracterizada por conductas nocturnas disruptivas acompañadas por sueños violentos, vívidos y llenos de acción que emergen posterior a la pérdida de atonía típica de la etapa de movimientos oculares rápidos del sueño. Se estima una prevalencia de este trastorno en la población general 0.38-2.1%, observándose una mayor incidencia en pacientes con enfermedad de Parkinson y otras sinucleinopatías. La hipótesis de que el trastorno de conducta de sueño MOR se presenta como un pródromo de las primeras manifestaciones motoras de diversos trastornos neurodegenerativos se estableció después de que diversos estudios demostraron que aproximadamente el 81% de los pacientes con un trastorno idiopático de este tipo, eventualmente desarrollaron un tipo de sinucleinopatía en un plazo de 10 años. El grupo internacional encargado del estudio de este trastorno también reveló una asociación poco esperada entre la aparición de esta patología y el uso de antidepresivos.

Considerando estas relaciones, este trabajo de investigación busca como objetivos describir la relación del uso de antidepresivos con la sintomatología clínica de trastorno de conducta de sueño MOR en pacientes menores de 50 años y así poder establecer el riesgo relativo de desarrollar esta patología con la ingesta de antidepresivos.

Materiales y métodos:

En una cohorte prospectiva de pacientes menores de 50 con uso de antidepresivos colectada a partir de junio de 2018 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, se aplicó de manera prospectiva, el cuestionario de detección del trastorno conductual del sueño REM (RBDSQ) en español. Se tomó como punto de corte un resultado ≥ 5 para considerarse positivo.

Resultados:

Un total de 68 pacientes de 18 a 50 años de edad utilizando cualquier clase de antidepresivo fueron identificados desde junio del 2018 hasta julio del 2019. Se documentó un total de 53

mujeres (77.9%) y 15 hombres (22.1%), con una edad media de 35.1 ± 8.7 años para el total de la muestra. El trastorno depresivo mayor (51.5%) y el trastorno de ansiedad (29.4%) fueron los dos principales diagnósticos por los que este grupo de pacientes se encontraba recibiendo tratamiento con antidepresivos.

La frecuencia de sintomatología clínica de trastorno de conducta de sueño MOR fue de 60.3% (41 sujetos). De los pacientes con resultado positivo, 37 (69.8%) fueron mujeres y 4 (26.7%) fueron hombres ($p=.003$).

En la segunda fase del modelo comparativo, las variables con significancia estadística de la primera fase fueron incluidas en un análisis multivariado mediante un análisis de regresión logística binomial. A excepción del género (OR: 8.2; IC: 1.8-36.0; $p=.005$), estas variables no demostraron significancia estadística como factores de predicción independiente (evaluado por el test de Hosmer-Lemeshow).

Conclusión:

Se encontró una alta frecuencia (60.3%) de sintomatología clínica de trastorno de conducta de sueño MOR en pacientes menores de 50 años que se encontraban tomando algún tipo de antidepresivo. De forma independiente, el género femenino confirió un riesgo mayor de presentar estos síntomas con el uso de antidepresivos.

Es importante corroborar este diagnóstico clínico a través de la realización de un estudio polisomnográfico con el objetivo de identificar aquellos casos comprobados de RBD que, en un futuro, puedan ser sometidos a pruebas de detección temprana y biomarcadores así como a un seguimiento estrecho con la finalidad de encontrar cuántos de estos pacientes eventualmente desarrollarán una alfa-sinucleinopatía u otro trastorno neurodegenerativo. De encontrarse una relación estrecha entre la aparición de síntomas clínicos de trastorno de conducta de sueño MOR con el uso de antidepresivos y el desarrollo posterior de una enfermedad neurodegenerativa, se esclarecería la duda que existe acerca de si se trata de un efecto secundario propio del medicamento o si la medicación antidepresiva desenmascara síntomas de un padecimiento neurocognitivo subyacente.

SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA DE TRASTORNO DE CONDUCTA DE SUEÑO MOR CON USO DE ANTIDEPRESIVOS

II. Antecedentes.

Trastorno de conducta de sueño MOR

El trastorno de conducta de sueño MOR (TCSR o RBD por sus siglas en inglés) es una parasomnia descrita por primera vez en 1985 por los médicos Mark Mahowald y Carlos Schneck de la Universidad de Minnesota y que se caracteriza por conductas motoras vigorosas, pesadillas y ausencia de atonía muscular durante el sueño MOR⁷. Esta patología se ha asociado a enfermedades neurológicas como narcolepsia y en especial, a alfa-sinucleinopatías como la enfermedad de Parkinson (EP), la demencia por cuerpos de Lewy (DCL) y la atrofia de múltiples sistemas (AMS) (trastorno de conducta de sueño MOR sintomático o secundario). También existe una variante idiopática (primaria) que en los últimos años se ha visto relacionada con un riesgo aumentado de desarrollar una enfermedad neurodegenerativa, sobretodo, en aquellos pacientes con esta variante en los que se han identificado alteraciones en el receptor dopaminérgico en el SPECT, en la sonografía de la sustancia negra y en las pruebas de olfato y visión de colores.^{8,9}

En los adultos mayores, el RBD secundario y RBD idiopático pueden alcanzar una prevalencia del 2.01 y 1.34% respectivamente, y al igual que otros trastornos del sueño como el insomnio, la apnea obstructiva del sueño, el sonambulismo y el síndrome de las piernas inquietas, esta patología puede resultar en efectos deletéreos en el estado de ánimo, en la función cognitiva y en la calidad de vida. No solamente eso, algunos autores incluso consideran al trastorno de conducta de sueño MOR idiopático como una manifestación de una enfermedad neurológica más que un simple trastorno del sueño.

Dentro del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales V (DSM-V) de la Asociación Americana de Psiquiatría, el RBD se encuentra clasificado dentro de los trastornos del sueño-vigilia, en el subgrupo de las parasomnias, y se caracteriza por episodios repetidos de despertar durante el sueño asociados a vocalización y/o comportamientos motores complejos que se producen durante el sueño MOR y que suelen aparecer más de 90 minutos después del inicio del sueño; que al despertar de estos episodios, el individuo esté totalmente despierto, alerta y no presente confusión ni desorientación; y que se acompañe ya sea de sueño MOR sin atonía en la

polisomnografía o de antecedentes que sugieran la presencia de un trastorno del comportamiento del sueño MOR y un diagnóstico establecido de sinucleinopatía (Figura 1).

A. Episodios repetidos de despertar durante el sueño asociados a vocalización y/o comportamientos motores complejos.
B. Estos comportamientos se producen durante el sueño MOR (movimientos oculares rápidos) y, por lo tanto, suelen aparecer más de 90 minutos después del inicio del sueño, son más frecuentes durante las partes más tardías del periodo de sueño y rara vez suceden durante las siestas diurnas.
C. Al despertar de estos episodios, el individuo está totalmente despierto, alerta y no presenta confusión ni desorientación.
D. Una u otra de las características siguientes: <ol style="list-style-type: none">1. Sueño MOR sin atonía en la polisomnografía.2. Antecedentes que sugieren la presencia de un trastorno del comportamiento del sueño MOR y un diagnóstico establecido de sinucleinopatía (p. ej., enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica).
E. Los comportamientos causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento (que pueden incluir lesiones a uno mismo o a la pareja).
F. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) u otra afección médica.
G. Los trastornos mentales y médicos coexistentes no explican los episodios.

Figura 1. Criterios diagnósticos del DSM-V para el trastorno de comportamiento del sueño MOR.

Sin embargo, los criterios diagnósticos más utilizados son aquellos establecidos por la Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (ICSD-3) en los que encontramos la presencia de un sueño MOR sin atonía con historia de conductas

vigorosas durante el sueño o conductas anormales durante el sueño MOR detectadas en la polisomnografía, y ausencia de actividad epileptiforme durante el sueño MOR que coincida con la actividad motora (Figura 2).

a. Presencia de un sueño MOR sin atonía: aumento constante o intermitente de la actividad electromiográfica en el mentón o un aumento de la actividad fásica electromiográfica en el mentón o en las extremidades (superiores o inferiores).
b. Como mínimo uno de los dos siguientes: <ol style="list-style-type: none">1. Historia de conductas vigorosas durante el sueño que producen lesiones, tienen el riesgo de producir lesiones o fragmentan la continuidad del sueño.2. Conductas anormales durante el sueño MOR detectadas durante el estudio polisomnográfico.
c. Ausencia de actividad epileptiforme durante el sueño MOR coincidiendo con la actividad motora.
d. El trastorno del sueño no se explica por otro trastorno del sueño, enfermedades médicas, neurológicas o psiquiátricas, o por el uso de un fármaco o sustancia.

Figura 2. Criterios diagnósticos del ICSD-3 para el trastorno de conducta de sueño MOR.

Dentro de la clasificación clínica de este trastorno existe la forma de presentación aguda, subaguda y crónica. La forma aguda o subaguda está relacionada al uso de fármacos como betabloqueadores liposolubles (p. ej. Bisoprolol) y antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y tricíclicos)¹⁰. Esta presentación clínica también se ha relacionado con la aparición de lesiones en la protuberancia, el bulbo y el sistema límbico secundarias a infartos, hemorragias, placas desmielinizantes y encefalitis.⁸

En la forma crónica idiopática los pacientes no tienen quejas motoras ni cognitivas y su exploración neurológica y resonancia magnética cerebral son normales. La forma crónica secundaria coexiste con una enfermedad neurológica, usualmente neurodegenerativa. Esta patología se observa en 30-40% de los pacientes con

enfermedad de Parkinson, prácticamente en todos los sujetos con atrofia de múltiples sistemas y en 70% de los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy. Además, el trastorno de conducta de sueño MOR precede a los síntomas motores o cognitivos en un 20% de los pacientes con Parkinson, en un 50% de aquellos con AMS y en 40% de los pacientes con DCL¹¹. Otras patologías asociadas con la forma crónica secundaria incluyen la narcolepsia, la enfermedad de Machado-Joseph (ataxia espinocerebelosa tipo 3) y el parkinsonismo secundario a mutaciones en el gen de la parkina. La forma crónica usualmente inicia entre los 50 y 65 años, a excepción de la forma asociada a narcolepsia la cual puede llegar a presentarse en la infancia y la adolescencia.⁸

Estudios en animales han demostrado que aquellos que han sufrido lesiones en el tallo cerebral pueden llegar a exhibir síntomas similares a los observados en el trastorno de conducta del sueño MOR. La disfunción directa o indirecta de las estructuras del tallo que regulan el sueño MOR, en especial, el núcleo subcoeruleus o sublaterodorsal tegmental se encuentran implicadas en la patogénesis de este trastorno.¹²

El tratamiento incluye medidas para salvaguardar la integridad física de los pacientes y de sus compañeros de cama como remover objetos potencialmente peligrosos (armas y materiales punzocortantes) de la habitación, colocar una superficie de material suave en el suelo cerca de la cama, instalar barreras en los lados de la cama, alejar otros muebles de la cama, proteger las ventanas de la habitación, y posiblemente dormir en camas o habitaciones separadas hasta que los síntomas estén bajo control¹³. Los tratamientos farmacológicos incluyen Clonazepam (0.25-4 mg) y Melatonina (3-12 mg)².

Métodos de *screening*

A pesar de que la confirmación diagnóstica requiere la presencia de sueño MOR sin atonía en el estudio polisomnográfico, existen algunas características clínicas que distinguen a este trastorno y que nos orientan a la presencia del mismo. Los pacientes recrean sus sueños utilizando movimientos y vocalizaciones, reportan sueños elaborados, son fáciles de despertar y rápidos en reorientarse; el trastorno usualmente ocurre después de la media noche y difícilmente se presenta en la primera hora de sueño.² Aun cuando un episodio de RBD puede variar enormemente, estas características han facilitado la

creación de distintos métodos de *screening* que permiten realizar el diagnóstico de probable trastorno de conducta de sueño MOR.¹⁴

El primer cuestionario que fue desarrollado con este propósito y el que más comúnmente suele ser aplicado es el de Karin Stiasney-Kolster³ (Figura 3), y su versión traducida al español para Estados Unidos y utilizada con el permiso de la International Parkinson and Movement Disorder Society (Figura 4). Esta herramienta de tamizaje consta de 10 ítems autoaplicables con un puntaje máximo de 13 puntos; se considera una prueba positiva cuando se obtienen 5 puntos o más³.

TABLE 1. RBD Screening Questionnaire

	Question	Answer
English		
1.	I sometimes have very vivid dreams.	yes/no
2.	My dreams frequently have an aggressive or action-packed content.	yes/no
3.	The dream contents mostly match my nocturnal behaviour.	yes/no
4.	I know that my arms or legs move when I sleep.	yes/no
5.	It thereby happened that I (almost) hurt my bed partner or myself.	yes/no
6.	I have or had the following phenomena during my dreams:	
6.1.	speaking, shouting, swearing, laughing loudly	yes/no
6.2.	sudden limb movements, "fights"	yes/no
6.3.	gestures, complex movements, that are useless during sleep, e.g., to wave, to salute, to frighten mosquitoes, falls off the bed	yes/no
6.4.	things that fell down around the bed, e.g., bedside lamp, book, glasses	yes/no
7.	It happens that my movements awake me.	yes/no
8.	After awakening I mostly remember the content of my dreams well.	yes/no
9.	My sleep is frequently disturbed.	yes/no
10.	I have/had a disease of the nervous system (e.g., stroke, head trauma, parkinsonism, RLS, narcolepsy, depression, epilepsy, inflammatory disease of the brain), which?	yes/no

Figura 3. RBDSQ (RBD Screening Questionnaire).

Cuestionario de detección del trastorno conductual del sueño REM (RBDSQ)

Conteste cada pregunta rodeando con un círculo "sí" o "no":

SÍ	NO	Algunas veces tengo sueños muy vívidos.
SÍ	NO	Mis sueños a menudo suelen tener un contenido agresivo o cargado de acción.
SÍ	NO	Los contenidos de los sueños en su mayor parte concuerdan con mi comportamiento nocturno.
SÍ	NO	Yo sé que muevo los brazos o las piernas mientras duermo.
SÍ	NO	Cuando esto ha sucedido, a veces (casi) he lastimado a mi compañero de cama o a mí mismo.
		Durante mis sueños experimento o he experimentado los siguientes fenómenos:
SÍ	NO	hablar, gritar, decir palabrotas, reír en voz alta
SÍ	NO	movimientos repentinos de las extremidades, "peleas"
SÍ	NO	gestos, secuencias de movimientos que no tienen sentido durante el sueño, p. ej., saludar con la mano o de manera respetuosa, espantar mosquitos, caerse de la cama
SÍ	NO	cosas que se han caído alrededor de la cama, p. ej., la lámpara de la mesita de noche, un libro, los anteojos
SÍ	NO	A veces me despiertan mis propios movimientos.
SÍ	NO	Al despertarme suelo poder recordar bien el contenido de mis sueños.
SÍ	NO	Mi sueño es interrumpido a menudo.
SÍ	NO	Tengo/he tenido una enfermedad del sistema nervioso (p. ej., accidente cerebrovascular, traumatismo de la cabeza, enfermedad de Parkinson, síndrome de la pierna inquieta (SPI), narcolepsia, depresión, epilepsia o enfermedad inflamatoria del cerebro). ¿Cuál?

Figura 4. Versión traducida al español para Estados Unidos del RBDSQ.

Tres años después de la creación de este último, se desarrolló el cuestionario de Hong Kong (RBDQ-HK), el cual consiste en una escala autoaplicable de 13 preguntas evaluada en 2 instancias: frecuencia de los síntomas en un lapso reciente de 1 año y ocurrencia de los síntomas de por vida. En un puntaje de 0 a 100 se considera un test positivo obtener 18/19 puntos, con una sensibilidad de 82.2% y una especificidad de 86.9% (Figura 5).¹⁵

Symptoms	Lifetime occurrence			Recent 1-year frequency				
	I don't remember/ I don't know	No	Yes	Did it happen in the recent 1-year?	Once or few times per year	Once or few times per month	1-2 times per week	3 times or above per weeks
1. Did you often have dreams?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Did you often have nightmares?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Did you have dreams with an emotional and sorrowful content?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Did you have dreams with a violent or aggressive content (e.g., fighting with someone)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Did you have dreams with a frightening and horrifying content (e.g., being chased by ghost)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Did you have sleep talking?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Did you shout, yell or swear during your sleep?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Did you move your arms or legs in response to your dream contents during sleep?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Have you ever fallen from your bed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Have you ever hurt yourself or your bed-partner while you were sleeping?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Have you ever <i>attempted to assault your bed-partner or almost hurt yourself</i> while you were sleeping?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Did the scenario described in 10 or 11 relate to your dream contents?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No (Please go to the next question)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Did the situations described above disturb your sleep?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Note. For each lifetime item, Q1-Q5 and Q13 were scored as follows: "don't know" = 0, "no" = 0, "yes" = 1; Q6-Q12 were additionally weighted: "don't know" = 0, "no" = 0, "yes" = 2. For each recent 1-year frequency item with a five-point scale, Q1-Q5 and Q13 were scored as follows: "no" = 0, "yes/once or few times per year" = 1, "once or few times per month" = 2, "1-2 times per week" = 3, "3 times or above per week" = 4; Q6-Q12 were additionally weighted: "no" = 0, "yes/once or few times per year" = 2, "once or few times per month" = 4, "1-2 times per week" = 6, "3 times or above per week" = 8. The total RBDQ-HK score was calculated by the sum of the scores of all lifetime items and recent 1-year frequency items. The total RBDQ-HK score can be ranged from 0 to 100.

Figura 5. Versión traducida al inglés del RBDQ-HK (este cuestionario fue originalmente desarrollado en chino).

El *Mayo Sleep Questionnaire* es otra escala de 16 preguntas utilizada como un método de *screening* que detecta la presencia de otros trastornos del sueño como el síndrome de piernas inquietas, la apnea obstructiva del sueño y el sonambulismo. Es aplicado a los compañeros de cama del paciente y tiene una sensibilidad y especificidad del 100 y 95%, respectivamente (Figura 6).¹⁶

Mayo Sleep Questionnaire-*Informant*

Do you live with the patient? Yes No (If No, END FORM HERE)

Do you sleep in the same room as the patient? Yes No

If no, is it because of his/her sleep behaviors (i.e. snores too loud, acts out dreams, etc.)? Yes No

Please mark "Yes" if the described event has occurred at least 3 times.

1. Have you ever seen the patient appear to "act out his/her dreams" while sleeping? (punched or flailed arms in the air, shouted or screamed)

0 no
 1 yes

• **If Yes,**

a. How many months or years has this been going on?

year(s)
 months

b. Has the patient ever been injured from these behaviors (bruises, cuts, broken bones)?

No
 Yes

c. Has a bedpartner ever been injured from these behaviors (bruises, blows, pulled hair)?

No
 Yes
 No bedpartner

d. Has the patient told you about dreams of being chased, attacked or that involve defending himself/herself?

No
 Yes
 Never told you about dreams

Permission is granted for non-commercial use in the context of patient care and research provided that no fee is charged.
 ©2009 Mayo Foundation for Medical Education and Research. All Rights Reserved.
 Page 1 of 3

□

e. If the patient woke up and told you about a dream, did the details of the dream match the movements made while sleeping?

No
 Yes
 Never told you about dreams

2. Do the patient's legs repeatedly jerk or twitch during sleep (not just when falling asleep)?

No
 Yes

3. Does the patient complain of a restless, nervous, tingly, or creepy-crawly feeling in his/her legs that disrupts his/her ability to fall or stay asleep?

No
 Yes

• **If Yes,**

a. Does the patient tell you that these leg sensations decrease when he/she moves them or walks around?

No
 Yes

b. When do these sensations seem to be the worst?

before 6 pm
 after 6 pm

4. Has the patient ever walked around the bedroom or house while asleep?

No
 Yes

anormalidades significativas en marcadores neurodegenerativos comparados con sujetos control.¹

Los antidepresivos pueden llegar a interferir con la inhibición monoaminérgica durante el sueño MOR, particularmente con las neuronas *REM-ON* con proyecciones directas a los tractos de la médula espinal y que mandan señales inhibitorias a las neuronas motoras inferiores. Recordando que la atonía normal del sueño MOR se logra a través de dos mecanismos: uno pasivo en donde la actividad serotoninérgica disminuye hasta lograr que las neuronas motoras inferiores dejen de disparar durante el sueño MOR y uno activo en el cual existe una inhibición de estas mismas neuronas a través de un mecanismo colinérgico-glutamatergico-glicinérgico, es lógico que antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina interfieran con el mecanismo pasivo al incrementar la actividad de serotonina y antidepresivos como los tricíclicos, con propiedades anticolinérgicas, bloqueen el mecanismo activo.⁴

A pesar de esto, otro estudio encontró que, aunque la prevalencia de sueño MOR sin atonía sí se ve incrementada en los pacientes utilizando antidepresivos (12.2%), la prevalencia de RBD en esta misma población fue menor (0.48%) a la esperada. Sin diferencias significativas relacionadas a la edad, el género, la presencia o ausencia de SAOS y la clase de antidepresivo, planteando así la posibilidad de que la exposición a antidepresivos sea un factor protectora contra el trastorno de conducta de sueño MOR.⁴

III. Planteamiento del problema.

El trastorno de conducta de sueño MOR es una parasomnia caracterizada por comportamientos vívidos en los que se representan los sueños con una pérdida de la atonía normal del sueño MOR. En los casos en los que ocurre espontáneamente, este trastorno se considera un síndrome prodrómico de una enfermedad neurodegenerativa del tipo de alfa-sinucleinopatías. Por lo tanto, la mayoría de estos pacientes eventualmente desarrollarán signos y síntomas de patologías como enfermedad de Parkinson, atrofia de múltiples sistemas o demencia por cuerpos de Lewy.

Este trastorno afecta aproximadamente al 0.5% de la población general y a alrededor del 2% de los adultos mayores^{12,13}. Entre los pacientes jóvenes menores de 40 años, el trastorno de conducta de sueño MOR ocurre con mayor frecuencia entre los usuarios de antidepresivos y en aquellos pacientes con narcolepsia¹².

A pesar de que existe una relación clara entre el uso de antidepresivos y el trastorno de conducta de sueño MOR, se desconoce si esto se trata solamente de un efecto secundario de dichos medicamentos o si esta clase de fármacos desenmascaran una presentación temprana de RBD en pacientes que, en un futuro, terminarán desarrollando una enfermedad neurodegenerativa.

IV. Hipótesis de trabajo.

Ha: El uso de antidepresivos se relaciona con una mayor prevalencia de síntomas clínicos de trastorno de conducta de sueño MOR en pacientes menores de 50 años.

Ho: El uso de antidepresivos no se relaciona con una mayor prevalencia de síntomas clínicos de trastorno de conducta de sueño MOR en pacientes menores de 50 años.

V. Objetivos.

Objetivo principal:

1. Describir la frecuencia de sintomatología clínica de trastorno de conducta de sueño MOR en una muestra de pacientes menores de 50 años con uso de antidepresivos.

Objetivos secundarios:

1. Establecer el riesgo de desarrollo de trastorno de conducta de sueño MOR en relación a la ingesta de cada uno de los antidepresivos.
2. Encontrar si existe diferencia significativa en el riesgo de desarrollo de RBD entre los distintos tipos de antidepresivos.
3. Identificar rasgos y comorbilidades asociados al desarrollo del trastorno de conducta de sueño MOR con la ingesta de antidepresivos.

VI. Justificación.

A pesar de que se ha identificado una relación entre el uso de antidepresivos y el trastorno de conducta de sueño MOR, en la actualidad no existen estudios realizados en pacientes jóvenes con RBD secundario a antidepresivos. Asimismo, no se sabe con exactitud si los síntomas clínicos tempranos de RBD son un efecto secundario de la medicación antidepresiva o si se tratan de un marcador temprano de una enfermedad neurodegenerativa subyacente.

Por lo tanto, este estudio puede servir de base para en un futuro realizar métodos de tamizaje, identificar a los pacientes en riesgo y desarrollar terapias neuroprotectoras en pacientes vulnerables.

VII. Metodología.

Diseño del estudio

Se realizará un estudio descriptivo prospectivo transversal.

Población

Se reclutarán pacientes que cumplan con los criterios de inclusión (del INNN y extra-INNN).

Muestreo

Se realizará un muestreo probabilístico. Se calculará el tamaño de muestra utilizando la siguiente fórmula para cuando se desconoce el tamaño de la población:

$$n = \frac{Z_a^2 \times p \times q}{d^2}$$

En donde:

Z_a = nivel de confianza.

P = probabilidad de éxito o proporción esperada.

Q = probabilidad de fracaso.

D = precisión (error máximo admisible en términos de proporción).

Considerando que la seguridad o nivel de confianza debe de ser del 95% y que la proporción esperada puede ser próxima al 5%, que la probabilidad de fracaso se calculará como 1 - p (en este caso 1 - 0.05 = 0.95) y que la precisión deseada será de un 3%, entonces:

$$Z_a = 1.96^2$$

$$P = 0.05$$

$$Q = 0.95$$

$$D = 0.03^2$$

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.05 \times 0.95}{0.03^2} = 203$$

Criterios de inclusión

Se reclutarán sujetos que cumplan las siguientes características:

- 1) Edad menor de 50 años.
- 2) Uso de antidepresivos (sin importar la clase).
- 3) Aceptación de participación en el estudio a través de la firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión

No participarán en el presente estudio sujetos que cumplan cualquiera de las siguientes características:

- 1) Comorbilidad con los siguientes trastornos neurodegenerativos específicos (enfermedad de Parkinson, atrofia de múltiples sistemas y demencia por cuerpos de Lewy).
- 2) Comorbilidad con otros trastornos del sueño.
- 3) Uso de benzodiazepinas y/o melatonina/agomelatina.
- 4) Uso de betabloqueadores liposolubles.
- 5) Uso de antipsicóticos.
- 6) Uso de agonistas dopaminérgicos.

Criterios de eliminación

- 1) Retiro del consentimiento informado.
- 2) Sujetos que abandonen el estudio y que no se cuente con las variables de desenlace.

Variables y métodos de evaluación

Variable determinante	Naturaleza de la variable	Tipo	Definición operacional	Definición conceptual
Género	Cualitativa nominal	Independiente	Género del paciente	Masculino Femenino
Edad	Cuantitativa discreta	Independiente	Edad del paciente	Edad
Escolaridad	Cuantitativa discreta	Independiente	Total de años de escolaridad	Años de escolaridad
Estado civil	Cualitativa nominal	Independiente	Estado civil del paciente	Soltero UL Casado Separado/divorciado Viudo
Ocupación	Cualitativa nominal	Independiente	Ocupación del paciente	Ocupación
Compañero de cama	Cualitativa dicotómica	Independiente	Compañero de cama	Sí No
Tabaquismo	Cualitativa nominal	Independiente	Tabaquismo	No Activo Suspendido
Ingesta de alcohol	Cualitativa nominal	Independiente	Ingesta de alcohol	No Social Uso Abuso Abstinencia
Otras toxicomanías	Cualitativa nominal	Independiente	Otras toxicomanías	No Activo Suspendido
Sedentarismo	Cualitativa dicotómica	Independiente	Sedentarismo del paciente	Sí No
HAS	Cualitativa dicotómica	Independiente	Diagnóstico de hipertensión arterial sistémica	Sí No

DM	Cualitativa dicotómica	Independiente	Diagnóstico de Diabetes Mellitus	Sí No
Cardiopatía	Cualitativa dicotómica	Independiente	Diagnóstico de alguna cardiopatía	Sí No
Otras parasomnias	Cualitativa nominal	Independiente	Diagnóstico de alguna parasomnia	Parasomnia
Diagnóstico	Cualitativa nominal	Independiente	Diagnóstico principal del paciente	Diagnóstico
Tiempo de duración de la enfermedad	Cuantitativa discreta	Independiente	Duración de la enfermedad del paciente	Tiempo de duración
Edad de inicio	Cuantitativa discreta	Independiente	Edad de inicio de la enfermedad	Edad
Tratamiento	Cualitativa nominal	Independiente	Tratamiento farmacológico actual	Tratamiento farmacológico
Dosis	Cuantitativa continua	Independiente	Dosis del fármaco actual	Dosis del fármaco
Fecha de inicio de tratamiento actual		Independiente	Fecha en la que se inició el tratamiento	dd.mm.yyyy
Adherencia al tratamiento	Cualitativa nominal	Independiente	Adherencia del paciente al tratamiento	Adecuada Regular Pobre
Años de tratamiento	Cuantitativa discreta	Independiente	Años con el tratamiento actual	Años de tratamiento
Efectos adversos	Cualitativa nominal	Independiente	Efectos adversos presentados con el fármaco	Efectos adversos
Fármacos asociados	Cualitativa nominal	Independiente	Otros fármacos utilizados	Fármacos asociados
Otras patologías	Cualitativa nominal	Independiente	Otras patologías comórbidas	Patologías comórbidas
AHF de enfermedades neurodegenerativas y/o psiquiátricas	Cualitativa nominal	Independiente	Antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas y/o psiquiátricas	Trastorno neurocognitivo Enfermedad de Parkinson Demencia con cuerpos de Lewy Enfermedad de Alzheimer Atrofia de múltiples sistemas Degeneración corticobasal

				Enfermedad neurodegenerativa no especificada Enfermedad psiquiátrica
--	--	--	--	---

Procedimiento

- 1) Adaptación cultural de escala RBDSQ en español para E.E.U.U. (30 individuos)
- 2) Selección de muestra de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.
- 3) Realización de historia clínica.
- 4) Aplicación de escala (RBDSQ).
- 5) Creación de base de datos.
- 6) Análisis general y de subgrupos.



Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el programa SPSS versión 23.0. Se realizó una estadística descriptiva de los datos recabados, así como análisis univariados y multivariados según correspondiera.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Bioética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. El presente estudio busca evaluar la presencia de síntomas clínicos de conducta de sueño MOR en pacientes menores de 50 años que toman antidepresivos. La participación y permanencia de los sujetos en dicho estudio será voluntaria. Los sujetos participantes serán evaluados en una única ocasión a través de escalas clínicas, solicitando la participación de sus compañeros de cama (en caso de que esto aplique) también a través de la resolución de un cuestionario.

El tratamiento farmacológico instalado por el médico tratante previo a la participación en el protocolo no será modificado en lo absoluto.

Los sujetos serán informados sobre el presente estudio, así como sus objetivos a corto y largo plazo; cada paciente accederá verbalmente y por escrito a participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado. Se garantizará el resguardo y confidencialidad de la información obtenida, siendo utilizada únicamente para los fines que autorizó el sujeto como se detalla en el consentimiento informado. Se asegurará la calidad de los datos obtenidos a través de los cuestionarios y escalas aplicados y, una vez recolectados, su manejo, análisis e interpretación se realizarán de acuerdo con el protocolo de estudio.

Los sujetos que no deseen participar en el estudio no tendrán repercusiones en la atención que reciban en esta u otra institución. Todos los procedimientos se harán de acuerdo a lo estipulado en las Guías Éticas Internacionales.

VIII. Resultados.

Un total de 78 pacientes de 18 a 50 años de edad utilizando cualquier clase de antidepresivo fueron identificados desde junio del 2018 hasta julio del 2019: 10 pacientes fueron excluidos debido a que posterior a la realización del cuestionario y la firma del consentimiento informado, se identificó que cumplían con alguno de los criterios de exclusión (3 de ellos contaban con otro trastorno del sueño comórbido, 2 se

encontraban utilizando antipsicóticos, 3 se encontraban utilizando benzodiazepinas y 2 se encontraban bajo tratamiento con una combinación de antipsicóticos y benzodiazepinas). Un total de 68 sujetos completaron los criterios de inclusión. En la figura 7 se resume el proceso de reclutamiento de los pacientes.

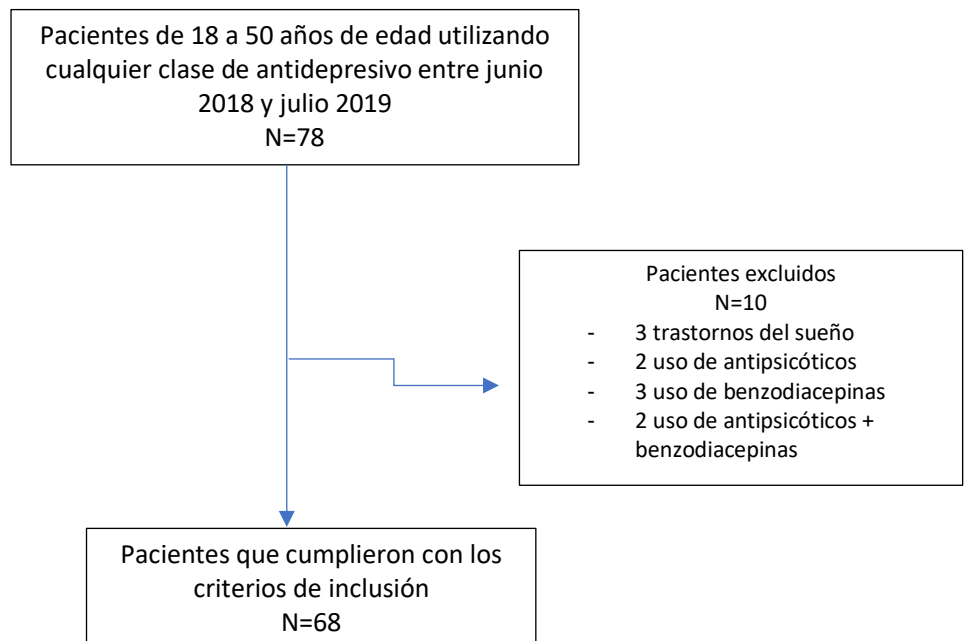


Figura 7. Secuencia de reclutamiento y selección de pacientes.

Se documentó un total de 53 mujeres (77.9%) y 15 hombres (22.1%), con una edad media de 35.1 ± 8.7 años para el total de la muestra. En cuanto a los antecedentes heredofamiliares, 22 sujetos (32.4%) reportaron alguna enfermedad psiquiátrica en la familia, 3 (4.4%) enfermedad de Parkinson, 2 (2.9%) trastorno neurocognitivo, 2 (2.9%) enfermedad de Alzheimer y 2 (2.9%) enfermedad neurodegenerativa no especificada; ningún paciente reportó antecedentes de demencia con cuerpos de Lewy, atrofia de múltiples sistemas o degeneración corticobasal. La tabla 1 describe los principales datos sociodemográficos de los pacientes reclutados.

	Mujeres N=53	Hombres N=15	Total N=68
<i>Edad (años, DE)</i>	35.9±8.8	32.6±8.2	35.1±8.7
<i>Lateralidad manual</i>			
<i>Diestra</i>	52(98.1)	15(100)	67(98.5)
<i>Zurda</i>	1(1.9)	0(0)	1(1.5)
<i>Escolaridad (años, DE)</i>	11.9±3.7	13.6±5.5	12.29±4.2
<i>Estado civil</i>			
<i>Soltero</i>	27(50.9)	7(46.7)	34(50.0)
<i>Unión libre</i>	6(11.3)	0(0)	6(8.8)
<i>Casado</i>	12(22.6)	6(40.0)	18(26.5)
<i>Separado/divorciado</i>	6(11.3)	1(6.7)	7(10.3)
<i>Viudo</i>	2(3.8)	1(6.7)	3(4.4)
<i>Compañero de cama</i>	25(47.2)	5(33.3)	30(44.1)
<i>Tabaquismo</i>			
<i>Activo</i>	5(9.4)	2(13.3)	7(10.3)
<i>Suspendido</i>	10(18.9)	2(13.3)	12(17.6)
<i>Ingesta de alcohol</i>			
<i>Social</i>	13(24.5)	3(20.0)	16(23.5)
<i>Uso</i>	0(0)	3(20.0)	3(4.4)
<i>Abstinencia</i>	2(3.8)	3(20.0)	5(7.4)
<i>Toxicomanías</i>			
<i>Activo</i>	3(5.7)	3(20.0)	6(8.8)
<i>Suspendido</i>	2(3.8)	2(13.3)	4(5.9)
<i>Sedentarismo</i>	37(69.8)	6(40.0)	43(63.2)
<i>Hipertensión arterial sistémica</i>	3(5.7)	0(0)	3(4.4)
<i>Diabetes Mellitus</i>	1(1.9)	1(6.7)	2(2.9)
<i>Antecedentes heredofamiliares</i>			
<i>Trastorno neurocognitivo</i>	1(1.9)	1(6.7)	2(2.9)
<i>Enfermedad de Parkinson</i>	2(3.8)	1(6.7)	3(4.4)
<i>Enfermedad de Alzheimer</i>	2(3.8)	0(0)	2(2.9)
<i>Enfermedad neurodegenerativa NE</i>	1(1.9)	1(6.7)	2(2.9)
<i>Enfermedad psiquiátrica</i>	15(28.3)	7(46.7)	22(32.4)

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población de estudio.

Características clínicas

Las características clínicas de los sujetos incluidos se muestran en la tabla 2. El trastorno depresivo mayor (51.5%) y el trastorno de ansiedad (29.4%) fueron los dos principales diagnósticos por los que este grupo de pacientes se encontraba recibiendo tratamiento con antidepresivos. La edad media de inicio de enfermedad fue de 30.0±8.9 años, incluyendo todas las patologías. Del total de la muestra, 14 pacientes (20.6%) se encontraban recibiendo Sertralina, 11 (16.2%) Fluoxetina, 10 (14.7%) Escitalopram, 10 (14.7%) Paroxetina, 7 (10.3%) Amitriptilina, 5 (7.4%) Citalopram, 5 (7.4%) Duloxetina, 4

(5.9%) Venlafaxina y 2 (2.9%) Desvenlafaxina. Un total de 21 pacientes (30.9%) reportaron algún efecto adverso del medicamento siendo los más comunes disminución de la libido, somnolencia y cefalea.

Además de recibir tratamiento con uno de los antidepresivos ya mencionados, 34 pacientes (50%) se encontraban tomando algún otro tipo de neuropsicofármaco: 7 de ellos (10.3%) recibían Pregabalina, 6 (8.8%) Levetiracetam, 5 (7.4%) Valproato de magnesio, 5 (7.4%) Topiramato, 4 (5.9%) Metilfenidato, 3 (4.4%) Carbamazepina, 2 (2.9%) Amitriptilina, 2 (2.9%) Fenitoína, 2 (2.9%) Lamotrigina, 1 (1.5%) Mirtazapina, 1 (1.5%) Trazodona, 1 (1.5%) Imipramina, 1 (1.5%) Carbonato de litio, 1 (1.5%) Oxcarbazepina, 1 (1.5%) Gabapentina y 1 (1.5%) Armodafinilo.

	Mujeres N=53	Hombres N=15	Total N=68
<i>Diagnóstico principal</i>			
<i>TDM</i>	27(50.9)	8(53.3)	35(51.5)
<i>Trastorno de ansiedad</i>	14(26.4)	6(40.0)	20(29.4)
<i>Trastorno obsesivo compulsivo</i>	3(5.7)	0(0)	3(4.4)
<i>Cefalea</i>	2(3.8)	0(0)	2(2.9)
<i>Trastorno bipolar</i>	2(3.8)	0(0)	2(2.9)
<i>Trastorno neurológico funcional</i>	2(3.8)	0(0)	2(2.9)
<i>Cambio de personalidad tipo irritable</i>	0(0)	1(6.7)	1(1.5)
<i>Fibromialgia</i>	1(1.9)	0(0)	1(1.5)
<i>TEPT</i>	1(1.9)	0(0)	1(1.5)
<i>Trastorno por atracción</i>	1(1.9)	0(0)	1(1.5)
<i>Edad de inicio (años, DE)</i>	31.1±8.9	26.1±8.0	30.0±8.9
<i>Tratamiento</i>			
<i>Sertralina</i>	11(20.8)	3(20.0)	14(20.6)
<i>Fluoxetina</i>	7(13.2)	4(26.7)	11(16.2)
<i>Escitalopram</i>	7(13.2)	3(20.0)	10(14.7)
<i>Paroxetina</i>	7(13.2)	3(20.0)	10(14.7)
<i>Amitriptilina</i>	7(13.2)	0(0)	7(10.3)
<i>Citalopram</i>	4(7.5)	1(6.7)	5(7.4)
<i>Duloxetina</i>	5(9.4)	0(0)	5(7.4)
<i>Venlafaxina</i>	3(5.7)	1(6.7)	4(5.9)
<i>Desvenlafaxina</i>	2(3.8)	0(0)	2(2.9)
<i>Adherencia a tratamiento</i>			
<i>Adecuada</i>	44(83.0)	13(86.7)	57(83.8)
<i>Regular</i>	6(11.3)	1(6.7)	7(10.3)
<i>Pobre</i>	3(5.7)	1(6.7)	4(5.9)
<i>Efectos adversos</i>	14(26.4)	7(46.7)	21(30.9)
<i>Fármacos asociados</i>			
<i>Pregabalina</i>	6(11.3)	1(6.7)	7(10.3)
<i>Levetiracetam</i>	4(7.5)	2(13.3)	6(8.8)

<i>Valproato de magnesio</i>	3(5.7)	2(13.3)	5(7.4)
<i>Topiramato</i>	5(9.4)	0(0)	5(7.4)
<i>Metilfenidato</i>	2(3.8)	2(13.3)	4(5.9)
<i>Carbamazepina</i>	2(3.8)	1(6.7)	3(4.4)
<i>Amitriptilina</i>	1(1.9)	1(6.7)	2(2.9)
<i>Fenitoína</i>	2(3.8)	0(0)	2(2.9)
<i>Lamotrigina</i>	2(3.8)	0(0)	2(2.9)
<i>Mirtazapina</i>	1(1.9)	0(0)	1(1.5)
<i>Trazodona</i>	0(0)	1(6.7)	1(1.5)
<i>Imipramina</i>	1(1.9)	0(0)	1(1.5)
<i>Carbonato de litio</i>	1(1.9)	0(0)	1(1.5)
<i>Oxcarbazepina</i>	1(1.9)	0(0)	1(1.5)
<i>Gabapentina</i>	1(1.9)	0(0)	1(1.5)
<i>Armodafinilo</i>	0(0)	1(6.7)	1(1.5)

Tabla 2. Características clínicas de la población de estudio.

<i>Antidepresivo</i>	Dosis mínima (mg)	Dosis máxima (mg)	Media (mg, DE)
<i>Sertralina</i>	25	100	71.4±25.7
<i>Fluoxetina</i>	20	60	27.3±13.5
<i>Escitalopram</i>	10	20	11.0±3.2
<i>Paroxetina</i>	20	50	25.0±10.8
<i>Amitriptilina</i>	25	75	41.1±18.7
<i>Citalopram</i>	20	20	20.0±0
<i>Duloxetina</i>	60	60	60.0±0
<i>Venlafaxina</i>	75	150	112.5±43.3
<i>Desvenlafaxina</i>	50	100	75.0±35.3

Tabla 3. Rango de dosis terapéutica recibida de acuerdo al tipo de antidepresivo.

La frecuencia de sintomatología clínica de trastorno de conducta de sueño MOR en pacientes de 50 años o menos con uso de antidepresivos fue de 60.3% (41 sujetos). De los pacientes con resultado positivo para sintomatología clínica de trastorno de conducta de sueño MOR, 37 (69.8%) fueron mujeres y 4 (26.7%) fueron hombres ($p=.003$).

El primer modelo de comparación estadística a partir de un análisis de chi cuadrada de dos colas, entre el resultado positivo vs. antecedentes heredofamiliares, edad, género, tabaquismo, ingesta de alcohol, toxicomanías, sedentarismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, diagnóstico principal, tratamiento antidepresivo y fármacos

asociados, demostró significancia estadística para las variables de género, antecedente heredofamiliar de trastorno neurocognitivo, antecedente heredofamiliar de enfermedad de Parkinson, tratamiento antidepresivo con Amitriptilina y uso de Carbamazepina como fármaco asociado.

En la segunda fase del modelo comparativo, las variables con significancia estadística de la primera fase fueron incluidas en un análisis multivariado mediante un análisis de regresión logística binomial. A excepción del género (OR: 8.2; IC: 1.8-36.0; $p=.005$), estas variables no demostraron significancia estadística como factores de predicción independiente (evaluado por el test de Hosmer-Lemeshow). El resumen de valores se observa en la tabla 4.

	p	OR	IC 95%
<i>Paso 1</i>			
<i>Género</i>	.018	6.997	1.396-35.069
<i>AHFtrastneurocog</i>	.999	.000	.000
<i>AHFparkinson</i>	.999	.000	.000
<i>Tx (Amitriptilina)</i>	.999	415147335	.000
<i>Carbamazepina</i>	.999	8,146E+9	.000
<i>Paso 2</i>			
<i>Género</i>	.010	7.194	1.604-32.278
<i>AHFtrastneurocog</i>	.999	.000	.000
<i>AHFparkinson</i>	.999	.000	.000
<i>Carbamazepina</i>	.999	7,252E+9	.000
<i>Paso 3</i>			
<i>Género</i>	.005	8.222	1.875-36.049
<i>AHFparkinson</i>	.999	.000	.000
<i>Carbamazepina</i>	.999	8,147E+9	.000

Tabla 4. Test de Hosmer-Lemeshow para bondad de ajuste en la etapa final del modelo de regresión.

IX. Discusión.

El objetivo de este estudio era establecer la frecuencia de sintomatología clínica de trastorno de conducta de sueño MOR en una muestra de pacientes menores de 50 años

que se encontraran utilizando antidepresivos y que no tuvieran un trastorno primario del sueño asociado. Los resultados son consistentes con estudios previos que han demostrado un aumento en la prevalencia de trastorno de conducta de sueño MOR en pacientes expuestos a antidepresivos. Sin embargo, la frecuencia encontrada en nuestra muestra fue mucho mayor a la reportada en la población general con uso de antidepresivos y aún más a la reportada en una muestra de pacientes utilizando antidepresivos en un centro de referencia de trastornos del sueño (60.3% vs. 6% vs. 0.48%, respectivamente)⁴.

Como objetivos secundarios, encontramos que este incremento en el riesgo con el uso de antidepresivos es independiente de la edad, antecedentes heredofamiliares de enfermedades neurodegenerativas o padecimientos psiquiátricos, antecedentes personales patológicos y no patológicos (tabaquismo, ingesta de alcohol, toxicomanías, sedentarismo, hipertensión arterial y diabetes mellitus), tipo de antidepresivo, neuropsicofármacos asociados y diagnóstico principal. No obstante, y contrario a lo reportado en la literatura en cuanto al trastorno de conducta de sueño MOR, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el género femenino y el desarrollo de sintomatología clínica de RBD con el uso de antidepresivos en pacientes menores de 50 años (OR: 8.2; IC: 1.8-36.0; $p=0.005$). Si bien los intervalos de confianza son amplios debido al tamaño reducido de la muestra, el género como factor predominante de asociación se mantuvo en el análisis multivariado con ajuste condicional hacia atrás.

Otra limitación del estudio además del tamaño de la muestra es la falta de polisomnografía que corrobore el diagnóstico clínico reportado a través de la escala RBDSQ ya que esta última es tan sólo una herramienta de tamizaje. Aún así, el objetivo a largo plazo consiste en establecer una muestra de pacientes con síntomas clínicos de este trastorno para ser sometida a una polisomnografía diagnóstica con el fin de corroborar el trastorno de conducta de sueño MOR. Asimismo, esa submuestra con diagnóstico de RBD corroborado por polisomnografía, sería sometida a biomarcadores y pruebas de detección temprana para alfa-sinucleinopatías además de a un seguimiento estrecho con la finalidad de encontrar cuántos de estos pacientes acabarán desarrollando algún tipo de enfermedad neurodegenerativa.

Es importante mencionar, que a pesar de que la aparición de sintomatología clínica de trastorno de conducta de sueño MOR con el uso de antidepresivos parece ser más común de lo que se ha reportado, es inusual que estos síntomas se busquen de manera intencionada en los pacientes bajo este tratamiento. La aplicación del cuestionario de detección de trastorno de conducta de sueño MOR (RBDSQ)³ es una herramienta de tamizaje sencilla y rápida que nos puede ayudar a diferenciar a aquellos pacientes en los que es necesario realizar un estudio polisomnográfico para corroborar el diagnóstico clínico.

Finalmente, este estudio logra demostrar que existe una relación importante entre el uso de antidepresivos y la aparición de sintomatología clínica de trastorno de conducta de sueño MOR y que el género femenino es un factor de riesgo independiente a esto.

X. Conclusiones.

Se encontró una alta frecuencia (60.3%) de sintomatología clínica de trastorno de conducta de sueño MOR en pacientes menores de 50 años que se encontraban tomando algún tipo de antidepresivo. De forma independiente, el género femenino confirió un riesgo mayor de presentar estos síntomas con el uso de antidepresivos.

Es importante corroborar este diagnóstico clínico a través de la realización de un estudio polisomnográfico con el objetivo de identificar aquellos casos comprobados de RBD que, en un futuro, puedan ser sometidos a pruebas de detección temprana y biomarcadores así como a un seguimiento estrecho con la finalidad de encontrar cuántos de estos pacientes eventualmente desarrollarán una alfa-sinucleinopatía u otro trastorno neurodegenerativo. De encontrarse una relación estrecha entre la aparición de síntomas clínicos de trastorno de conducta de sueño MOR con el uso de antidepresivos y el desarrollo posterior de una enfermedad neurodegenerativa, se esclarecería la duda que existe acerca de si se trata de un efecto secundario propio del medicamento o si la medicación antidepresiva desenmascara síntomas de un padecimiento neurodegenerativo subyacente.

XI. Referencias.

1. Postuma, R. B. *et al.* Antidepressants and REM Sleep Behavior Disorder: Isolated Side Effect or Neurodegenerative Signal? *Sleep* **36**, 1579–1585 (2013).
2. Högl, B. & Stefani, A. REM sleep behavior disorder (RBD). *Somnologie* **21**, 1–8 (2017).
3. Stiasny-Kolster, K. *et al.* The REM sleep behavior disorder screening questionnaire - A new diagnostic instrument. *Mov. Disord.* **22**, 2386–2393 (2007).
4. Lee, K., Baron, K., Soca, R. & Attarian, H. The prevalence and characteristics of REM sleep without atonia (RSWA) in patients taking antidepressants. *J. Clin. Sleep Med.* **12**, 351–355 (2016).
5. Buscariolli, A. *et al.* Human service work, gender and antidepressant use: a nationwide register-based 19-year follow-up of 752 683 women and men. *Occup. Environ. Med.* oemed-2017-104803 (2018). doi:10.1136/oemed-2017-104803
6. Postuma, R. B., Gagnon, J. F. & Montplaisir, J. Y. REM sleep behavior disorder: From dreams to neurodegeneration. *Neurobiol. Dis.* **46**, 553–558 (2012).
7. Zanigni, S., Calandra-Buonaura, G., Grimaldi, D. & Cortelli, P. REM behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Sleep Med.* **12**, S54–S58 (2011).
8. De Riquer, A. I. El trastorno de conducta del sueño rem. *Rev. Médica Clínica Las Condes* **24**, 463–472 (2013).
9. Ma, J. F. *et al.* A community-based study of risk factors for probable rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med.* **30**, 71–76 (2017).
10. Haba-Rubio, J. *et al.* Prevalence and Determinants of REM Sleep Behavior Disorder in the General Population. *Sleep* **41**, 1–8 (2018).
11. Abenza Abildúa, M. J. *et al.* Conditions associated with REM sleep behaviour disorder: Description of a hospital series. *Neurología* (2016). doi:10.1016/j.nrl.2016.11.011
12. Peever, J., Luppi, P. H. & Montplaisir, J. Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends Neurosci.* **37**, 279–288 (2014).
13. Rodriguez, C. L., Jaimchariyatam, N. & Budur, K. Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Review of the Literature and Update on Current Concepts. *Chest* **152**, 650–662 (2017).
14. Li, K., Li, S.-H., Su, W. & Chen, H.-B. Diagnostic accuracy of REM sleep behaviour

disorder screening questionnaire: a meta-analysis. *Neurol. Sci.* **38**, 1039–1046 (2017).

15. Li, S. X. *et al.* Validation of a new REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDQ-HK). *Sleep Med.* **11**, 43–48 (2010).
16. Boeve, B. F. *et al.* Validation of the Mayo Sleep Questionnaire to screen for REM sleep behavior disorder in an aging and dementia cohort 17. *Sleep Med* **12**, 445–453 (2011).
17. Yes, I. Mayo Sleep Questionnaire- Informant. 3–5 (2009).
18. Lassonde, M. *et al.* The challenge of neurodegenerative diseases in an aging population. (2017).

XII. Anexos.

Anexo 1. Aprobación del Comité de Investigación.



Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suárez

75 SALUD

México, D. F. a 9 de octubre de 2018
OFICIO N° DIC/554/18

acuse

**DRA. VANESSA JENNIFER ALATRISTE BOOTH
INVESTIGADORA PRINCIPAL
PRESENTE**

La presente es para informarle que su protocolo de investigación No. 113/18 intitulado: "SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA DE TRASTORNO DE CONDUCTA DE SUEÑO MOR EN PACIENTES MENORES DE 50 AÑOS CON USO DE ANTIDEPRESIVOS", ha sido **APROBADO** por el Comité Científico. No obstante, el desarrollo del protocolo queda sujeto a la aprobación por el Comité de Ética en Investigación.

ATENTAMENTE

[Signature]
**DRA. MA. LUCINDA AGUIRRE CRUZ
DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN**

[Stamp]
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ
17 OCT. 2018
RECIBIDO
DEPARTAMENTO DE APOYO A LA INVESTIGACIÓN

c.c.p. Dr. Daniel San Juan Orta.- Jefe del Depto. de Investigación Clínica

*11/Octubre/2018
V. Alatr*

Insurgentes Sur # 3877 Col. La Fama 14269 México, D.F. Tel. (55) 56063822
www.innn.salud.gob.mx

Anexo 2. Acuerdo de licencia con el usuario final.

□



User agreement
Special Terms

Mapi Research Trust, a non-for-profit organisation subject to the terms of the French law of 1st July 1901, registered in Carpentras under number 453 979 346, whose business address is 27 rue de la Villette, 69003 Lyon, France, hereafter referred to as "MRT" and the User, as defined herein, (each referred to singularly as a "Party" and/or collectively as the "Parties"), do hereby agree to the following User Agreement Special and General Terms:

Mapi Research Trust
PROVIDE™
27 rue de la Villette
69003 Lyon
France
Phone: +33 (0)4 72 13 66 66

Recitals

The User acknowledges that it is subject to these Special Terms and to the General Terms of the Agreement, which are included in Appendix 1 to these Special Terms and fully incorporated herein by reference. Under the Agreement, the Questionnaire referenced herein is licensed, not sold, to the User by MRT for use only in accordance with the terms and conditions defined herein. MRT reserves all rights not expressly granted to the User.

The Parties, in these Special Terms, intend to detail the special conditions of their partnership.

The Parties intend that all capitalized terms in the Special Terms have the same definitions as those given in article 1 of the General Terms included in Appendix 1.

In this respect, the Parties have agreed as follows:

Article 1. Conditions Specific to the User

Section 1.01 Identification of the User

User Name	Alexandere Aedo
Legal Form	Individual
Address	Avenida Paseo de los Laureles 401-2 Col. Bosques de las Lomas, Cuajimalpa Mexico City 05120 Mexico City
Country	Mexico
Email address	a.aedotorrado@gmail.com

Section 1.02 Identification of the Questionnaire

Title	REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)
-------	---

REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire_UserAgreement_March2016_5.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.

Author(s)	Stiasny-Kolster K, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Meyer G, Oertel W
Owner	The International Parkinson and Movement Disorders Society (MDS)
Copyright	RBDSQ © 2007 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS). All Rights Reserved
Original bibliographic references	Stiasny-Kolster K, Meyer G, Schäfer S, Möller JC, Heinzel-Gutenbrunner M, Oertel WH. The REM sleep behavior disorder screening questionnaire—a new diagnostic instrument. <i>Mov Disord.</i> 2007 Dec;22(16):2386-93 (PubMed Abstract)

Article 2. Rights to Use

Section 2.01 Context of the Use of the Questionnaire

The User undertakes to only use the Questionnaire in the context of the Study as defined hereafter.

Context of Use	Clinical project or study
Title	Clinical symptoms of REM sleep behavior disorder in patients younger than 50 years with antidepressant use
Disease or condition	REM sleep behavior disorder
Type of research	Epidemiologic/Observational
Number of patients expected	203
Number of submissions to the questionnaire for each patient	1
Term of clinical follow-up for each patient	10 years
Start	06/2018
End	06/2019
Mode of administration	Paper administration

Section 2.02 Conditions for Use

The User undertakes to use the Questionnaire in accordance with the conditions for use defined hereafter.

(a) Rights transferred

Acting in the Owner's name, MRT transfers the following limited, non-exclusive rights, to the User (the "Limited Rights")

(i) to use the Questionnaire, only as part of the Study; this right is made up exclusively of the right to communicate it to the Beneficiaries only, free of charge, by any means of communication and by any means of remote distribution known or unknown to date, subject to respecting the conditions for use described hereafter; and

(ii) to reproduce the Questionnaire, only as part of the Study; this right is made up exclusively of the right to physically establish the Questionnaire or to have it physically established, on any paper, electronic, analog or digital medium, and in particular documents, articles, studies, observations, publications, websites whether or not protected by restricted access, CD, DVD, CD-ROM, hard disk, USB flash drive, for the Beneficiaries only and subject to respecting the conditions for use described hereafter; and

REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire_UserAgreement_March2018_5.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.

(ii) Should the Questionnaire not already have been translated into the language requested, the User is entitled to translate the Questionnaire or have it translated in this language, subject to informing MRT of the same beforehand by the signature of a Translation Agreement indicating the terms of it and to providing a copy of the translation thus obtained as soon as possible to MRT.

The User acknowledges and accepts that it is not entitled to amend, modify, condense, adapt, reorganise the Questionnaire on any medium whatsoever, in any way whatsoever, even minor, without MRT's prior specific written consent.

(b) Specific conditions for the Questionnaire

- Use in individual clinical practice or Research study / project

User shall:

- Cite the reference publications
- never duplicate, transfer or publish the Questionnaire without indicating the Copyright Notice
- Insert the Owner's copyright notice on all pages/screens on which the Questionnaire will be presented
- Mention the following information: "The Questionnaire contact information and permission to use: Mapi Research Trust, Lyon, France – Internet: <https://eprovide.mapi-trust.org>"
- In case of use of an IT Company (e-vendor), User shall check with Mapi Research Trust that the IT Company has signed the necessary License Agreement with Mapi Research Trust before developing the electronic version of the Questionnaire

In the case of use of an electronic version of the Questionnaire in academic studies, the User undertakes to respect the following special obligations:

- Submit the screenshots of all the Pages where the Questionnaire appears to Mapi Research Trust before release for approval and to check that the above-mentioned requirements have been respected.

In the case of use of an electronic version of the Questionnaire in commercial studies / projects, the User undertakes to respect the following special obligations:

- For the first migration of the Questionnaire (generally the original version) into a specific electronic device

- Review of screenshots:

After implementation of the Questionnaire into the device, the user and/or IT Company will generate screen captures (screenshots) of the original questionnaire as displayed in the device. These will be reviewed by Mapi to check that they are consistent with the original paper version in terms of presentation, content and completion except for specific instructions related to the electronic administration. Corrections that may be needed will be reported to the user and/or IT Company. In this case, screenshots after correction will be generated for another round of review by Mapi until all screenshots are approved.

- Usability testing:

Usability testing is a methodology which aims to examine whether respondents are able to use a device and associated software as intended. Major issues of concern in usability testing typically include device complexity, navigation and response selection for example.

The objective of this investigation is to ensure that the electronic version of the questionnaire as included in the device meets usability criteria, focusing on functional aspects and respondents' understanding of instructions. Usability testing consists in

REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire_UserAgreement_March2016_5.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.

Interviews with patients where patients will complete the electronic version of the Questionnaire on the device and comment on their understanding of the instructions, ease of use and handiness of the device. A Usability testing report presenting results will be produced. If any changes are recommended, these will be implemented by the user and/or IT Company. If issues raised by respondents are rated as major, the user and/or IT Company may need to perform additional developments and another round of interviews may be needed.

The review of screenshots is mandatory. The usability testing is highly recommended by Mapi, however should the User and/or IT Company decide not to perform this step, Mapi Research Trust shall not be held responsible for any consequence and expense associated with this decision which shall remain the User and/or IT Company's sole liability.

The review of screenshots and usability testing, when and if performed, shall be performed exclusively by Mapi and shall be sponsored by the User.

The performance of the review of screenshots and usability testing will result in a certification of the electronic device original version of the Questionnaires by Mapi for future licenses.

- For the migration of other language versions of the Questionnaire on an existing certified specific electronic device
- Update version

After the electronic device original version of the Questionnaire is fully ready, the Questionnaire's language versions developed for paper administration will be updated to reflect the changes in wording of instructions implemented in the electronic device original version of the questionnaire.

Native speakers of the languages will reflect the changes made to the electronic device original version of the Questionnaire and will provide English equivalents of all changes made for Mapi's quality control.

- Review of screenshots:

After implementation of the Questionnaire into the device, the user and/or IT Company will generate screen captures (screenshots) of the original questionnaire as displayed in the device. These will be reviewed by Mapi to check that they are consistent with the original paper version in terms of presentation, content and completion except for specific instructions related to the electronic administration. Corrections that may be needed will be reported to the user and/or IT Company. In this case, screenshots after correction will be generated for another round of review by Mapi until all screenshots are approved.

The update of version and review of screenshots are mandatory. These steps shall be performed exclusively by Mapi and shall be sponsored by the User.

The performance of the update of version and review of screenshots will result in a certification of the electronic device language version of the Questionnaires by Mapi for future licenses.

- Use in a publication or on a website with unrestricted access:

In the case of a publication, article, study or observation on paper or electronic format of the Questionnaire, the User undertakes to respect the following special obligations:

- not to include any full copy of the Questionnaire, but a protected version with the indication "sample copy, do not use without permission"
- to indicate the name and copyright notice of the owner
- to include the reference publications of the Questionnaire
- to indicate the details of MRT or any information on the Questionnaire as follows: contact information and permission to use: Mapi Research Trust, Lyon, France – Internet: <https://eprovide.mapi-trust.org/>
- to provide MRT, as soon as possible, with a copy of any publication regarding the Questionnaire, for information purposes
- to submit the screenshots of all the Pages where the Questionnaire appears to MRT before release to check that

REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire_UserAgreement_March2016_5.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.

the above-mentioned requirements have been respected.

- Use for dissemination:
 - On a website with restricted access:

In the case of publication on a website with restricted access, the User may include a clean version of the Questionnaire, subject to this version being protected by a sufficiently secure access to only allow the Beneficiaries to access it.

The User undertakes to also respect the following special obligations:

- to indicate the name and copyright notice of the owner
- to include the reference publications of the Questionnaire
- to indicate the details of MRT for any information on the Questionnaire as follows: contact information and permission to use: Mapi Research Trust, Lyon, France – Internet: <https://eprovide.mapi-trust.org/>
- to submit the screenshots of all the Pages where the Questionnaire appears to MRT before release to check that the above-mentioned requirements have been respected.

- On promotional / marketing documents

In the case of publication on promotional/marketing documents, the User undertakes to respect the following special obligations:

- to indicate the name and copyright notice of the Owner
- to include the reference publications of the Questionnaire
- to indicate the details of MRT for any information on the Questionnaire as follows: contact information and permission to use: Mapi Research Trust, Lyon, France – Internet: <https://eprovide.mapi-trust.org/>
- to provide MRT, as soon as possible, with a copy of any publication regarding the Questionnaire, for information purposes
- to submit the screenshots of all the Pages where the Questionnaire appears to MRT before release to check that the above-mentioned requirements have been respected.

For any other use not defined herein, please contact MRT for the specific conditions of use and access fees (if applicable).

Article 3. Term

MRT transfers the Limited Rights to use the Questionnaire as from the date of delivery of the Questionnaire to the User and for the whole period of the Study.

Article 4. Beneficiaries

The Parties agree that the User may communicate the Questionnaire in accordance with the conditions defined above to the Beneficiaries involved in the Study only, in relation to the Study defined in section 2.01.

Article 5. Territories and Languages

RIEM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire_UserAgreement_March2016_5.0

© Mapi Research Trust. The unauthorized modification and use of any portion of this document is prohibited.

MRT transfers the Limited Rights to use the Questionnaire on the following territories and in the languages indicated in the table below:

Questionnaire	Language
RBDSQ	English for the USA
RBDSQ	German for Germany

Article 6. Price and Payment Terms

The User undertakes in relation to MRT to pay the price owed in return for the availability of the Questionnaire, according to the prices set out below, depending on the languages requested and the costs of using the Questionnaire, in accordance with the terms and conditions described in section 6.02 of the General Terms included in Appendix 1.

ROYALTY FEES*	Commercial users	Cost per study	1 100 €
		Cost per language	550 €
	Funded academic research	Cost per study	Free
		Cost per language	Free
	Not funded academic users	Cost per study	Free
		Cost per language	Free
DISTRIBUTION FEES*	Commercial users	Cost per study	1 000 €
		Cost per language	500 €
	Funded academic research	Cost per study	300 €
		Cost per language	50 €
	Not funded academic users	Cost per study	Free
		Cost per language	Free

Agreed and acknowledged by

Alexandere Aedo

29-May-2018

Anexo 3. Historia clínica.

□

NOMBRE DEL PACIENTE: _____
 Registro: _____ Género: M F
 Edad: _____ Fecha de nacimiento: _____
 Lateralidad: _____ Escolaridad: _____
 Lugar de nacimiento: _____ Lugar de residencia: _____
 Estado civil: _____
 Teléfono: _____
 Correo electrónico: _____
 Ocupación: _____
 Compañero de cama: Sí No

ANTECEDENTES

Tabaquismo Sí No Años _____ Cantidad promedio _____
 Alcohol Sí No Años _____ Tipo de bebida _____
 Cantidad _____
 Drogas Sí No Tipo y frecuencia _____
 Sedentarismo Sí No
 Hipertensión Sí No Años de evolución _____ Tratamiento _____
 DM Sí No Años de evolución _____ Tratamiento _____
 Cardiopatía Sí No Años de evolución _____ Tratamiento _____
 Parasomnias Sí No Años de evolución _____ Tratamiento _____
 Otras (especificar) _____

PADECIMIENTO ACTUAL

Diagnóstico: _____
 Edad de inicio: _____
 Tiempo de duración de la enfermedad: _____
 Tratamiento: _____ Dosis: _____
 Fecha de inicio de tratamiento actual: _____
 Adherencia al tratamiento: _____
 Años de tratamiento: _____
 Efectos adversos: _____
 Fármacos asociados: _____
 Otros diagnósticos: _____

OBSERVACIONES: _____

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

ENFERMEDAD	SÍ	NO	FAMILIAR AFECTADO
TRASTORNO NEUROCOGNITIVO			
ENFERMEDAD DE PARKINSON			
DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY			
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER			
ATROFIA DE MÚLTIPLES SISTEMAS			
DEGENERACIÓN CORTICOBASAL			
ENF. NEURODEGENERATIVA NE			
ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA			

Anexo 4. Cuestionario de detección del trastorno conductual del sueño REM (RBDSQ).

□

Cuestionario de detección del trastorno conductual del sueño REM (RBDSQ)

Conteste cada pregunta rodeando con un círculo "sí" o "no":

- | | | |
|---|----|---|
| SÍ | NO | Algunas veces tengo sueños muy vívidos. |
| SÍ | NO | Mis sueños a menudo suelen tener un contenido agresivo o cargado de acción. |
| SÍ | NO | Los contenidos de los sueños en su mayor parte concuerdan con mi comportamiento nocturno. |
| SÍ | NO | Yo sé que muevo los brazos o las piernas mientras duermo. |
| SÍ | NO | Cuando esto ha sucedido, a veces (casi) he lastimado a mi compañero de cama o a mí mismo. |
| Durante mis sueños experimento o he experimentado los siguientes fenómenos: | | |
| SÍ | NO | hablar, gritar, decir palabrotas, reír en voz alta |
| SÍ | NO | movimientos repentinos de las extremidades, "peleas" |
| SÍ | NO | gestos, secuencias de movimientos que no tienen sentido durante el sueño, p. ej., saludar con la mano o de manera respetuosa, espantar mosquitos, caerse de la cama |
| SÍ | NO | cosas que se han caído alrededor de la cama, p. ej., la lámpara de la mesita de noche, un libro, los anteojos |
| SÍ | NO | A veces me despiertan mis propios movimientos. |
| SÍ | NO | Al despertarme suelo poder recordar bien el contenido de mis sueños. |
| SÍ | NO | Mi sueño es interrumpido a menudo. |
| SÍ | NO | Tengo/he tenido una enfermedad del sistema nervioso (p. ej., accidente cerebrovascular, traumatismo de la cabeza, enfermedad de Parkinson, síndrome de la pierna inquieta (SPI), narcolepsia, depresión, epilepsia o enfermedad inflamatoria del cerebro). ¿Cuál? |

PUNTUACIÓN

La puntuación máxima es 13.

La puntuación mínima es 5 o superior.

RBDSQ © 2007 International Parkinson and Movement Disorder Society

RBDSQ - United States/Spanish - Version of 03 May 17 - MapL
ID058630 / RBDSQ_TSI_0_spa-US1.doc

Anexo 5. Consentimiento informado para participar en un estudio de investigación médica.

□

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: "Sintomatología clínica de trastorno de conducta de sueño MOR en
pacientes menores de 50 años con uso de antidepresivos"

Investigadores principales:

Dra. Vanessa Jennifer Alatraste Booth, Responsable de la Unidad de sueño, INNN.

Dr. Ramiro Gilberto Ruíz García, Médico adscrito al servicio de Psiquiatría, INNN.

Dra. Alexandere Aedo Torrado, Residente de Psiquiatría, INNN.

Sede donde se realizará el estudio: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

Nombre del paciente: _____

Se le invita a participar en un estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe de conocer y comprender todos los procedimientos que el estudio conlleva, teniendo libertad absoluta para resolver cualquier duda en cuanto al estudio o retirarse de él si así lo desea.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.

1) JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La presente investigación plantea esclarecer si los síntomas clínicos tempranos del trastorno de conducta de sueño MOR son un efecto secundario directo del uso de antidepresivos o si se tratan de un marcador temprano de una enfermedad neurodegenerativa subyacente.

2) OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo describir la relación del uso de antidepresivos con la sintomatología clínica del trastorno de

□

conducta de sueño MOR en pacientes menores de 50 años.

3) BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Con este estudio se buscará sentar una base que en un futuro nos permita desarrollar métodos de tamizaje y posibles terapias neuroprotectoras para pacientes vulnerables.

Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

4) PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

En caso de aceptar participar en el estudio:

1. Se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos, antecedentes médicos personales y familiares, en las cuales usted se compromete a aportar información verídica que no altere los resultados de la investigación.
2. Se le proporcionará 1 escala autoaplicable.

Usted puede decidir dejar de participar en el protocolo en cuestión en cualquier momento.

5) RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

No existen riesgos asociados con el estudio.

6) ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, - aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

7) CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

□

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

_____	_____
Firma del participante o del padre o tutor	Fecha
_____	_____
Testigo 1	Fecha
_____	_____
Testigo 2	Fecha

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene

□

alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha
