



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**EFFECTOS DE LA MELATONINA SOBRE EL SUEÑO DE  
PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA**

**TESIS Y EXAMEN PROFESIONAL**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LICENCIADA EN FARMACIA**

**PRESENTA:  
LIA BURSTIN MENDOZA**

**ASESOR DE TESIS:  
DR. FRUCTUOSO AYALA GUERRERO**

**COASESOR DE TESIS:  
DR. VITO SALVADOR ROGELIO HERNÁNDEZ MELCHOR**



**CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2022**



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

**ASUNTO: VOTO APROBATORIO**

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN  
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO  
Jefa del Departamento de Titulación  
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

**Efectos de la melatonina sobre el sueño de pacientes con esquizofrenia.**

Que presenta la pasante: **Lia Burstin Mendoza**  
Con número de cuenta: **417025874** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

**ATENTAMENTE**  
**“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU”**  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de febrero de 2022.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	<b>NOMBRE</b>	<b>FIRMA</b>
<b>PRESIDENTE</b>	Dr. Fructuoso Ayala Guerrero	
<b>VOCAL</b>	DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez	
<b>SECRETARIO</b>	M.F.C. Ricardo Oropeza Cornejo	
<b>1er. SUPLENTE</b>	E.F.H.C. Elisa Pedraza Vázquez	
<b>2do. SUPLENTE</b>	M.C. Sofía Piña Olmos	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/javg



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

**ASUNTO: VOTO APROBATORIO**

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO  
Jefa del Departamento de Titulación  
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de tesis y examen profesional.

Efectos de la melatonina sobre el sueño de pacientes con esquizofrenia.

Que presenta la pasante: Lia Burstín Mendoza

Con número de cuenta: 417025874 para obtener el título de: Licenciada en Farmacia

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

**ATENTAMENTE**

**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de febrero de 2022.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	<u>Dr. Fructuoso Ayala Guerrero</u>	<u></u>
<b>VOCAL</b>	<u>DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	<u></u>
<b>SECRETARIO</b>	<u>M.F.C. Ricardo Oropeza Cornejo</u>	<u></u>
<b>1er. SUPLENTE</b>	<u>E.F.H.C. Elisa Pedraza Vázquez</u>	<u></u>
<b>2do. SUPLENTE</b>	<u>M.C. Sofía Piña Olmos</u>	<u></u>

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/javg



VIVIENDA NACIONAL  
AVENIDA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

**ASUNTO: VOTO APROBATORIO**

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO  
Jefa del Departamento de Titulación  
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

**Efectos de la melatonina sobre el sueño de pacientes con esquizofrenia.**

Que presenta la pasante: **Lia Burstin Mendoza**  
Con número de cuenta: **417025874** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de febrero de 2022.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	<b>NOMBRE</b>	<b>FIRMA</b>
<b>PRESIDENTE</b>	<u>Dr. Fructuoso Ayala Guerrero</u>	_____
<b>VOCAL</b>	<u>DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	_____
<b>SECRETARIO</b>	<u>M.F.C. Ricardo Oropeza Cornejo</u>	
<b>1er. SUPLENTE</b>	<u>E.F.H.C. Elisa Pedraza Vázquez</u>	_____
<b>2do. SUPLENTE</b>	<u>M.C. Sofía Piña Olmos</u>	_____

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/javg



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

**ASUNTO: VOTO APROBATORIO**

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO  
Jefa del Departamento de Titulación  
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de tesis y examen profesional.**

**Efectos de la melatonina sobre el sueño de pacientes con esquizofrenia.**

Que presenta la pasante: **Lia Burstin Mendoza**  
Con número de cuenta: **417025874** para obtener el título de: **Licenciada en Farmacia**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

**ATENTAMENTE**  
**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**  
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de febrero de 2022.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	<b>NOMBRE</b>	<b>FIRMA</b>
<b>PRESIDENTE</b>	<u>Dr. Fructuoso Ayala Guerrero</u>	_____
<b>VOCAL</b>	<u>DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	_____
<b>SECRETARIO</b>	<u>M.F.C. Ricardo Oropeza Cornejo</u>	_____
<b>1er. SUPLENTE</b>	<u>E.F.H.C. Elisa Pedraza Vázquez</u>	
<b>2do. SUPLENTE</b>	<u>M.C. Sofía Piña Olmos</u>	_____

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/javg



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
SECRETARÍA GENERAL  
DEPARTAMENTO DE TITULACIÓN**

**ASUNTO: VOTO APROBATORIO**

**DR. DAVID QUINTANAR GUERRERO  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE**

**ATN: DRA. MARÍA DEL CARMEN VALDERRAMA BRAVO  
Jefa del Departamento de Titulación  
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de tesis y examen profesional.

Efectos de la melatonina sobre el sueño de pacientes con esquizofrenia.

Que presenta la pasante: Lia Buratin Mendoza

Con número de cuenta: 417025874 para obtener el título de: Licenciada en Farmacia

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

**ATENTAMENTE**

**"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"**

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 04 de febrero de 2022.

**PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO**

	NOMBRE	FIRMA
<b>PRESIDENTE</b>	<u>Dr. Fructuoso Ayala Guerrero</u>	_____
<b>VOCAL</b>	<u>DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez</u>	_____
<b>SECRETARIO</b>	<u>M.F.C. Ricardo Oropeza Cornejo</u>	_____
<b>1er. SUPLENTE</b>	<u>E.F.H.C. Elisa Pedraza Vázquez</u>	_____
<b>2do. SUPLENTE</b>	<u>M.C. Sofía Piña Olmos</u>	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional

MCVB/javg

*A mi familia y amigos, por su apoyo y amor incondicional,  
especialmente a mi mamá Patricia, mi tía Rosalía, mi padrino  
Alejandro y mi abuela Catarina.*

*A mis asesores, el Doctor Fructuoso y Doctor Vito, por su  
guía, respaldo, paciencia y sabiduría brindadas.*

*Y a mi alma mater, la UNAM, por brindarme las herramientas,  
conocimientos y habilidades para la elaboración de este trabajo  
y para ejercer mi vida profesional.*

*Les estaré agradecida por siempre.*

## Índice general

Índice de Figuras.....	xii
Índice de Tablas .....	xiii
Abreviaturas.....	xv
Glosario.....	xv
Resumen.....	1
Abstract.....	1
Capítulo I. Construcción del Objeto de Estudio .....	3
1.1 Introducción .....	3
1.2 Antecedentes .....	5
1.2.1 Alteraciones del Sueño en Pacientes con Esquizofrenia .....	5
1.2.2 Tratamiento Tradicional .....	6
1.2.3 Melatonina .....	7
1.3 Justificación.....	9
1.3.1 Justificación Social.....	9
1.3.2 Justificación de Investigación.....	9
1.4 Planteamiento del Problema.....	10
1.5 Hipótesis.....	11
1.6 Variables.....	11
1.6.1 Melatonina como Biomarcador .....	11
1.6.2 Melatonina como Agente Terapéutico .....	11
1.7 Objetivos .....	12
1.7.1 Objetivo General.....	12
1.7.2 Objetivos Particulares.....	12
Capítulo II. Marco Teórico Referencial.....	13

2.1 Enfermedades Mentales .....	13
2.2 Esquizofrenia.....	13
2.2.1 Tipos de Esquizofrenia de Acuerdo con MDE-IV .....	14
2.2.2 Alteraciones Cerebrales en Pacientes con Esquizofrenia .....	15
2.2.3 Neuroquímica en la Esquizofrenia .....	17
2.3 Ciclo Sueño/vigilia.....	18
2.4 Funciones del sueño .....	19
2.5 Características Electrofisiológicas .....	20
2.5.1 Vigilia .....	20
2.5.2 Sueño .....	20
2.6 Regulación del ciclo sueño/vigilia .....	23
2.7 Regiones Cerebrales y Neurotransmisores que Participan en el Sueño .....	23
2.8 Estudio del Sueño.....	25
2.8.1 Polisomnografía.....	26
2.8.2 Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (ICSP).....	26
2.8.3 Actigrafía .....	26
2.8.4 Diario de Sueño .....	27
2.9 Melatonina.....	28
2.9.1 Síntesis e Integración.....	29
2.9.2 Melatonina como Biomarcador en Esquizofrenia .....	31
2.9.3 Cuantificación.....	32
2.10 Alteraciones del Sueño en la Esquizofrenia.....	32
2.10.1 Insomnio .....	33
2.10.2 Fragmentación del Sueño .....	34
2.10.3 Apnea Obstructiva del Sueño .....	35

2.10.4 Trastornos del Ritmo Circadiano.....	35
2.10.5 Pesadillas .....	36
2.10.6 Terrores Nocturnos .....	37
2.10.7 Sonambulismo .....	37
2.10.8 Síndrome de Piernas Inquietas .....	39
2.10.9 Trastorno Periódico del Movimiento de las Extremidades .....	39
2.11 Arquitectura del Sueño en Pacientes con Esquizofrenia.....	40
2.11.1 Sueño NMOR .....	41
2.11.2 Sueño MOR .....	43
2.12 Antipsicóticos y Sueño.....	45
2.13 Melatonina en Esquizofrenia como Agente Terapéutico .....	46
2.13.1 Seguridad.....	47
2.13.2 Aplicación.....	48
Capítulo III. Metodología .....	50
3.1 Selección de Estudios.....	50
3.1.1 Criterios de Inclusión.....	50
3.1.2 Criterios de Exclusión .....	51
3.2 Instrumentos y Herramientas .....	51
3.2.1 Metaanálisis .....	51
3.2.2 Extracción de Datos.....	52
3.2.3 Calidad de los Estudios.....	52
3.2.4 Intervalos de Confianza .....	53
3.2.5 Diferencia de Medias Estandarizada (DME).....	54
3.2.6 Diagrama de Flujo PRISMA 2020 .....	54
3.2.7 Prueba de Homogeneidad.....	55

3.2.8 Ponderación de los Estudios .....	55
3.2.9 Modelo de Efectos Fijos y Modelo de Efectos Aleatorios .....	55
3.2.10 Perfiles nocturnos de melatonina.....	56
3.2.11 Hipnogramas.....	57
3.2.12 Diagramas de Bosque .....	57
3.3 Procedimiento.....	58
Capítulo IV. Resultados y Discusión .....	62
4.1 Limitaciones del Estudio.....	92
4.2 Cuantificación de Melatonina .....	94
4.3 Arquitectura del Sueño.....	97
4.4 Eficiencia del Sueño.....	99
4.5 Latencia del Sueño .....	101
4.6 Tiempo Total del Sueño .....	104
4.7 Número de despertares nocturnos .....	106
4.8 Duración de los Despertares Nocturnos .....	109
4.9 Calidad Subjetiva del Sueño (ICSP) .....	110
Capítulo V. Conclusiones y Perspectivas .....	113
5.1 Conclusiones .....	113
5.2 Perspectivas a futuro .....	115
Referencias.....	
Apéndice A. Calidad de los Estudios.....	
Apéndice B. Cuestionario Matutino-Vespertino (CMV).....	
Apéndice C. Intervalos de Confianza (IC) y Diferencia de Medias Estandarizada (DME) .....	
Apéndice D. Datos Recolectados de Gráficos de los Estudios.....	
Apéndice E. Condensado DME y Prueba de Homogeneidad.....	

Apéndice F. Ponderación de los Estudios.....

Apéndice G. Modelo de Efectos Fijos y Modelo de Efectos Aleatorios .....

Apéndice H. Datos Pertinentes para la Elaboración de los Diagramas de Bosque.....

## Índice de Figuras

<b>Figura 1</b>	Actividad cerebral del ciclo vigilia-sueño en adultos sanos.....	20
<b>Figura 2</b>	Regiones cerebrales y neurotransmisores involucrados en el sueño .....	25
<b>Figura 3</b>	Estructura molecular de la melatonina .....	28
<b>Figura 4</b>	Glándula pineal vista desde un corte sagital del encéfalo .....	29
<b>Figura 5</b>	Síntesis e integración de la melatonina en el organismo .....	30
<b>Figura 6</b>	Diagrama de flujo de la elaboración del metaanálisis .....	61
<b>Figura 7</b>	Diagrama de flujo PRISMA 2020 .....	64
<b>Figura 8</b>	Estudios en los que las variables se ajustan y no al modelo de efectos fijos .....	91
<b>Figura 9</b>	Valores correspondientes al modelo de efectos aleatorios .....	92
<b>Figura 10</b>	Perfiles nocturnos de melatonina endógena en personas sanas y pacientes con esquizofrenia. ....	94
<b>Figura 11</b>	Diagrama de bosque correspondiente a la cuantificación de melatonina.....	96
<b>Figura 12</b>	Hipnogramas representativo de un sujetos sano y un esquizofrénico .....	98
<b>Figura 13</b>	Diagrama de bosque correspondiente a la eficiencia del sueño .....	99
<b>Figura 14</b>	Diagrama de bosque correspondiente a la latencia del sueño .....	102
<b>Figura 15</b>	Diagrama de bosque correspondiente al tiempo total del sueño .....	105
<b>Figura 16</b>	Diagrama de bosque correspondiente al número de despertares nocturnos .....	108
<b>Figura 17</b>	Diagrama de bosque correspondiente a la duración de los despertares nocturnos....	110
<b>Figura 18</b>	Diagrama de bosque correspondiente a la calidad subjetiva del sueño (ICSP).....	111

## Índice de Tablas

<b>Tabla 1</b> Fases del sueño y sus características en adultos jóvenes sanos .....	22
<b>Tabla 2</b> Características de los estudios de melatonina endógena.....	64
<b>Tabla 3</b> Características de los estudios de melatonina exógena.....	71
<b>Tabla 4</b> Datos de identificación de los artículos correspondientes a melatonina endógena .....	70
<b>Tabla 5</b> Datos de identificación de los artículos correspondientes a melatonina exógena .....	74
<b>Tabla 6</b> Aspectos demográficos de las muestras correspondientes a los estudios de melatonina endógena .....	76
<b>Tabla 7</b> Aspectos demográficos de las muestras correspondientes a los estudios de melatonina exógena .....	78
<b>Tabla 8</b> Cualidades de la enfermedad de los sujetos en las investigaciones de melatonina endógena .....	80
<b>Tabla 9</b> Cualidades de la enfermedad de los sujetos en las investigaciones de melatonina exógena .....	82
<b>Tabla 10</b> Técnicas y métodos para medir las variables en los estudios evaluados .....	84
<b>Tabla 11</b> Tratamiento estadístico empleado en los estudios evaluados .....	85
<b>Tabla 12</b> Fluidos biológicos que se tomaron para la cuantificación de melatonina o 6-SM .....	88
<b>Tabla 13</b> Condensado de calificaciones de la calidad de los estudios correspondientes a melatonina endógena .....	88
<b>Tabla 14</b> Condensado de calificaciones de la calidad de los estudios correspondientes a melatonina exógena .....	89

**Tabla 15** Prueba de homogeneidad: Hipótesis aceptadas para cada variable estudiada. .... 90

## Abreviaturas

(Si <sup>2</sup> )-1.- inverso de la varianza de DME de cada estudio	Et al.- y otros
5-HT.- serotonina, 5-hidroxitriptamina)	etc.- etcétera
6-SM.- 6-sulfatoximelatonina	FDA.- en inglés, Food and Drug Administration, en español, Administración de Alimentos y Medicamentos
AANAT.- arilalquilamina N-acetiltransferasa	GABA.- ácido gamma-aminobutírico
ACh.- acetilcolina	Gcr.- receptor de glucocorticoides
ADN.- ácido desoxirribonucleico	GmbH.- en alemán, Gesellschaft mit beschränkter Haftung, en español, sociedad de responsabilidad limitada
ARNm.- ácido ribonucleico mensajero	H.- histamina
ASMT.- N-acetilserotonina metiltransferasa	h.- hora(s)
CIE-10.- Clasificación Internacional de enfermedades, décimo edición	H <sub>0</sub> .- hipótesis nula
CIE-9.- Clasificación Internacional de enfermedades, novena edición	H <sub>1</sub> .- hipótesis alterna
CM.- cuantificación de melatonina	HIOMT.- hidroxindol O-metiltransferasa
CMV.- cuestionario matutino-vespertino	Hz.- Hertz
D <sub>2</sub> .- receptor de dopamina	i.m.- intramuscular
DME.- diferencia de medias estandarizada	IC.- intervalos de confianza
EEG.- electroencefalograma	IC <sub>LI</sub> .-límite inferior del intervalo de confianza
EKG.- electrocardiograma	IC <sub>LS</sub> .- límite superior del intervalo de confianza
EMG.- electromiograma	
EOG.- electro-oculograma	
ES.- eficiencia del sueño	

ICSP.- índice de calidad del sueño de Pittsburgh

IMC.- índice de masa corporal

IUPAC.- en inglés, International Union of Pure and Applied Chemistry, en español, Unión Internacional de Química Pura y Aplicada

LS.- latencia del sueño

Ltd.- en inglés, limited liability company, en español, sociedad de responsabilidad limitada

MDE-IV.- Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales cuarta edición

mg.- miligramo(s)

min.- minuto(s)

mL.- mililitro(s)

MLT.- melatonina

MOR.- movimiento ocular rápido

MT1.- receptor de melatonina tipo 1

MT2.- receptor de melatonina tipo 2

N.- distribución normal

n.- tamaño de muestra

N1.- primer fase del sueño

N2.- segunda fase del sueño

N3.- tercera fase del sueño

NDN.- número de despertares nocturnos

NC.- no calculado

NE.- norepinefrina

NMOR.- no movimiento ocular rápido

NOS.- en inglés, Escala Nercastle-Ottawa Scale, en español, Escala Nercastle-Ottawa

OX.- orexina

pg.- picogramo(s)

PRISMA.- en inglés, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, en español, Elementos de Informes Preferidos para Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis

R&K.- Rechtschaffen and Kales

RAE.- Real Academia Española

s.- desviación estándar

s.- segundo(s)

s.f.- Sin fecha

s.I.- subgrupo I

s.II. subgrupo II

S1.- primer etapa del sueño

S2.- segunda etapa del sueño

S3.- tercera etapa del sueño

S4.- cuarta etapa del sueño

Si2.- varianza de DME de cada estudio	$\mu\text{v.}$ - microvoltios
TTS.- tiempo total del sueño	$\bar{x}$ .- media
v.o.- vía oral	

## Glosario

A continuación, se definen algunos conceptos clave para la comprensión del presente trabajo.

**Caso índice:** primera persona de una familia en recibir asesoramiento genético y/o pruebas de sospecha de riesgo hereditario. Un caso índice puede o no estar afectado por la enfermedad en cuestión (National Institutes of Health, s.f.) a.

**Densidad MOR:** número de movimientos oculares rápidos por unidad de tiempo (Karamessinis, 2007).

**Eficiencia del sueño:** porcentaje del tiempo total dormido sobre tiempo total en cama (Buysse, et al. 1989; Shamir, Laudon, et al. 2000).

**Episodio MOR:** duración del sueño MOR mayor a 1 minuto (Shamir, Rotenberg, et al. 2000).

**Inicio del sueño:** primer etapa del sueño (N1), es la transición de la vigilia al sueño y comienza cuando más del 50% de las ondas alfa de la actividad eléctrica del cerebro se remplazan con actividad de frecuencia mixta de baja amplitud. (Patel, et al. 2021)

**Latencia del sueño MOR:** tiempo desde el inicio del sueño hasta la aparición del primer episodio MOR (Kupfer, et al. 1970; Shamir, Rotenberg, et al. 2000).

**Latencia del sueño:** cantidad de tiempo entre la hora de acostarse e inicio del sueño (Buscemi, et al. 2006; Shamir, Laudon, et al. 2000; Wulff, et al. 2011).

**Medicina basada en evidencia:** enfoque sistemático, cuantitativo y preferentemente experimental para obtener y utilizar información médica (Haidich, 2010).

**Periodo de remisión:** periodo de dos a tres meses después del último periodo psicótico (Kupfer, et al. 1970).

**Periodo de sueño:** tiempo entre el inicio y la compensación del sueño, incluidos los periodos definidos como tiempo de vigilia (Wulff, et al. 2011).

**Periodo post psicótico:** 2 semanas después del punto en el que los síntomas psicóticos evidentes ya no se perciben (Kupfer, et al. 1970).

**Tiempo total del sueño:** tiempo dormido después del inicio del sueño, excluyendo los periodos definidos como tiempo de vigilia (Shamir, Laudon, et al. 2000; Wulff, et al. 2011).

## **Resumen**

Las alteraciones del sueño en pacientes con esquizofrenia causan una disminución en la calidad de vida. Aunque su etiología no es completamente clara y las estrategias basadas en evidencia son limitadas y poco estudiadas, se sugiere que el déficit de melatonina endógena las causa y su tratamiento radica en compensar este déficit con melatonina exógena. Se realizó un metaanálisis; se buscaron estudios en las bases de datos ClinicalTrials.gov, Scopus y Web of Science, y referencias de los reportes encontrados. Se incluyeron investigaciones que tienen por sujetos de estudio a pacientes con esquizofrenia y trastornos del sueño, donde se hayan medido variables del sueño. Se incluyen nueve estudios, con un total de 408 participantes. Se evidencia que los pacientes con esquizofrenia presentan un déficit de melatonina endógena, pico difuso en la liberación nocturna de esta hormona, anomalías en la arquitectura del sueño, menor eficiencia y latencia del sueño, mayor número de despertares nocturnos y una mala calidad subjetiva del sueño en comparación a sujetos sanos, atribuidos a dicho déficit. En cambio, no se pueden realizar conclusiones sobre los efectos de la melatonina endógena sobre el tiempo total del sueño en estos pacientes. La melatonina como tratamiento farmacológico aumenta la eficiencia del sueño, el tiempo total del sueño, disminuye la duración de despertares nocturnos y mejora la calidad subjetiva del sueño. Sin embargo, para la latencia del sueño y número de despertares nocturnos no es posible visualizar el efecto de este fármaco. Las limitantes de la investigación son la información escasa y contradictoria sobre la arquitectura y patrones de sueño en pacientes con esquizofrenia, el uso de melatonina como tratamiento farmacológico, el perfil endógeno de melatonina en esta población y la propia heterogeneidad de la enfermedad.

## **Abstract**

Sleep disturbances in schizophrenia patients cause a decrease in quality of life. Although its etiology its completely is not completely clear, and their evidence-based strategies are limited and poorly studied. So-it is suggested that endogenous melatonin deficiency causes them, and their treatment lies in compensating the deficit with exogenous melatonin. A meta-analysis was carried out; studies were searched in the databases ClinicalTrials.gov, Scopus and Web of Science, and in references of the reports founded. The studies were selected considering in which the subjects were schizophrenia patients with sleep disorders, where sleep variables have been

measured. Nine studies are included, with a total of 408 participants. It is evidenced that schizophrenia patients present a deficiency of endogenous melatonin, a diffuse peak in the nocturnal release of this hormone, abnormalities in sleep architecture, lower sleep efficiency and sleep latency, higher number of nocturnal awakenings and poor subjective sleep quality compared to healthy subjects, attributed to this deficit. In contrast, no conclusions can be made about the effects of endogenous melatonin on total sleep time in these patients. Melatonin as a pharmacological treatment increases sleep efficiency, total sleep time, decreases the duration of nocturnal awakenings and improves the subjective quality of sleep. However, for sleep latency and number of nocturnal awakenings it is not possible to visualize the effect of this drug. Limitations of research were the scarce and contradictory information on the architecture and sleep patterns in patients with schizophrenia, use of melatonin as pharmacological treatment, endogenous melatonin profile in this population and the heterogeneity of the disease itself.

# Capítulo I. Construcción del Objeto de Estudio

## 1.1 Introducción

La esquizofrenia es una enfermedad mental grave en la que una persona presenta problemas para diferenciar entre experiencias reales e irreales, pensar con lógica, tener respuestas emocionales normales y comportamiento social normal (ICD-10, 2021).

Esta enfermedad afecta las funciones cognitivas y psicomotoras, ya que sus síntomas incluyen delirios y alucinaciones, es decir, ver, oír y sentir cosas que no existen; alejamiento de la realidad al tener ideas falsas sobre lo que está sucediendo o quiénes son; los pacientes pueden llegar a creer que otros leen o controlan sus mentes; pensamiento desorganizado, hablar sin sentido, dificultad para hablar y expresar emociones, percepciones, pensamientos, comportamiento inusual, aplanamiento afectivo, es decir, falta de emociones, trastornos del movimiento, aislamiento social, problemas de atención, memoria y organización, pérdida de confianza, motivación (ICD-10, 2021; Wulff, et al. 2006) y se caracteriza por exacerbaciones psicóticas alternadas con periodos de remisión relativa (Chemerinski, et al. 2002).

Los síntomas positivos de la esquizofrenia son aquellos que reflejan un exceso o distorsión de la normalidad, como alucinaciones, delirios y comportamiento desorganizado. Y los síntomas negativos se refieren a una disminución o ausencia de comportamientos normales relacionados con la motivación y el interés o expresión verbal/emocional como aplanamiento afectivo (inexpresividad emocional) (Lindner, et. 2016), alogia (reducción en la cantidad de palabras habladas), abstinencia (actividad reducida dirigida a objetivos por una disminución de la motivación), asocialidad (disminución del interés en entablar relaciones cercanas con los demás) (Marder y Galderisi, 2017), y anhedonia (capacidad reducida de experimentar placer) (Correll y Schooler, 2020; Gorwood, 2008).

Los síntomas positivos, los síntomas negativos, y el deterioro cognitivo son tradicionalmente considerados como las características más destacadas en la esquizofrenia. El papel del sueño y sus alteraciones están relacionados con síntomas psicóticos y deterioro en la calidad de vida del paciente (Kaskie, et al. 2017; Wulff, et al. 2006) y han adquirido una importancia cada vez mayor en la práctica clínica (Kaskie, et al. 2017).

Los pacientes con esquizofrenia a menudo sufren de trastornos de sueño como fragmentación del sueño, insomnio, apnea obstructiva del sueño, trastornos del ritmo circadiano, terrores nocturnos, pesadillas, sonambulismo, síndrome de piernas inquietas y trastorno periódico del movimiento de las extremidades, aunado a desórdenes significativos en la arquitectura del sueño NMOR, MOR y aumento en los despertares nocturnos (Chemerinski, et al. 2002; Sood, 2018), sin embargo, la información sobre estrategias de manejo efectivas para tratar estas afecciones es limitada (Kaskie, et al. 2017).

Usualmente, los problemas de sueño en sujetos con esquizofrenia son evaluados de manera informal y tratados con intervenciones no recomendadas, debido a las barreras percibidas por los médicos para prescribir el tratamiento, incluida su declarada falta de conocimiento sobre la evaluación del sueño y estrategias para su mejora. Por tanto, muchos pacientes con psicosis reciben un tratamiento del sueño de baja calidad (Barret et. al. 2020).

Actualmente el tratamiento tradicional consta de la administración de benzodiazepinas, sin embargo, una gran proporción de pacientes bajo este tratamiento no logran una recuperación completa y sostenida, quedan con síntomas residuales, como tolerancia o dependencia, que hacen que la recaída o la recurrencia sean más probables y, por tanto, sufren una peor calidad de vida (Golombek, et al. 2015).

Los patrones irregulares de secreción de melatonina endógena y sus niveles bajos se asocian con las alteraciones en el sueño en pacientes con esquizofrenia, en comparación a controles sanos (Sood, 2018), lo que ha llevado a la hipótesis del "reemplazo de melatonina" que sugiere reponer la deficiencia de la hormona endógena y así mejorar el sueño (Zisapel, 2018). Una alternativa es la administración de melatonina exógena con base en la evidencia de los efectos promotores de sueño, se postula que promueve el sueño indirectamente mediante el avance de la fase del reloj circadiano o inhibiendo el impulso circadiano de vigilia (Kun, et al. 2018).

Lamentablemente, la evidencia del papel de la melatonina endógena en la esquizofrenia en relación con el sueño es inconsistente y aunque la terapia de melatonina exógena es prometedora ya que muestra ventajas sobre los tratamientos tradicionales al no provocar efecto rebote, abstinencia, deterioro en memoria, alteraciones en la estabilidad postural y daño a nivel cognitivo, o efectos adversos sobre fármacos antihipertensivos o antidiabéticos asociados

(Quera-Salva y Claustrat, 2018), los ensayos al respecto son pocos, tienen un tamaño de muestra pequeño, diferencias en los criterios de inclusión y diversidad metodológica, aunado a que no es completamente clara la dosis terapéutica óptima ni el tiempo que la melatonina exógena se puede administrar de forma segura (Sood, 2018).

## **1.2 Antecedentes**

### **1.2.1 Alteraciones del Sueño en Pacientes con Esquizofrenia**

A pesar de la alta prevalencia de las alteraciones del sueño en pacientes con esquizofrenia, la información existente con relación a su tratamiento y fisiopatología es relativamente escasa e inconsistente (Bromundt, et al. 2011). No está claro si las alteraciones del sueño son consecuencia del aislamiento social, comportamiento solitario, anomalías de los sistemas neurales que regulan el sueño y vigilia o de la medicación (Kaskie, et al. 2017; Wulff, et al. 2006).

Las alteraciones del sueño en pacientes con esquizofrenia aumentan el riesgo de disfunción cognitiva, recaída psicótica (Bromundt, et al. 2011; Stummer, et al. 2018), depresión, intentos de suicidio, incremento de peso, lo que desencadena más afecciones en la salud (Kaskie, et al. 2017), y decremento en la calidad de vida (Wulff, et al. 2006; Kaskie, et al. 2017).

La calidad de vida se determina generalmente mediante la evaluación de cuatro dominios: salud física, bienestar psicológico, relaciones sociales y factores ambientales. Las alteraciones del sueño repercuten en un sueño deficiente y no reparador, lo que repercute en la salud física del paciente y ocasiona fatiga, lo que disminuye la salud funcional (Kaskie, et al. 2017).

Tratar eficazmente las alteraciones del sueño en este sector poblacional es importante para aumentar su calidad de vida, sin embargo, al haber contradicciones en la literatura con respecto a la arquitectura del sueño en pacientes con esquizofrenia y poca evidencia sobre los tratamientos óptimos, lograr esta tarea es difícil.

Actualmente, no existen medicamentos aprobados específicamente para el tratamiento de trastornos del sueño en pacientes con esquizofrenia y existen pocas opciones farmacológicas basadas en evidencia. Los fármacos más estudiados incluyen paliperidona, melatonina y

eszopiclona (Stummer, et al. 2018). Elegir una estrategia para tratar las anomalías del sueño a la que los pacientes con esquizofrenia se adhieren es un desafío por el conocimiento reducido y vago cumplimiento del tratamiento que caracteriza a esta población de pacientes (Kaskie, et al. 2017).

### **1.2.2 Tratamiento Tradicional**

Los trastornos del sueño en pacientes con esquizofrenia se tratan farmacológicamente incrementando la dosis de antipsicóticos, con la administración de antipsicóticos sedantes o con algún fármaco hipnótico, habitualmente benzodiazepinas. Lamentablemente, cualquiera de estas tres opciones conlleva una serie de desventajas; el incremento en la dosis de antipsicóticos puede aumentar los síntomas extrapiramidales, deterioro cognitivo, etc. y la administración de fármacos hipnóticos repercute en una reducción del sueño profundo, fragmentación del sueño, aumento en el sueño de ondas lentas (N3) y reducción de la fase MOR, parámetros del sueño que ya se encuentran alterados en la esquizofrenia, por lo que las benzodiazepinas pueden agravar el patrón de sueño identificado en estos pacientes (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017; Baandrup, et al. 2016; Stummer, et al. 2018; Suresh, et al. 2007).

Aunque las benzodiazepinas no se deberían recomendar en pacientes con esquizofrenia, por su abuso, depresión respiratoria y las repercusiones si son administradas en dosis tóxicas (sobredosis) (Stummer, et al. 2018), durante décadas han sido el pilar del tratamiento de trastornos del sueño como el insomnio (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017) y el aumento de su uso es común en la esquizofrenia (Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013).

Otras reacciones derivadas del uso de benzodiazepinas incluyen rebote del insomnio tras retirar el tratamiento, farmacodependencia, dolor de cabeza, confusión matutina, es decir, falta de percepción del lugar y fecha de dónde se encuentra el sujeto y privación de la actividad de los sentidos por la mañana, pesadez de cabeza y otros síntomas de “resaca”, además de mayor mortalidad (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017; Baandrup, et al. 2016; Stummer, et al. 2018; Suresh, et al. 2007) y la eventual aparición de síntomas extrapiramidales, discinesia tardía y trastornos del movimiento (Maldonado, et al. 2009).

Si bien, las guías de tratamientos internacionales sólo recomiendan su uso a corto plazo, su prescripción a menudo continúa a largo plazo, ocasionando efectos secundarios adicionales,

incluyendo sedación, riesgo de recaída, disminución de capacidades cognitivas y un mayor riesgo de demencia (Baandrup et al., 2011). Su uso a largo plazo se ha asociado con un mayor riesgo de muerte en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos, lo que subraya la escasa comprensión que se tiene de las posibles interacciones farmacológicas y reacciones adversas cuando las benzodiazepinas son administradas en combinación con tratamiento antipsicótico (Baandrup, et al. 2011; Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016).

Aunado a las múltiples reacciones adversas que las benzodiazepinas ocasionan, su posible interacción con fármacos antipsicóticos y su uso contraindicado a largo plazo, Kabuto, et al. (1986) evidenciaron que estos fármacos podrían suprimir los niveles nocturnos de melatonina plasmática o cambiar su ciclo día/noche al menos cuando se administran repetidamente, agregando otro factor para la manifestación de alteraciones del sueño en pacientes con esquizofrenia en tratamiento con benzodiazepinas.

### **1.2.3 Melatonina**

Una estrategia alternativa para tratar las alteraciones del sueño, es la administración de melatonina exógena, sin embargo, a pesar de los beneficios que presenta este fármaco sobre el tratamiento tradicional, sólo está recomendada para pacientes mayores de 55 años con insomnio primario (Quera-Salva y Claustrat, 2018) y no para tratar el insomnio en pacientes de un rango diferente de edad o por insomnio comórbido, como es el caso de los pacientes esquizofrénicos; esto puede ser debido a la desinformación por parte del equipo de salud y de los pacientes sobre las desventajas que presentan los tratamientos tradicionales y las ventajas de fármacos alternos como la melatonina exógena, aunado a la escasa evidencia sobre su eficacia y seguridad (Suresh, et al. 2007).

La melatonina se sintetiza endógenamente en el encéfalo, específicamente en la glándula pineal (Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013; Kun, et al. 2018). Como fármaco, se puede administrar oralmente en forma de tabletas para inducir el proceso de dormir (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017) y regular el ciclo circadiano. Se une a los receptores MT1 y MT2, los cuales se encuentran en diversas áreas del cuerpo, principalmente en el sistema nervioso central (Baandrup et al. 2011; Wishart, et al. 2017-2018). Su metabolismo es mayoritariamente hepático y es excretada por orina (Tordjman, et al. 2017).

Después de buscar artículos sobre los efectos de la melatonina en el sueño de pacientes con esquizofrenia en las bases de datos ClinicalTrials.gov, Scopus y Web of Science, en el periodo comprendido desde el año de 1958 hasta febrero del 2021, se encontró una escasez de información sobre el tema; se encontraron 7 estudios sobre la melatonina endógena o biomarcador (Afonso, et al. 2011; Bromundt, et al. 2011; Mann, et al. 2006; Sahbaz, et al. 2019; Wirz-Justice, et al. 1997; Wulff, et al. 2011; Wulff, et al. 2006) y 5 ensayos clínicos sobre melatonina exógena o agente terapéutico (Baandrup, Fasmer, et al. 2016; Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016; Shamir, Laudon, et al. 2000; Shamir, Rotenberg, et al. 2000; Suresh, et al. 2007) (ver figura 7).

En los 12 estudios examinados para su inclusión en el metaanálisis se midieron parámetros del sueño, tales como eficiencia, latencia, tiempo total, despertares nocturnos y calidad del sueño, objetiva y subjetivamente. El 66.66% de los estudios utilizaron actigrafía; el 25%, polisomnografía; el 41.66% utilizó cuestionarios del índice de calidad del sueño de Pittsburgh (ICSP); 16.66%, cuestionario matutino-vespertino (CMV), 8.33%, un cuestionario del funcionamiento del sueño diseñado por uno de los autores, 25% diarios del sueño y sólo en un estudio se midió la temperatura corporal (ver tabla 10), parámetro que varía de acuerdo con el ritmo circadiano (Wulff, et al. 2006), la cual desciende durante el sueño y aumenta en la vigilia (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

De los estudios sobre la melatonina como biomarcador, el 57.14% cuantificaron esta hormona, el 42.86%, su metabolito, 6-sulfatoximelatonina (6-SM) y de los ensayos clínicos sobre melatonina como agente terapéutico, sólo 20% cuantificó 6-SM. El muestreo se realizó en diferentes fluidos biológicos, del total de los estudios que evaluaron este parámetro (8/12), el 50% cuantificó 6-SM a partir de orina, el 25% melatonina a partir de sangre y el 25% melatonina a partir de saliva (ver tabla 12).

Con respecto al número de sujetos en cada estudio, para melatonina endógena, Afonso, et al. 2011 incluyeron 34 sujetos con esquizofrenia y 34 controles sanos; Bromundt, et al. 2011, 14 sujetos con esquizofrenia y 23 controles sanos; Mann, et al. 2006, 16 sujetos con esquizofrenia y ningún control sano; Sahbaz, et al. 2019, 47 sujetos con esquizofrenia y 40 controles sanos; Wirz-Justice, et al. 1997, 1 paciente con esquizofrenia, 7 controles sanos para la prueba con

actigrafía y 10 controles sanos para electroencefalograma; Wulff, et al. 2011, 20 sujetos con esquizofrenia y 21 controles sanos y Wulff, et al. 2006, 1 paciente con esquizofrenia (ver tabla 6).

Los estudios que evaluaron la melatonina exógena, Baandrup, Fasmer, et al. 2016; Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016; Shamir, Rotenberg, et al. 2000 y Suresh, et al. 2007 incluyeron pacientes esquizofrénicos para el grupo problema y el grupo control, incluyendo una muestra total de 48, 86, 14 y 40 pacientes respectivamente; por otro lado, Shamir, Laudon, et al. 2000, estudiaron a 19 pacientes con esquizofrenia en el grupo problema y no se incluyó grupo control (ver tabla 7).

En todos los grupos problemas de los ensayos clínicos donde se evaluó la melatonina como agente terapéutico, se administró el fármaco como tabletas de liberación controlada con dosis de 2mg/24h, con excepción de Suresh, et al., quienes emplearon cápsulas con dosis flexible de 3-12mg/noche, y placebo como sustancia control en todos los estudios (ver tabla 9).

### **1.3 Justificación**

#### **1.3.1 Justificación Social**

Un sueño de calidad y una cantidad suficiente de horas sueño fomentan el buen estado del ciclo sueño/vigilia y la calidad de vida. Cuando las personas son afectadas con trastornos del sueño, como ocurre en la mayoría de los pacientes con esquizofrenia, las actividades realizadas durante la vigilia se efectúan de manera deficiente, ya que estas afectaciones traen consigo efectos negativos en memoria, vigilancia y habilidades psicomotoras. Se desarrollan problemas de salud física como ansiedad, depresión, fatiga, un mayor riesgo cardiovascular y aumenta el riesgo de un brote psicótico; por lo que tratar adecuada y eficazmente estos trastornos en pacientes con esquizofrenia, se vuelve fundamental para conseguir una calidad de sueño óptima y, por tanto, aumentar la calidad de vida en este sector de la población.

#### **1.3.2 Justificación de Investigación**

Las estrategias para tratar los trastornos del sueño en pacientes con esquizofrenia son limitadas y en una proporción considerable, los tratamientos farmacológicos empleados para este fin resultan

contraproducentes por los múltiples efectos adversos que los principios activos ocasionan. El tratamiento tradicional (benzodiazepinas) no asegura una recuperación completa, ya que genera tolerancia y dependencia, lo que incrementa el riesgo de la recurrencia o recaída de trastornos del sueño. En contraste, la melatonina exógena podría incrementar la calidad del sueño sin los efectos adversos del tratamiento habitual (como el efecto rebote de insomnio, abstinencia, deterioro cognitivo, de memoria y alteraciones en la estabilidad postural). Por lo que, al evidenciar los efectos del sueño producidos por el tratamiento de melatonina en pacientes con esquizofrenia en el presente trabajo, la comunidad médica tendrá una herramienta más para la toma de decisiones hacia el tratamiento más adecuado.

#### **1.4 Planteamiento del Problema**

La etiología de los trastornos del sueño en pacientes con esquizofrenia es multifactorial, ya que intervienen aspectos químicos, socioculturales (Kaskie, et al. 2017), propios de la enfermedad (Kupfre, et al. 1970), de la medicación (Chan, et al. 2016), entre otros.

Entre los factores químicos, a nivel hormonal, destaca el déficit en la síntesis de melatonina (Baandrup et al. 2011; Bromundt, et al. 2011; Sahbaz, et al. 2019; Stummer, et al. 2018), lo que posiblemente se relacione con anomalías en la estructura del sueño y aparición de trastornos del proceso de dormir. Por ejemplo, el avance de fase de la secreción nocturna de melatonina evidenciada en algunos pacientes esquizofrénicos (Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013; Rao, et al. 1994; Wulff, et al. 2011) tentativamente se vincula con los trastornos del ritmo circadiano reportados en este sector poblacional (Pritchett, et al. 2012; Wulff, et al. 2011; Chan et al. 2016).

En contraste con el tratamiento tradicional (benzodiazepinas), la melatonina produce menos reacciones adversas, no produce efectos de resaca por la mañana, síntomas de abstinencia y carece de cualquier potencial adictivo (Cauter et al. 1991; Kaskie, et al. 2017; Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013), lamentablemente son contados los estudios en los que evalúan el efecto de la melatonina exógena en pacientes esquizofrénicos, aunado a que algunos catalogan su administración inviable para tratar las afecciones del sueño en estos usuarios.

Por ejemplo, Stummer, et al. (2018) explican que, aunque parece ser bien tolerada por estos pacientes y ha mostrado beneficios en la mejora de los parámetros del sueño, así como protección contra los efectos metabólicos adversos de antipsicóticos de segunda generación, no es recomendada para tratar el insomnio en pacientes con esquizofrenia ni en la población en general.

Por tanto, es necesario analizar la información documentada por otros autores en estudios clínicos para evaluar los efectos de la melatonina, y de esta forma, poder responder la pregunta central de la presente investigación:

¿Qué indican los estudios de la melatonina sobre los efectos en el sueño de pacientes con esquizofrenia?

## **1.5 Hipótesis**

Si el déficit de melatonina endógena en pacientes con esquizofrenia disminuye la eficiencia del sueño, aumenta la latencia del sueño, acorta el tiempo total del sueño, incrementa el número y duración de los despertares nocturnos y reduce la calidad subjetiva del sueño, entonces la melatonina como tratamiento farmacológico será efectiva para aquellos pacientes con trastornos del sueño.

## **1.6 Variables**

### **1.6.1 Melatonina como Biomarcador**

Variable independiente: concentración de melatonina endógena o su metabolito 6-sulfatoximelatonina (6-SM).

Variabes dependientes: eficiencia del sueño, latencia del sueño, tiempo total del sueño, número de despertares nocturnos, duración de los despertares nocturnos y calidad subjetiva del sueño (ICSP).

### **1.6.2 Melatonina como Agente Terapéutico**

Variable independiente: administración de melatonina exógena

VARIABLES DEPENDIENTES: eficiencia del sueño, latencia del sueño, tiempo total del sueño, número de despertares nocturnos, duración de los despertares nocturnos y calidad subjetiva del sueño (ICSP).

## **1.7 Objetivos**

### **1.7.1 Objetivo General**

Determinar los efectos de la melatonina sobre el sueño de pacientes con esquizofrenia mediante un estudio metaanalítico con la finalidad de evaluar los efectos positivos y negativos.

### **1.7.2 Objetivos Particulares**

1. Buscar y seleccionar artículos especializados sobre el efecto de la melatonina como agente terapéutico para tratar las alteraciones del sueño en pacientes con esquizofrenia y como marcador biológico en el sueño de estos pacientes.
2. Analizar la correlación entre los niveles de melatonina endógena y los parámetros del sueño en estudios que evaluaron a pacientes con esquizofrenia y controles sanos.
3. Analizar en artículos publicados la eficacia de la melatonina exógena en comparación con el placebo para mejorar los parámetros del sueño en pacientes con esquizofrenia

## **Capítulo II. Marco Teórico Referencial**

### **2.1 Enfermedades Mentales**

Las enfermedades mentales se clasifican en cualquier enfermedad mental y enfermedades mentales graves; la primera se define como un trastorno mental, conductual o emocional, varía en impacto y puede tener ningún deterioro, deterioro leve, moderado o grave; mientras que las enfermedades mentales graves, son trastornos mentales, de comportamiento o emocionales que resultan en un impedimento funcional grave, tal es el caso de la esquizofrenia. Interfieren sustancialmente y limitan una o más actividades importantes de la vida. La carga de las enfermedades mentales se concentra particularmente entre aquellos que experimentan discapacidad (National Institutes of Health, s.f.) b.

La esperanza de vida de las personas con enfermedades mentales graves es más corta que la reportada para la población general debido principalmente a enfermedades físicas, ya que en este sector poblacional son más frecuentes las enfermedades cardiovasculares, virales, respiratorias, musculoesqueléticas, estomatognáticas, disfunción sexual, complicaciones del embarazo y posiblemente los cánceres relacionados con la obesidad; la calidad de vida y los factores de riesgo del tratamiento aumentan la probabilidad de aparición de dichas enfermedades y las evidencias arrojan que tienen menos probabilidad de recibir niveles estándar de atención que la media poblacional (De Hert, et al. 2018).

### **2.2 Esquizofrenia**

De acuerdo con el Manual de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” 4<sup>a</sup> ed. (MDE-IV), la esquizofrenia se caracteriza por la presencia de dos o más de los siguientes síntomas positivos (o de fase activa): delirios, alucinaciones, habla desorganizada, comportamiento extremadamente desorganizado o catatónico y síntomas negativos (es decir, aplanamiento afectivo, alogia o abstinencia); cada uno presente durante una parte significativa de tiempo durante un periodo de 1 mes (o menos si se trata con éxito).

Los pacientes con este trastorno padecen disfunciones sociales y ocupacionales durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la patología, lo que afecta su trabajo, relaciones interpersonales y/o el autocuidado, ya que estos parámetros están marcadamente por debajo del nivel alcanzado antes de su inicio (Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2016). Los síntomas positivos, negativos y deterioro cognitivo tienen lugar frecuentemente entre los primeros 5-10 años y posteriormente el deterioro clínico alcanza una meseta (Gaur, et al. 2008).

Es una enfermedad mental de por vida (Wulff, et al. 2006) y su desarrollo es heterogéneo, ya que, en cerebros severamente afectados, del 25-30% presenta un curso leve con remisión casi completa, el 50% presenta un curso moderado con síntomas de aumento y disminución y el 20-25% tiene síntomas crónicos (Baandrup et al. 2011).

En términos económicos, es una de las enfermedades cerebrales más costosas con respecto a la economía humana, social y de costos en salud. El riesgo a desarrollar esquizofrenia es de 0.7% y la prevalencia es del 0.5% al 1% a nivel global. La aparición de los síntomas evoluciona con brotes; en hombres, suele comenzar a finales de la adolescencia y principios de los 20 años y en mujeres, de los 25-30 años. Su etiología es multifactorial y aunque no se ha descubierto qué lo causa, probablemente involucra variantes genéticas, química cerebral e influencias ambientales. Se acepta que la esquizofrenia no es una sola enfermedad, sino diferentes subgrupos de enfermedades clínicas y entidades biológicamente heterogéneas (Baandrup, et al. 2011; ICD-10, 2021; Maldonado, et al. 2009; Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013).

Por otro lado, el trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con características psicóticas no se catalogan como esquizofrenia para MDE-IV por la ausencia de episodios depresivos mayores, maníacos o mixtos al mismo tiempo que los síntomas positivos; o si han ocurrido episodios del estado de ánimo durante los síntomas positivos, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los periodos activo y residual (Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2016).

## **2.2.1 Tipos de Esquizofrenia de Acuerdo con MDE-IV**

**2.2.1.1 Paranoide:** Presencia de uno o más delirios o alucinaciones auditivas frecuentes. Ninguno de los siguientes síntomas es prominente: habla desorganizada, comportamiento desorganizado, catatónico y aplanamiento afectivo o inapropiado.

**2.2.1.2 Desorganizado:** El habla desorganizada, comportamiento desorganizado y aplanamiento afectivo o inapropiado son prominentes en este subtipo de esquizofrenia.

**2.2.1.3 Catatónico:** El cuadro clínico está dominado por al menos dos de los siguientes síntomas: inmovilidad motora evidenciada por catalepsia o estupor, actividad motora excesiva (que aparentemente no tiene propósito y no está influenciada por estímulos externos), negativismo extremo (una resistencia aparentemente sin motivo a todas las instrucciones o al mantenimiento de una postura rígida contra los intentos de ser movido) o mutismo; peculiaridades del movimiento voluntario como lo demuestran las posturas (asunción voluntaria de posturas inapropiadas o extrañas), movimientos estereotipados, gestos o muecas prominentes y ecolalia (repetir involuntariamente una palabra o frase que acaba de pronunciar él mismo u otra persona en su presencia) o ecopraxia (repetición automática de acciones) (Ganos, et al. 2012; RAE, 2020).

**2.2.1.4 Indiferenciada:** Los síntomas positivos están presentes, pero no se cumplen los criterios para el tipo paranoide, desorganizado o catatónico.

**2.2.1.5 Residual:** Se cumplen los siguientes criterios: ausencia de delirios prominentes, alucinaciones, habla desorganizada y comportamiento catatónico o muy desorganizado. Existe evidencia continua de la alteración, como lo indica la presencia de síntomas negativos o dos o más síntomas positivos presentes en una forma atenuada (Center for Behavioral Health Statistics and Quality, 2016).

## **2.2.2 Alteraciones Cerebrales en Pacientes con Esquizofrenia**

Hoy en día la neuropatología de la esquizofrenia sigue siendo incierta y esta enfermedad sigue sin poderse vincular a un trastorno cerebral orgánico (Shenton, et al. 2001), es decir, que se origina de “una pérdida o anormalidad de la estructura y/o función del tejido cerebral”. (Cárceras y Alva, 1998)

Anterior a las técnicas de imagenología cerebral, los estudios se realizaban en cerebros post-mortem, sin embargo, la evidencia era contradictoria y no consistente por la alta y variable contracción del tejido (Heckers, 1997).

El desarrollo y aplicación de estudios de imagen en pacientes con esquizofrenia, particularmente resonancia magnética in vivo, permitió evidenciar un volumen cerebral más pequeño y confirmar los hallazgos de las investigaciones en cerebros post-mortem, tales como, agrandamiento ventricular (Shenton, et al. 2001), volumen reducido del hipocampo e hipotálamo y aumento de volumen del globo pálido en la población con esquizofrenia (Haukvik, et al. 2013).

Hay una reducción del volumen y grosor cortical, más pronunciado en los lóbulos frontal y temporal, en conjunto con anomalías en los patrones de plegamiento de la corteza (Haukvik, et al. 2013), como en la circunvolución temporal superior; en el lóbulo frontal, particularmente de la materia gris prefrontal y las regiones orbitofrontales; en el lóbulo parietal, especialmente en el área inferior que incluye circunvoluciones supramarginales y angulares. También se han evidenciado anomalías en el cavum septi pellucidi, ganglios basales, cuerpo calloso, tálamo, y en menor frecuencia, en el cerebelo (Shenton, et al. 2001).

No se ha precisado cuándo ocurren estas anomalías, muchas son evidentes con la aparición de los primeros síntomas (Haukvik, et al. 2013; Shenton, et al. 2001) y los resultados indican que pueden cambiar con el curso de la enfermedad. Los cambios neuronales que ocurren con el inicio de la enfermedad pueden estar asociados al estrés, que es un factor crucial para el desarrollo de la esquizofrenia y a la neurotoxicidad (Shenton, et al. 2001), y al no incrementar estas anomalías con los años, indica que la esquizofrenia no es una enfermedad neurodegenerativa (Haukvik, et al. 2013).

Con respecto a la medicación, se reporta un volumen reducido de materia gris, especialmente en los lóbulos frontal y temporal y un aumento en el volumen de los ganglios basales en pacientes esquizofrénicos tratados con antipsicóticos de primera generación, anomalías que se revierten con el cambio a antipsicóticos de segunda generación, pero aún no se sabe si el cambio en estos volúmenes cerebrales son beneficiosos o perjudiciales, lo que es un hecho es que, pese al tipo de neuroléptico, las anomalías del encéfalo permanecen en estos pacientes (Smieskova, et al. 2009).

A pesar de la amplia evidencia en las alteraciones cerebrales en la esquizofrenia, hoy en día no se puede diagnosticar este trastorno mental mediante estudios de imagen ni existen criterios objetivos para este fin, pero comúnmente se incluyen estudios como tomografía computarizada o

resonancia magnética de la cabeza para excluir causas somáticas cerebrales de síntomas psicóticos y cambios en el comportamiento en su diagnóstico (Haukvik, et al. 2013).

### **2.2.3 Neuroquímica en la Esquizofrenia**

Hay teorías sobre los neurotransmisores involucrados en la esquizofrenia que a pesar del tiempo persisten. Se han evidenciado niveles altos de dopamina, de hecho, la hipótesis de la dopamina postula que la esquizofrenia se debe a un estado hiperdopaminérgico; concentraciones elevadas de norepinefrina y déficit de serotonina, GABA y ácido glutámico, los cuales se relaciona con comportamiento suicida, síntomas positivos y negativos de la enfermedad, trastornos del sueño y anomalías en la arquitectura del proceso de dormir. De hecho, parece que la eficacia de los antipsicóticos sobre la estructura del sueño radica en los mecanismos de acción sobre sus receptores (Gaur, et al. 2008; Lieberman y Koreen, 1993).

La melatonina, hormona sintetizada naturalmente en el sistema nervioso central, es eficaz en la inducción del sueño y en la modulación del sistema circadiano. Es posible que sea una variable importante en la etiología, fisiopatología, curso y tratamiento de la esquizofrenia, por ejemplo, en gemelos monocigotos discordantes para esta enfermedad mental se hallaron alteraciones significativas en los niveles de melatonina, lo que podría indicar que la actividad deteriorada de la glándula pineal es un marcador de rasgo en esta patología. Sin embargo, hay muy pocas investigaciones al respecto (Anderson y Maes, 2012).

Las vías oxidativas están implicadas en la fisiopatología de la esquizofrenia a través de la peroxidación de lípidos, daño del ADN y proteínas modificadas oxidativamente. La melatonina no solo es un compuesto hipnótico y resincronizador del ritmo circadiano, también es un potente agente antioxidante y antiinflamatorio, atenúa las citocinas proinflamatorias, otros mediadores inflamatorios y elimina radicales libres, protegiendo así contra el daño oxidativo. Esta hormona tiene propiedades neuroprotectoras y terapéuticas en trastornos crónicos inflamatorios, tal es el caso de la esquizofrenia, donde se ha evidenciado un aumento en la neuroinflamación (Anderson y Maes, 2012).

En múltiples estudios se han evidenciado niveles bajos de melatonina durante la noche en pacientes con esquizofrenia en comparación a controles sanos (Baandrup et al. 2011; Bromundt, et al. 2011; Sahbaz, et al. 2019; Stummer, et al. 2018) aunque esta particularidad no se da en

todos los casos. Este déficit hormonal se relaciona con los altos niveles de cortisol en algunos de estos pacientes, aumentando el nivel de estrés (Chan, et al. 2010). Ya que la melatonina inhibe significativamente el receptor de glucocorticoides Gcr (Anderson y Maes, 2012), lo que afecta en la arquitectura del sueño, favorece la aparición de trastornos del sueño como insomnio y apnea obstructiva del sueño y disminuye el tiempo total y eficiencia del sueño (Hirotsu, et al. 2015)

También se ha evidenciado la carencia de variaciones diurnas típicas de la melatonina, patrones alterados en pacientes medicados y avance de fase de esta biomolécula (Anderson y Maes, 2012). Lo que podría explicar las alteraciones del sueño en este grupo poblacional, al estar desfasados el perfil de melatonina y el ciclo luz-oscuridad (Sahbaz, et al. 2019). Hecho que se atribuye a la calcificación de la glándula pineal y, por ende, la dificultad de sintetizar melatonina. Cabe señalar que la calcificación también ocurre en sujetos sanos y evoluciona paralelo al pasar de los años (Tan, et al. 2018).

Independientemente de la gravedad de la enfermedad, la estabilidad mental y emocional, los pacientes con esquizofrenia padecen de alteraciones del sueño con una incidencia del 30-80%. Se atribuyen a niveles bajos de melatonina y se asocia con peores resultados de los síntomas positivos y negativos, déficits cognitivos y deterioro de la calidad de vida (Anderson y Maes, 2012; Chan, et al. 2016).

La calidad del sueño objetiva y subjetiva y su eficiencia pueden predecir la gravedad de los síntomas de esquizofrenia al día siguiente, incluidos aumento de alucinaciones auditivas, paranoia y delirio. Sin embargo, a pesar de haber una relación entre la gravedad de los síntomas y las alteraciones del sueño, las evidencias existentes no han sido revisadas exhaustivamente (Kaskie, et al. 2017).

### **2.3 Ciclo Sueño/vigilia**

Los seres humanos se rigen por ciclos de 24 horas, en donde la vigilia y el sueño transcurren en forma de ciclos; la vigilia se divide en 3 tipos, dependiendo de la concentración que se requiera para la realización de actividades: intensa, donde se pueden ejecutar tareas complejas; activa, donde se logra una concentración para la ejecución de tareas específicas y pasiva, cuando ocurre la transición entre vigilia y sueño ligero. Por otro lado, las fases del sueño comprenden sueño sin

movimientos oculares rápidos (No MOR o NMOR) y sueño de movimientos oculares rápidos (MOR); la duración de un ciclo de sueño oscila entre 90 y 110 minutos y durante una noche se experimentan entre 3-6 ciclos (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

## **2.4 Funciones del sueño**

No existe una función orgánica única para el sueño, sino que juega un papel esencial en muchas funciones fisiológicas y de comportamiento para garantizar la homeostasis del cuerpo, incluida la función restaurativa con la promoción de síntesis de sustancias esenciales para el desarrollo de las funciones vitales; consolidación de la integración de las funciones mentales; renovación de tejidos; eliminación de productos secundarios del metabolismo muscular y desechos cerebrales; secreción de hormonas vitales para el organismo; aumento y modulación de funciones inmunitarias; funciones relacionadas con la memoria, aprendizaje, regulación emocional, posiblemente consolidación de relaciones sociales, entre otras funciones (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017; Vyazovskiy, 2015; Zielinski, et al. 2016).

Específicamente, el sueño NMOR se asocia con la prevención de la fatiga y reducción de la temperatura encefálica. La actividad delta favorece el desarrollo y la plasticidad nerviosa inducida por el aprendizaje. Y de acuerdo con la teoría restaurativa del sueño, con la restauración del organismo en general (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

Y el sueño MOR con la regulación de los mecanismos que intervienen en el aprendizaje y la memoria relacionados con la atención; plasticidad cerebral, al mantener las conexiones neuronales apropiadas al consolidar las esenciales para el organismo y eliminación de aquellas poco significativas o accidentales que se establecen entre las sinapsis, ya que su actividad es parecida a la de la vigilia; procesamiento de aprendizajes complejos y en la integración o transferencia de la información previamente adquirida a situaciones actuales. El incremento en la síntesis proteica durante el sueño MOR apoya la idea de la teoría restaurativa del sueño, donde se enuncia que esta fase es esencial para la restauración del sistema nervioso central (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

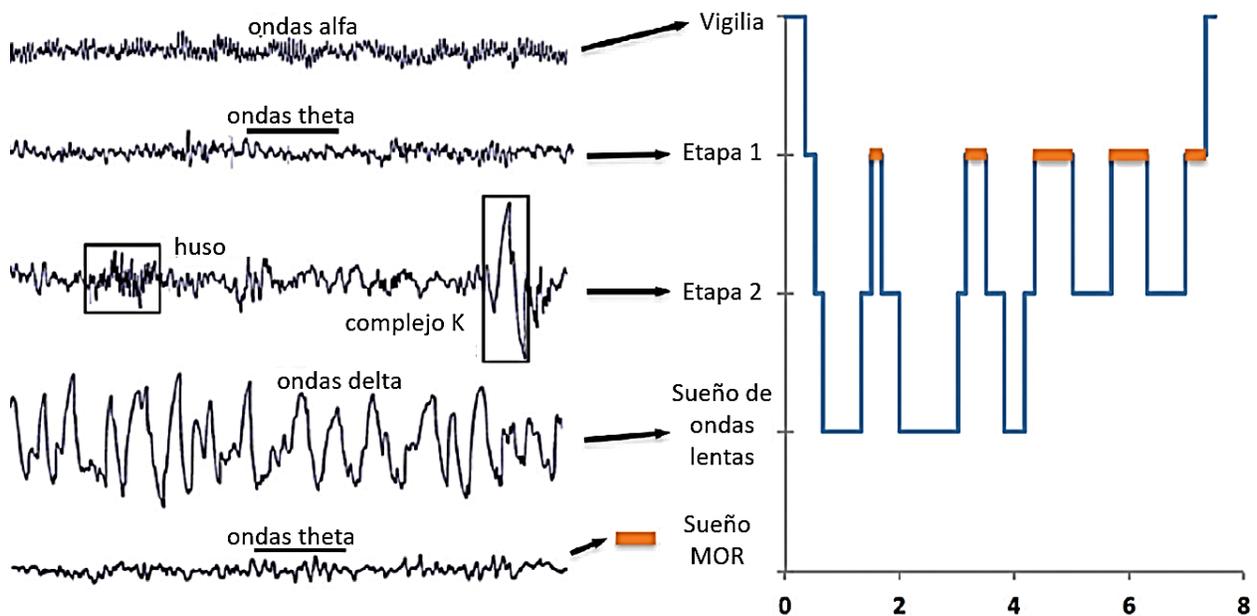
## 2.5 Características Electrofisiológicas

### 2.5.1 Vigilia

La vigilia se caracteriza por presentar ritmo alfa (ondas con una frecuencia de 8 a 13 Hz) entremezclado con ondas beta de baja amplitud y de frecuencia irregular de 14 a 35 Hz (ver figura 1). El tono muscular generalmente se encuentra alto con descargas intermitentes adicionales que coinciden con los movimientos del individuo. Además, pueden presentarse movimientos oculares irregulares que se controlan voluntariamente (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

### Figura 1

*Actividad cerebral del ciclo vigilia-sueño en adultos sanos*



*Nota.* la figura izquierda corresponde a un segmento de electroencefalograma y la derecha a un hipnograma de la organización temporal típica de las fases del sueño y la vigilia (Carley y Farabi, 2016).

### 2.5.2 Sueño

El sueño se origina por la actividad de neuronas GABAérgicas localizadas en la región preóptica del hipotálamo; estas neuronas inhiben la transmisión talámica de señales que entran a la corteza

cerebral, lo que suprime la actividad de varias regiones cerebrales promotoras de la vigilia y garantiza el proceso de dormir (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

La transición entre el fin de la vigilia pasiva y el inicio del sueño es difícil de delimitar ya que ocurre en forma gradual, la primer fase de sueño NMOR se caracteriza por presentar una actividad de frecuencia mixta, observándose algunas ondas theta (frecuencia de 4-8 Hz) de amplitud regular y ondas alfa aisladas (8-13 Hz) que tienden a desaparecer (ver figura 1) (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

El sueño NMOR representa un estado de reposo y de metabolismo basal reducido. En contraste con la vigilia, en esta fase del sueño se disminuye la presión arterial, la frecuencia cardiaca y respiratoria; en el encéfalo se disminuye el flujo sanguíneo, la temperatura, el metabolismo alrededor del 30% y la actividad de las neuronas en la mayor parte de las regiones cerebrales, evidenciándose reducciones mayores en el tálamo y en la corteza cerebral (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

Por su parte, durante el sueño MOR, hay un cambio fisiológico en el cerebro (incrementa el metabolismo, el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno), también aumenta la temperatura sistémica y de manera general, las neuronas aumentan la intensidad de sus descargas. Todas estas variables alcanzan niveles semejantes a los de la vigilia (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

El músculo esquelético, sobre todo el relacionado con el apoyo postural, permanece hipotónico, ya que disminuye la excitabilidad de las neuronas motoras que regulan el movimiento. Esto produce inmovilidad prolongada e interrumpida intermitentemente por sacudidas musculares generalizadas que incluyen a los músculos extraoculares que dan origen a los movimientos oculares rápidos característicos de esta fase de sueño (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

La duración promedio de la fase de sueño MOR es de aproximadamente 15 minutos; sin embargo, varía en el transcurso de la noche. La primera fase de la noche es la de menor duración, alrededor de 5 minutos. Subsecuentemente su duración se incrementa y llega a alcanzar hasta una hora en la segunda mitad de la noche y se caracteriza por presentar actividad beta (14-35 Hz), theta (4-8 Hz) y ondas en forma de dientes de sierra (2-6 Hz) (ver tabla 1 y figura 1) (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

El sistema de puntuación estandarizado de Rechtschaffen and Kales (R&K), distingue dos etapas de sueño, el sueño NMOR y sueño MOR, a su vez, subdivide al sueño NMOR en etapas S1-S4 (Chan, et al. 2016). El sistema de la Academia Americana de Medicina del Sueño también divide el sueño en NMOR y MOR, pero subdivide al sueño NMOR en tres etapas (N1, N2 y N3) (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017). Estos dos sistemas se pueden sobreponer, dividiendo al proceso de dormir en 3, la etapa de sueño 1 (N1/S1), etapa 2 (N2/S2) y el sueño de ondas lentas (N3/S3 + S4) (Moser, et al. 2009).

**Tabla 1**

*Fases del sueño y sus características en adultos jóvenes sanos*

<b>Etapa</b>	<b>Subetapa</b>	<b>Tiempo total del sueño (%)</b>	<b>Tipo de actividad</b>	<b>Momento en el que ocurre</b>
NMOR	1 (N1/S1)	2-5	-Alfa -Actividad de baja amplitud -Ondas agudas del vertex	Transición de vigilia a sueño
	2 (N2/S2)	45-55	-Husos de sueño -Complejo K	Más abundante en la segunda mitad de la noche
	Sueño de ondas lentas (N3/ S3+S4)	13-23	-Delta	Más abundante en la primer mitad de la noche
MOR		20-25	-Beta -Theta -Ondas en forma de dientes de sierra	La primer fase de sueño MOR inicia a los 60-90 min de iniciado el sueño

*Nota.* Modificado de Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017

El proceso de dormir de individuos sanos que viven bajo horarios convencionales cumple con varias características, como se muestra en la tabla 1 y figura 1, siempre inicia con la etapa 1 (N1/S1) del sueño NMOR, los despertares nocturnos ocupan menos del 5%, el sueño NMOR (N1+N2+N3) entre el 60-83% y el sueño MOR entre 20-25% del total del sueño (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

La fase N1/S1 del sueño NMOR ocupa del 2-5% del total de sueño nocturno, se caracteriza por presentar actividad cerebral de ondas de baja amplitud (4-7 Hz) y ondas agudas del vertex (ondas

de punta con una duración menor a 0.5s y una amplitud de  $20\mu\text{v}$ ) (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

La fase 2 (N2/S2) ocupa la mayor parte del tiempo del sueño nocturno, oscila entre 45-55%, es más abundante en la segunda mitad de la noche, en ella se presentan husos de sueño (conjunto de ondas de 11-16 Hz con duración de 0.5-2.0s y forma de huso) y complejo K (componente negativo seguido de un componente positivo, duración aproximada de 0.5s (ver tabla 1 y figura 1) (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

El sueño de ondas lentas, más abundante en la primera mitad de la noche, ocupa del 13-23% del total de la noche y se caracteriza por presentar una actividad delta (0.5-3.5 Hz con amplitud menor a  $75\mu\text{v}$ ) (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

## **2.6 Regulación del ciclo sueño/vigilia**

El sueño se puede percibir como un proceso de metarregulación, es decir, un proceso de regulación de orden superior que proporciona una vigilia óptima (adaptativa), al ajustarse a diversos procesos celulares, moleculares y de red; refleja una interacción entre factores internos y externos (Vyazovskiy, 2015).

El ciclo sueño/vigilia es regulado por múltiples factores, como las actividades que el individuo realiza durante el día y durante la noche, el ambiente (siendo el factor más importante la captación de luz y oscuridad); equilibrio bioquímico neuronal, incluyendo la concentración de hormonas, neurotransmisores, metabolitos y péptidos, administración de fármacos, presencia de enfermedades, dolor, estrés, etc. De hecho, es probable que los cambios en los patrones de sueño sean respuestas globales del organismo con el propósito de recuperar el equilibrio homeostático cuando se ha perdido por las respuestas relacionadas al estrés (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

## **2.7 Regiones Cerebrales y Neurotransmisores que Participan en el Sueño**

Existen múltiples sustancias y regiones cerebrales involucradas en el proceso de dormir. A nivel molecular, la melatonina controla fuertemente la sincronización del ciclo sueño/vigilia (Sletten, et al. 2010). La promoción de la vigilia es inducida por acetilcolina, norepinefrina, hipocretina

(también conocido como orexina) y ácido glutámico, y el sueño, principalmente por GABA (Zielinski, et al. 2016) y en menor medida, acetilcolina (Watson, et al. 2010).

La melatonina, hormona producida en la glándula pineal, tiene un papel importante en la regulación del ciclo sueño/vigilia con el reloj interno del cuerpo en respuesta a fotoperiodos, es decir, ciclos de luz/oscuridad. Su patrón rítmico de secreción se caracteriza con niveles bajos durante el día y altos durante la noche, diez veces superiores a los diurnos (Brown, 1994; Geoffroy, et al. 2019).

Ayuda a establecer las condiciones fisiológicas necesarias para iniciar el proceso de dormir como la reducción de la temperatura central. Tiene efectos promotores del sueño (efectos soponíferos) (Brown, 1994; Geoffroy, et al. 2019) como la generación de cansancio, la producción de cambios en los patrones de activación cerebral (Kun, et al. 2018) y promoción de somnolencia (Golombek, et al. 2015)

La melatonina, además de estar relacionada estrechamente con el marcapasos circadiano, actúa como señal de oscuridad para el sistema nervioso central, proporcionando retroalimentación del ambiente. Provee una pronunciada actividad sincronizadora al anochecer y al amanecer con lo que da pauta al inicio y fin del sueño. (Brown, 1994)

La vigilia se mantiene mediante la activación de células nerviosas que utilizan neurotransmisores como norepinefrina, serotonina, orexina e histamina, secretadas del locus cerúleo, núcleo del Rafe, hipotálamo y núcleo tuberomamilar, respectivamente, neurotransmisores que viajan hacia la corteza cerebral, vía representada con flechas azules en la figura 2 (Society for Neuroscience, 2012).

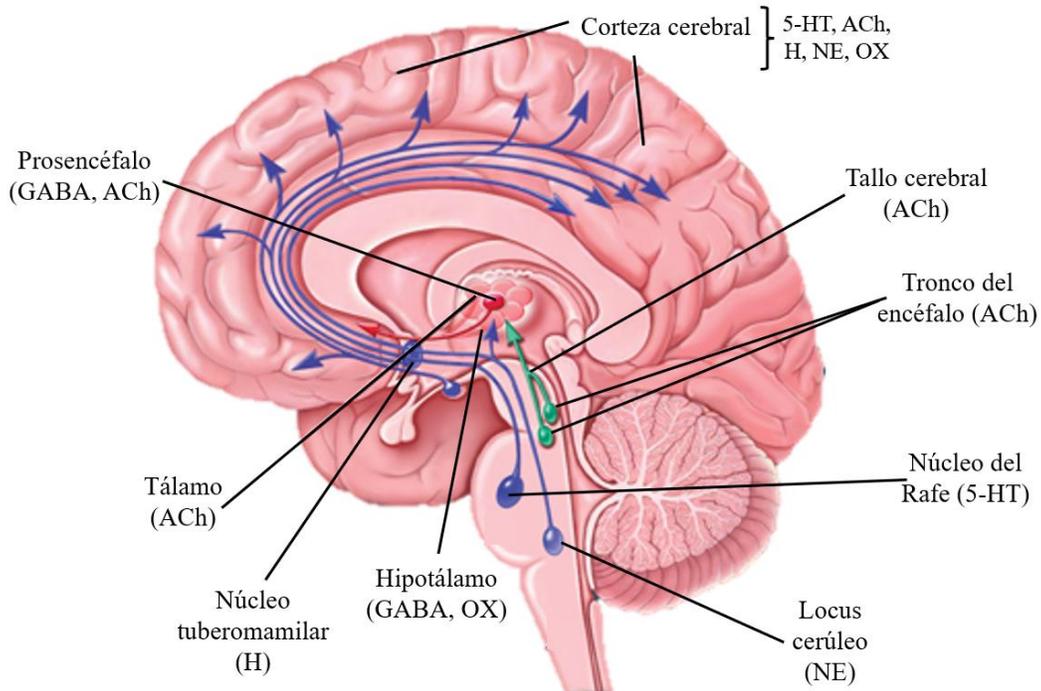
Por otro lado, el proceso de dormir es promovido principalmente por GABA, biomolécula sintetizada en el prosencéfalo basal adyacente e hipotálamo (Siegel, 2004). Inhibe la liberación de los neurotransmisores excitatorios anteriormente mencionados (Zielinski, et al. 2016).

Las neuronas colinérgicas están ubicadas en dos centros de vigilia diferentes en el tronco encefálico (flecha verde) y en el prosencéfalo (flecha roja). Las neuronas del tronco encefálico liberan acetilcolina al tálamo y tallo cerebral y las neuronas del prosencéfalo suministran

acetilcolina a la corteza cerebral. De esta forma, la activación de estos centros provoca un sueño reparador (Society for Neuroscience, 2012).

## Figura 2

*Regiones cerebrales y neurotransmisores involucrados en el sueño*



*Nota.* Modificado de Society for Neuroscience, 2012

*Nota.* Las siglas 5-HT corresponde a serotonina (o 5-hidroxitriptamina), ACh a acetilcolina, H a histamina, NE a norepinefrina y OX a orexina.

## 2.8 Estudio del Sueño

Las variables más empleadas para la evaluación del sueño en ensayos clínicos son la latencia del sueño, la calidad y el tiempo total del sueño (Garjón, 2014). El proceso de dormir se puede estudiar de manera cuantitativa, utilizando métodos como polisomnografía o actigrafía, o de manera cualitativa, con ayuda de herramientas como el índice de calidad del sueño de Pittsburgh y diarios de sueño; a continuación, se describe cada uno.

### **2.8.1 Polisomnografía**

Para analizar las características del sueño, usualmente se registra la actividad de las siguientes variables fisiológicas: actividad eléctrica cerebral (EEG), actividad ocular con electro-oculograma (EOG) y actividad muscular con electromiograma (EMG). En el caso de trastornos del sueño o para analizar el efecto producido por la administración de fármacos que inciden en los niveles de vigilancia, se recomienda incluir el registro adicional de otras variables fisiológicas como la actividad eléctrica del corazón con electrocardiograma (EKG), la respiración por medio de variaciones del diámetro del tórax y abdomen, flujo oral y nasal del aire y saturación sanguínea de oxígeno (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

### **2.8.2 Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (ICSP)**

Evalúa la calidad del proceso de dormir subjetivamente durante el mes anterior. Se califican siete componentes o dominios del sueño: calidad (autoevaluada), latencia (tiempo en quedarse dormido), duración (tiempo dormido, diferente de tiempo en cama), eficiencia habitual (porcentaje del tiempo total dormido sobre tiempo total en cama), alteración del sueño (insomnio, despertares nocturnos, dificultades para respirar, toser o roncar fuerte, sentirse demasiado caliente o frío, pesadillas, terrores nocturnos u otras), uso de medicamentos para dormir (frecuencia) y disfunción diurna (dificultad en mantenerse despierto al conducir, comer o participar en actividades sociales y problemas para mantener el entusiasmo suficiente para realizar actividades) (Buysse, et al. 1989; Sahbaz, et al. 2019; Wulff, et al. 2011).

El rango de puntuaciones de cada componente es de 0-3 y la suma de los siete dominios da una puntuación global de la calidad subjetiva del sueño (rango de 0-21), las puntuaciones más altas representan una peor calidad subjetiva del sueño y aquellas superiores a cinco indican una mala calidad del sueño (Buysse, et al. 1989; Sahbaz, et al. 2019; Wulff, et al. 2011).

### **2.8.3 Actigrafía**

Los actígrafos o actómetros son pequeñas unidades portátiles, del tamaño de un reloj de pulsera que suelen portarse en el brazo no dominante; sirven para detectar los movimientos del brazo utilizando un sensor. Algunos cuentan con sensor de luz, sonda de temperatura, grabadora de sonido y teclado. Pueden ser utilizados en entornos controlados como laboratorios de sueño y hospitales o en no controlados como en el hogar, ya que su uso no requiere de un observador.

Las grabaciones en el hogar tienen la ventaja de eliminar los artefactos a menudo asociados con EEG, como efecto de la primera noche o “ruido” debido al uso de electrodos. Dado que la actigrafía no puede distinguir entre el sueño y las actividades, es útil que los sujetos lleven un diario de sueño para completar los registros cuando el dispositivo es removido (Wulff, et al. 2006).

Para obtener una representación precisa, los periodos de registro deben ser suficientemente largos, se recomienda la selección de un intervalo de muestreo de 1 min y el registro debe ser de al menos 3 semanas de duración (Wulff, et al. 2006). Sin embargo, la Academia Estadounidense de la Medicina del Sueño, recomienda el registro al menos tres días consecutivos para obtener fiabilidad razonable de las estimaciones actigráficas del sueño y variables de actividad del ritmo de 24 h. (Baandrup, Fasmer, et al. 2016), discordancia entre cuál es el periodo mínimo para obtener un registro que arroje resultados fiables.

El tiempo de los patrones de sueño, actividad y exposición a la luz (o temperatura y sonido) se puede trazar en forma de actograma. Los parámetros de sueño se pueden derivar utilizando softwares comerciales, que son calibrados y verificados con polisomnografía. Estos incluyen tiempo en la cama, eficiencia, inicio/fin y periodo de sueño (Wulff, et al. 2006).

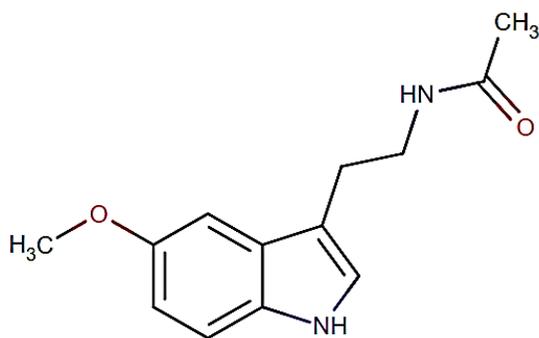
#### **2.8.4 Diario de Sueño**

En él, el paciente plasma sus rutinas habituales como la hora en la que se acuesta y despierta, frecuencia y duración de los despertares nocturnos, siestas, latencia del sueño, trastornos nocturnos como insomnio, apnea obstructiva, síndrome de piernas inquietas, pesadillas, etc. y se puede complementar con actividad diurna, como hora de apagar y prender la luz, horarios de duchas, actividades realizadas como ver televisión, trabajo, comer, ir a la escuela, etc. (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017; Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016).

## 2.9 Melatonina

### Figura 3

*Estructura molecular de la melatonina*



(Wishart, et al. 2017-2018)

La melatonina es un compuesto organoheterocíclico; como se observa en la figura 3, es una molécula pequeña compuesta por 13 átomos de carbono, 16 de hidrógeno, 2 de nitrógeno y 2 de oxígeno, contiene un indol con una cadena alquílica en posición 3 y su nomenclatura IUPAC es N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il) etil] acetamida (Wishart, et al. 2017-2018).

Por sus características moleculares, atraviesa todas las barreras biológicas (Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013), se metaboliza principalmente en hígado y secundariamente en riñón, se hidroxila, formando 6-sulfoximelatonina y posteriormente se conjuga con ácido sulfúrico (90%) o con ácido glucurónico (10%). Su baja biodisponibilidad se explica por un importante primer paso hepático. Los metabolitos son excretados por orina y la melatonina sérica que no se metaboliza, la cual representa un 5%, también es excretada por esta vía (Tordjman, et al. 2017).

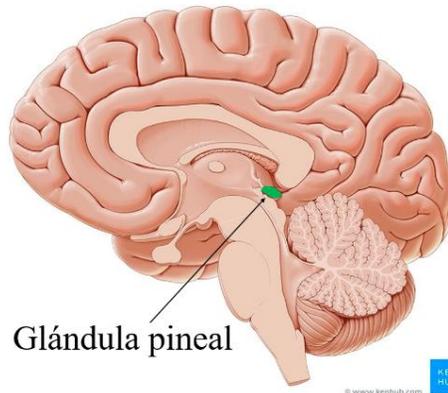
Ejerce diversas acciones, entre ellas, la regulación de los ritmos circadianos. El patrón rítmico de secreción de melatonina es importante porque aporta información sobre el tiempo y permite adaptar algunas funciones fisiológicas a las variaciones diarias y estacionales (Garjón, 2014). También está implicada en la regulación del estado de ánimo, el aprendizaje, la memoria, la actividad inmunológica, los sueños, entre otras cosas (Wishart, et al. 2017-2018).

Descartes, citado por Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez (2013), postuló que dentro de la glándula pineal se encontraba el asiento del pensamiento racional y el vínculo entre el cuerpo y alma, esta fue la razón para tratar las enfermedades psiquiátricas con extractos de esta. La glándula pineal, situada geoméricamente en el centro del encéfalo (Tan, et al. 2018), como se observa en la figura 4, es un órgano foto-neuroendocrino, que convierte los estímulos luminosos

externos, captados previamente por la retina, en una secreción hormonal responsable de sincronizar la homeostasis interna y las condiciones ambientales, aproximadamente el 80% de su secreción es melatonina (Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013).

#### **Figura 4**

*Glándula pineal vista desde un corte sagital del encéfalo*



#### **2.9.1 Síntesis e Integración**

Además de en la glándula pineal, la melatonina se sintetiza en múltiples órganos del cuerpo, sin embargo, la sintetizada extrapinealmente (con excepción de la producida en la retina) no contribuye al ritmo circadiano ni como señal química de oscuridad (Tan, et al. 2018), por lo que no es relevante en el presente trabajo.

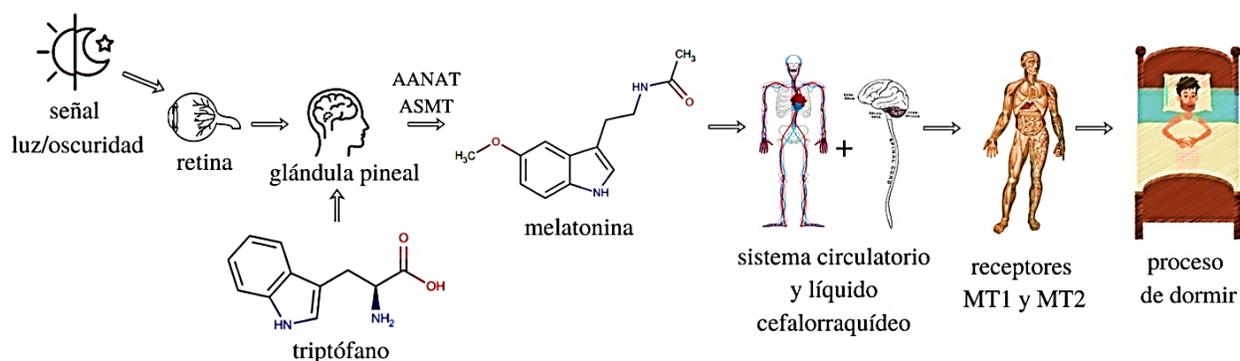
La actividad circadiana del sistema nervioso central está sincronizada con el ciclo luz/oscuridad, principalmente a través de la luz percibida por la retina (Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013). Al igual que la glándula pineal, la retina posee un ritmo interno de melatonina, y es posible que la melatonina que se sintetiza en este tejido participe en la regulación del ritmo circadiano (Tan, et al. 2018).

Como se aprecia en la figura 5, una vez llegada la señalización de oscuridad proveniente de la retina, la melatonina, también conocida como hormona nocturna, se sintetiza en la glándula pineal a partir del triptófano (aminoácido esencial), con la maquinaria biosintética que incluye el ARNm y las proteínas de la arilalquilamina N-acetiltransferasa (AANAT) y N-acetilserotonina metiltransferasa (ASMT) (antes hidroxindol O-metiltransferasa (HIOMT)), posteriormente es liberada a la circulación sistémica y al líquido cefalorraquídeo (Tan, et al. 2018).

Las acciones de la melatonina pueden variar con la fase circadiana, la especificidad de la tarea o el receptor de señalización. Entre sus múltiples receptores, destacan MT1 y MT2 al estar involucrados en la regulación del sueño, ritmos circadianos, memoria, rendimiento y cognición, aspectos que presentan deficiencias en pacientes con esquizofrenia (Baandrup et al. 2011; Sahbaz, et al. 2019).

## Figura 5

### *Síntesis e integración de la melatonina en el organismo*



*Nota.* Elaboración propia, con datos de Tan, et al. 2018.

Los receptores de melatonina MT1 y MT2 se encuentran en múltiples regiones del cuerpo, como en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, hipocampo, sustancia negra, cerebelo, vías dopaminérgicas centrales, área tegmental ventral y núcleo accumbens. MT1 también se expresa en la retina, circulación coronaria y aórtica, vesícula biliar, hígado, riñón, piel y sistema inmunológico. Los receptores MT2 se expresan principalmente en el sistema nervioso central, y secundariamente en pulmón, tejido cardíaco, coronario y aórtico, células miométriales y de la granulosa, células inmunes, duodeno y adipocitos; la localización de estos receptores en todas estas áreas del cuerpo explica por qué la melatonina es capaz de posibilitar el proceso de dormir y por qué su deficiencia o niveles anormales causan tantas perturbaciones en el sueño (Baandrup et al. 2011; Wishart, et al. 2017-2018).

Hay dos áreas de investigación claramente delimitada en psiquiatría con respecto a la melatonina, como marcador biológico de patologías psiquiátricas y como agente terapéutico.

Con respecto a la esquizofrenia, los estudios iniciales que utilizaron inyecciones de extractos de glándula pineal bovina pronto dieron paso al uso de preparaciones de melatonina para tratar los trastornos del sueño de la esquizofrenia. Existen varios artículos sobre la melatonina como biomarcador en psiquiatría, pero muy pocos sobre su uso como agente terapéutico (Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013).

### **2.9.2 Melatonina como Biomarcador en Esquizofrenia**

En sujetos sanos, la secreción de melatonina aumenta poco después del inicio de la oscuridad, alcanza su punto máximo en medio de la noche (entre las 02:00 y las 04:00h), y cae gradualmente durante la segunda mitad de la noche (Stummer, et al. 2018). En personas con esquizofrenia, la secreción de melatonina es irregular, algunos pacientes muestran un patrón similar al de los sujetos sanos y otros, un avance de fase (Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013; Rao, et al. 1994; Wulff, et al. 2011).

Los niveles bajos de melatonina en pacientes con esquizofrenia se debe a múltiples factores, se correlacionan positivamente con síntomas psiquiátricos (Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013) y con la duración de la enfermedad, ya que los pacientes con enfermedad crónica tienen niveles nocturnos de melatonina menores en comparación con aquellos que tienen una etapa temprana de la enfermedad; tratamiento antipsicótico o ausencia del mismo, ya que las evidencias indican que el pico nocturno de melatonina endógena se encuentra difuso (el pico carece de agudeza), sin embargo, algunos autores afirman que se corrige con tratamiento antipsicóticos, mientras otros indican que esta difusión persiste en pacientes medicados (Suresh, et al. 2007).

A pesar de los resultados favorables en el ritmo circadiano con la administración de antipsicóticos típicos, se ha demostrado que la monoterapia con olanzapina no corrige el ritmo circadiano de la melatonina (Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013), asimismo, la monoterapia de flufenazina y haloperidol no incrementan los niveles de melatonina en esquizofrenia (Robinson, et al. 1991). Hechos que se sustentan con la falta de mejora en la calidad de sueño en pacientes con esquizofrenia a pesar del tratamiento con antipsicóticos de primera generación.

Los reportes con respecto al efecto de clorpromazina sobre los niveles de melatonina en pacientes con esquizofrenia son contradictorios, Robinson, et al. (1991) afirma que este fármaco no los incrementa, mientras que Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez (2013) informan que este antipsicótico atípico aumenta las concentraciones de esta hormona.

Se cree que la discordancia en los efectos de los antipsicóticos sobre los niveles de melatonina se debe al hecho que la politerapia en lugar de la monoterapia en los tratamientos de la esquizofrenia es la regla y no la excepción (Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013).

### **2.9.3 Cuantificación**

#### **2.9.3.1 Perfiles de Melatonina.**

Los niveles de melatonina se utilizan comúnmente como marcador biológico, sus medidas se pueden obtener mediante muestreo secuencial de sangre durante un lapso de 48 h, sin embargo, este procedimiento resulta difícil de usar con pacientes esquizofrénicos. Una técnica no invasiva es evaluar las concentraciones salivales de melatonina. La muestra se colecta por lo general en condiciones de poca luz alrededor del tiempo esperado de aparición de melatonina con luz tenue; dado que es un periodo limitado de tiempo, puede resultar difícil la recolección de la muestra en pacientes esquizofrénicos (Wulff, et al. 2006).

#### **2.9.3.2 Perfiles de 6-Sulfatoximelatonina.**

El 6-sulfatoximelatonina (6-SM) es el principal metabolito de la melatonina en humanos y se excreta por orina. Con medidas secuenciales de 6-SM se pueden construir perfiles de melatonina y han sido particularmente exitosos en la identificación de ritmos circadianos de funcionamiento libre (Wulff, et al. 2006).

### **2.10 Alteraciones del Sueño en la Esquizofrenia**

Para conciliar el sueño se requieren de dos elementos, el automatismo, ya que el sueño aparece cuando es necesario y no se puede realizar nada voluntario e inmediato para conseguirlo y la plasticidad, la cual facilita la adaptación a variaciones que pueda sufrir el sueño, de esta forma, si el sujeto no tiene una buena noche y por lo general duerme bien, recuperará el sueño perdido en las noches posteriores (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

Sin embargo, cuando las condiciones adversas tienen una cierta duración y la persona no tiene la suficiente plasticidad para adecuarse a ellas, se puede producir una ruptura del automatismo necesario para conciliar el sueño, lo que ocasiona alteraciones en el proceso de dormir (Navarro y Herrán, 2007).

Estas condiciones adversas en pacientes con esquizofrenia podrían incluir múltiples factores, tales como niveles anormales de hormonas y neurotransmisores involucrados en el sueño, psicosis, no tener una buena higiene del sueño, falta de rutina, falta de actividad (Kaskie, et al. 2017), agudeza del proceso psicótico, ya que el grado de esta patología corresponde a la intensidad de los síntomas psicóticos (Kupfre, et al. 1970), medicación, falta de ella o su interrupción, ya que los pacientes sin tratamiento farmacológico previo sufren de interrupción del sueño, así como alteraciones en su arquitectura, etcétera (Chan, et al. 2016).

Entre los trastornos del sueño, el insomnio es el más asociado con la esquizofrenia, seguido de apnea obstructiva del sueño y, en menor medida, los trastornos del ciclo circadiano. Con referencia al síndrome de piernas inquietas y al trastorno periódico del movimiento de las extremidades, los hallazgos no son concluyentes, ya que algunos autores afirman que son más frecuentes en pacientes con esquizofrenia en relación con la población general mientras que otros sugieren que los esquizofrénicos no se ven afectados en mayor número que la población general (Chan, et al. 2016; Kaskie, et al. 2017).

Asimismo, en 2016, Chiu, et al. reportaron que, de un 100% de prevalencia del insomnio en pacientes con esquizofrenia, las disfunciones circadianas representan un 78.6%, donde el retraso de la fase de sueño un 21.4%; los trastornos de la respiración en sueño un 42.9%, los terrores nocturnos un 21% y el sonambulismo un 14.3% (Kaskie, et al. 2017). Es claro que, entre las alteraciones del sueño, el insomnio tiene una mayor morbilidad en este sector poblacional, mientras que, para las otras alteraciones, se requieren de más estudios epidemiológicos para establecer con precisión su frecuencia y repercusiones. A continuación, se describen los trastornos reportados en estos pacientes.

### **2.10.1 Insomnio**

Se clasifica como primario (problema de origen) o secundario (manifestación por una enfermedad orgánica, mental, otro trastorno primario del sueño, o debido al consumo de

determinadas sustancias como drogas o fármacos); es una condición en la que hay problemas para iniciar o mantener el sueño con las circunstancias adecuadas para dormir y con consecuencias durante el día como fatiga, malestar generalizado, somnolencia, problemas de atención, concentración, aprendizaje y memoria, disminución del rendimiento escolar y/o laboral, alteraciones del estado de ánimo, falta de energía, motivación e iniciativa, dolor de cabeza y tensión muscular. Si una persona presenta estas condiciones 3 o más veces durante una semana y la condición persiste durante 3 meses, se le diagnosticará con insomnio (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017; Salari, et al. 2020).

El insomnio debido a trastornos mentales tiene una duración de al menos un mes y se origina por una enfermedad mental subyacente, es un síntoma más de la enfermedad mental, suele ser más intenso que el asociado habitualmente al problema de base y su prevalencia es de alrededor del 3% de la población general (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

Se ha reportado que hasta el 80% de los pacientes diagnosticados con esquizofrenia informan síntomas de insomnio; a pesar de su alta prevalencia, rara vez es la queja predominante a pesar de estar presente de forma severa durante las exacerbaciones de la esquizofrenia, incluso antes del inicio de un episodio psicótico y puede preceder a la aparición de otros síntomas de recaída, de hecho, su presencia se correlaciona con pensamiento paranoico (Kaskie, et al. 2017; Monti y Monti, 2004).

El sueño de pacientes esquizofrénicos que nunca han sido medicados o previamente tratados se caracteriza por un insomnio de inicio y mantenimiento del sueño (Monti y Monti, 2004). Un rasgo alarmante de esta alteración del sueño es que puede ocasionar estrés y a su vez, agravar las psicopatologías en pacientes con esquizofrenia. Un tratamiento exitoso contra el insomnio puede reducir la severidad de la enfermedad e incrementar la calidad de vida (Suresh, et al. 2007).

### **2.10.2 Fragmentación del Sueño**

Se caracteriza por breves interrupciones repetidas del sueño, las cuales se pueden identificar mediante polisomnografía, informadas por el paciente, por marcadores conductuales, etc. Un aumento en el número de despertares (cortos) puede estar asociado con movimientos periódicos de las piernas y trastornos respiratorios del sueño. El número de despertares relacionados con el tiempo total del sueño es útil para cuantificar la fragmentación del sueño (Smurra, 2001).

A través de la evaluación del sueño de pacientes con esquizofrenia por medio de polisomnografía, se ha detectado un aumento de las interrupciones del sueño. En 2016, Mulligan, et al. reportaron una asociación entre la fragmentación del sueño y la reducción en la eficacia objetiva y subjetiva del sueño con alucinaciones auditivas al día siguiente y una asociación entre la fragmentación objetiva del sueño y una reducción en la calidad subjetiva del sueño con paranoia y delirios en pacientes con esquizofrenia (Kaskie, et al. 2017).

### **2.10.3 Apnea Obstructiva del Sueño**

Se caracteriza por episodios de colapso completo o parcial de las vías respiratorias con una disminución en la saturación de oxígeno y despertares constantes. Esta alteración da como resultado un sueño fragmentado y no reparador. Tiene implicaciones importantes para la salud cardiovascular, enfermedades mentales, calidad de vida y seguridad al conducir automotores (Slowik y Collen, 2020).

De acuerdo con una revisión sistemática elaborada por Stubbs, et al. en 2016, la prevalencia de apnea obstructiva del sueño en pacientes con esquizofrenia es del 15.4% y se asocia con edad e índice de masa corporal (IMC) más altos, siendo el aumento de peso el factor más fuerte para el desarrollo de este trastorno del sueño; es de destacar que varios antipsicóticos conducen a un aumento de peso (Kaskie, et al. 2017).

### **2.10.4 Trastornos del Ritmo Circadiano**

Son caracterizados por una interrupción persistente del sueño o patrones recurrentes que resultan de una alteración del sistema circadiano o una desalineación entre el ritmo circadiano endógeno y el horario de sueño/vigilia requerido por el entorno físico, social, o profesional (Kaskie, et al. 2017). En 2012, Pritchett, et al. sugirieron que las alteraciones del ritmo circadiano son comunes en la esquizofrenia y de acuerdo con Wulff, et al. (2011), estas alteraciones son asociadas con el deterioro cognitivo presente en esta enfermedad mental (Chan, et al. 2016).

Los 4 tipos de trastornos del ritmo circadiano reportados en pacientes con esquizofrenia son de fase retardada, donde la arquitectura del sueño es normal pero el periodo de sueño se retrasa y la latencia del inicio del sueño se prolonga significativamente, es frecuente en adolescentes y jóvenes, sus síntomas comienzan alrededor de los 20 años, edad que coincide con la aparición de

la esquizofrenia. En el tipo de fase avanzada, el paciente no puede permanecer despierto hasta el momento deseado o socialmente aceptado, tiene mayor prevalencia en adultos y pacientes geriátricos. En el tipo irregular, los episodios de sueño y vigilia presentan una desorganización total en el transcurso de las 24 horas del día. Mientras que, en el tipo de corrimiento libre, el ritmo sueño/vigilia no sigue el patrón característico de 24 horas, sino que frecuentemente se alarga; afecta a pacientes ciegos, quienes no pueden percibir el marcapasos circadiano principal (luz y oscuridad) y a pacientes psiquiátricos como los esquizofrénicos, debido posiblemente a una alteración en los niveles de melatonina, la cual, seguido del estímulo luz/oscuridad, es el marcapasos circadiano más importante (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017; Kaskie, et al. 2017).

Además de alteraciones del sueño, los trastornos del ritmo circadianos ocasionan reducción en la atención, alteración del estado de alerta durante el día, falta de energía, problemas de memoria y estado de ánimo negativo. Hay que resaltar que todos estos síntomas ocurren en personas con esquizofrenia; las redes corticales del área prefrontal, involucradas en el control cognitivo orientado a tareas determinadas y la inhibición de distractores contextuales y emocionales se ven afectadas en estos pacientes y son altamente susceptibles a alteraciones en el ritmo circadiano y de sueño por factores como estilo de vida, presencia e intensidad de los síntomas psiquiátricos y estado de medicación con fármacos como los antipsicóticos (Bromundt, et al. 2011; Kaskie, et al. 2017).

### **2.10.5 Pesadillas**

Las pesadillas son sueños con una alta carga de emociones negativas, desagradables y/o molestas; en pacientes con esquizofrenia se asocian con un aumento en la angustia psicológica, exacerbación de los síntomas psicóticos diurnos, autolesiones y suicidio. Ocurren durante el sueño MOR y su prevalencia en la población psiquiátrica es mayor que en sujetos sanos, con una incidencia de al menos 10% por semana en esquizofrénicos (Rek, et al. 2017; Seeman, 2018). De hecho, Waite, et al. (2020) reportan una prevalencia del 48% en esta población, posicionándolas como el segundo trastorno del sueño más frecuente en pacientes con esquizofrenia, después del insomnio con 50%.

Las pesadillas frecuentes se relacionan con peor eficiencia del sueño y calidad de vida en este sector poblacional, ya que se asocian con un mayor deterioro en las actividades durante el día y

la noche (Sheaves, et al. 2015). Además de coexistir con trastornos psiquiátricos, son un indicativo de psicosis. Se relacionan con afecto negativo como trastornos del estado de ánimo y con situaciones de estrés en la vigilia como pensamientos paranoicos y experiencias alucinatorias, ya que éstas pueden reaparecer en las pesadillas (Rek, et al. 2017).

Los sujetos con esquizofrenia valoran las pesadillas como algo más que un sueño, la gravedad de este trastorno se relaciona con despersonalización, es decir, sentirse desconectado de uno mismo (Sutar y Chaturvedi, 2020), preocupación, angustia y deterioro del funcionamiento, lo que da lugar a interpretaciones persecutorias o presuntas predicciones del futuro por parte de sujetos esquizofrénicos (Rek, et al. 2017).

### **2.10.6 Terrores Nocturnos**

Caracterizados por la aparición repentina de episodios de llanto o gritos inesperados durante las fases de sueño delta (N3), particularmente en la primera mitad de la noche. Estos episodios se acompañan de una expresión facial de miedo o terror intenso, descarga autonómica importante, que puede incluir taquicardia, taquipnea y diaforesis, sudoración, midriasis y tensión muscular. Durante estos eventos el paciente permanece usualmente sentado en la cama, profundamente dormido y sin responder a los estímulos externos; si se le despierta se encuentra confuso, desorientado, y por lo general el episodio se olvida (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017; Prueter, et al. 2005).

Se han reportado terrores nocturnos en pacientes con esquizofrenia y se relacionan con la administración de fenotiazina (McLeod y Fisher, 1978; Pilette, 1978) y dosis altas de risperidona (Prueter, et al. 2005).

El sonambulismo y los terrores nocturnos se presentan conjuntamente en pacientes con esquizofrenia (McLeod y Fisher, 1978), de hecho, ambas parasomnias se relacionan (Seeman, 2011) ya que son dos aspectos del mismo estado fisiopatológico (Espa, et al. 2000).

### **2.10.7 Sonambulismo**

El sonambulismo se produce durante el sueño de ondas lentas o el primer tercio de la noche y es ocasionado por el deterioro de los mecanismos normales de activación del sueño como el

aumento de la actividad serotoninérgica, lo que conduce a conductas motoras anormales sin una conciencia completa (Faridhosseini y Zamani, 2012; Najmi, et al. 2020).

Incluye comportamientos motores complejos como sentarse, caminar; conductas aprendidas durante la vigilia y a veces adoptar comportamientos agresivos durante despertares abruptos pero limitados en el sueño delta (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017; Zergham y Chauhan, 2020).

Se asocia con otros trastornos del sueño como trastornos del movimiento rítmico, somniloquio (hablar dormido), bruxismo (rechinar los dientes), fatiga diurna, problemas emocionales, de comportamiento (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017; Zergham y Chauhan, 2020) y se caracteriza por una falta de respuesta durante el sonambulismo, amnesia parcial o total del episodio y confusión al despertar (Seeman, 2011).

Esta parasomnia aparece frecuentemente en la niñez, entre los 4-8 años y desaparece en la adolescencia. Sin embargo, del 1-4% de adultos son afectados y la mayor parte de los reportes son una continuación del comportamiento infantil desencadenada por un medicamento o una psicopatología (Najmi, et al. 2020).

Por ejemplo, en pacientes con esquizofrenia se atribuye a la administración de litio y antipsicóticos de segunda generación (Gouverneur, et al. 2021) como risperidona, olanzapina y quetiapina, estos últimos por el bloqueo en los receptores de serotonina 5-HT<sub>2C</sub> (Faridhosseini y Zamani, 2012; Kolivakis, et al. 2001; Najmi, et al. 2020; Salín-Pascual, 2005), afectando la coordinación entre las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe del tronco del encéfalo y las que modulan el sistema motor (Seeman, 2011).

Otros factores que contribuyen a la aparición de este trastorno son estrés, privación del sueño, obesidad, abuso de cafeína, consumo de drogas y alcohol, administración de fármacos Z (es decir, principios activos cuyo nombre genérico empieza con la letra Z, como zolpidem, zopiclona y zaleplon, usados en el tratamiento del insomnio), benzodiazepinas y fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como sertralina (un antidepresivo), entre otros factores (Gunja, 2013; Seeman, 2011).

Los episodios de sonambulismo pueden ocasionar autolesiones e incluso concluir con la vida del paciente y pasar como suicidios, lamentablemente este efecto secundario por parte de los

antipsicóticos, no sólo los de segunda generación, es poco discutido en la literatura psiquiátrica y en ocasiones esta parasomnia se confunde con una recaída de la enfermedad, por lo que se aumenta la dosis neuroléptica y el sonambulismo empeora (Seeman, 2011).

### **2.10.8 Síndrome de Piernas Inquietas**

Es un trastorno caracterizado por presentar una necesidad irresistible de mover las piernas, acompañado frecuentemente de parestesias (sensación de hormigueo y pinchazos), percibidas en el interior de las piernas, incómodas y dolorosas. La necesidad de mover las piernas y las parestesias concomitantes empeoran con el reposo y generalmente mejoran de manera casi inmediata al caminar o al mover las piernas. Se presenta durante la transición vigilia-sueño, cuando el paciente se encuentra todavía despierto y dificulta la conciliación del sueño al principio de la noche o después de despertares nocturnos. Aunque esta alteración afecta en particular a los miembros inferiores, sus síntomas pueden extenderse también a los miembros superiores. Ciertos fármacos como los sedantes y los antidepresivos pueden agravar los síntomas (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017).

De acuerdo con un estudio realizado por Kang et al. en 2007, entre los pacientes esquizofrénicos, aquellos con síndrome de piernas inquietas muestran más ansiedad, depresión y síntomas de trastornos del pensamiento; en este estudio también se encontró una relación entre el insomnio y este trastorno del sueño; desafortunadamente, la eficacia de los antipsicóticos radica en su acción de bloquear los receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> y puede contribuir o exacerbar este síndrome (Kaskie, et al. 2017).

### **2.10.9 Trastorno Periódico del Movimiento de las Extremidades**

Es caracterizado por la presencia de episodios repetitivos de movimientos bruscos, rápidos e involuntarios, de los miembros inferiores, presentados en secuencias de 4 o más movimientos, separados por intervalos de 20-40 segundos o en ocasiones de 5-90. Estos episodios se presentan sobre todo durante el sueño ligero (fases N1 y N2), aunque pueden extenderse a lo largo de toda la noche (Kaskie, et al. 2017).

Los movimientos periódicos producen microdespertares repetidos y una interrupción repentina del sueño, lo que induce su desorganización, aunque el paciente no sea consciente de ello. Esta

serie de movimientos usualmente afectan a las piernas, involucrando ocasionalmente a la cadera. En ocasiones puede afectar además a los brazos. Para su tratamiento se recomienda la administración de benzodiazepinas con el propósito de disminuir los despertares (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017). Los antipsicóticos pueden contribuir o exacerbar este trastorno (Kaskie, et al. 2017).

Los trastornos de sueño anteriormente mencionados repercuten negativamente en la eficiencia, latencia, tiempo total y arquitectura del sueño (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017), afectando la cantidad y calidad de sueño en pacientes con esquizofrenia.

## **2.11 Arquitectura del Sueño en Pacientes con Esquizofrenia**

Los pacientes con esquizofrenia sufren de anomalías en la arquitectura del sueño, las cuales en múltiples estudios se han evidenciado por medio de polisomnografía (Chan, et al. 2016). Estas anomalías se pueden resumir en 7 aspectos, tomando como línea base a sujetos sanos: 1) menor eficiencia del sueño, 2) mayor latencia del inicio del sueño, 3) mayor tiempo despierto después del inicio del sueño, 4) menor tiempo total del sueño, 5) menor sueño de ondas lentas, 6) latencia MOR disminuida y 7) disminución del sueño MOR (Monti, et al. 2012).

Sin embargo, estas particularidades no siempre se presentan en estos pacientes, la mayoría de los estudios reporta una latencia del inicio del sueño más prolongada, disminución en la eficiencia del sueño, reducción en el tiempo total del sueño, aumento en el número y duración de los despertares nocturnos (Afonso, et al. 2014; Chan, et al. 2016; Chouinard, et al. 2004; Lauer, et al. 1997; Monti y Monti, 2004), quizá asociados con el estado de la enfermedad, ya que Kupfer, et al. (1997) observaron un aumento ligero en la latencia y una mayor vigilia intermitente durante la psicosis.

Por otro lado, variables como duración y porcentaje de sueño de ondas lentas, sueño MOR y latencia MOR, muestran resultados inconsistentes (Baandrup et al. 2011; Bromundt, et al. 2012; Opwis, et al. 2011).

Contrariamente, en un metaanálisis no se encontraron diferencias significativas en la arquitectura del sueño entre pacientes sin medicación previa y controles sanos (Chan et al. 2016), resultados debidos a que los pacientes con esquizofrenia padecen con frecuencia trastornos del ritmo

circadiano y en ellos no se altera la arquitectura del sueño, sino que se desfasa; aunado a los resultados inconsistentes entre estudios, datos faltantes en varias investigaciones como subtipo de esquizofrenia y tiempo de la enfermedad.

## **2.11.1 Sueño NMOR**

### **2.13.1.1 Latencia del Inicio del Sueño: Etapa de Sueño 1 (N1/S1).**

La prolongación de la latencia del inicio de sueño está presente en pacientes esquizofrénicos medicados, así como en no medicados, lo que refleja la no mejoría a pesar del tratamiento con antipsicóticos (Afonso, et al. 2014; Chan, et al. 2016; Lauer, et al. 1997; Monti y Monti, 2004; Poulin, 2003;). Debido a múltiples factores como los cognitivo-conductuales, comunes en personas con insomnio, así como la gravedad del insomnio, control del pensamiento, higiene del sueño (Chiu, et al. 2015) y alteración del pensamiento refuerzan la hipótesis que la exacerbación psicótica se asocia con una reducción de la eficiencia del sueño (Zarcone y Benson, 1997) y alteraciones del ritmo circadiano (Poulin, et al. 2010).

### **2.11.1.2 Etapa de Sueño 2 (N2/S2).**

La latencia del sueño N2 (lapso entre acostarse y alcanzar la fase 2 del sueño) aumenta en pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos (Monti, et al. 2012).

El porcentaje de la etapa de sueño 2 se ve influenciada por el tratamiento antipsicótico en esquizofrénicos, Lauer, et al. (1997) y Monti y Monti (2004) evidenciaron una reducción en pacientes sin tratamiento previo y Chouinard, et al. (2004) un aumento en el porcentaje en el sueño N2 en pacientes con tratamiento antipsicótico en comparación a controles sanos.

Ferrarelli, et al. (2010) mostraron que la duración, amplitud, y número de husos de sueño se reducen en pacientes esquizofrénicos con tratamiento antipsicótico. Estas reducciones no se presentan en pacientes con otras condiciones psiquiátricas con el mismo tratamiento, lo que sugiere que el déficit de husos de sueño puede ser una característica de la esquizofrenia, pero no un efecto de la medicación, contradictoriamente, Poulin (2003) evidenció que los husos de sueño

son normales en pacientes con esquizofrenia aguda sin tratamiento previo de antipsicóticos en comparación a controles sanos.

Chan, et al. (2016) encontraron que el déficit de husos de sueño solo se observa mediante método computarizado en pacientes medicados, pero no por puntuación visual en pacientes sin medicación previa, contradictoriamente, en un estudio por método computarizado realizado por Manoach, et al. (2014), se evidenció que los pacientes con esquizofrenia crónica medicados, de curso temprano sin tratamiento previo con antipsicóticos y los familiares jóvenes no psicóticos de individuos con esquizofrenia muestran un déficit en los husos de sueño, lo que indica que, no es un efecto secundario de los antipsicóticos ni una característica general de la psicosis, sino un signo anterior al inicio de la esquizofrenia y un rasgo hereditario que contribuye a la disfunción cognitiva.

Los resultados discordantes se deben a la variabilidad entre los estudios, por lo que, para identificar la causa de la alteración en la arquitectura del sueño, se deben realizar más estudios, homogeneizar la metodología, así como los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes con esquizofrenia.

#### **2.11.1.3 Sueño de Ondas Lentas (N3/S3+S4).**

El déficit de sueño de ondas lentas en pacientes con esquizofrenia (Baandrup, et al. 2011; Baandrup, Glenthøja y Jennum, 2016; Chan, et al. 2016; Kupfer, et al. 1970; Monti y Monti, 2004; Poulin, et al. 2003) se correlaciona con síntomas negativos, deterioro cognitivo, tamaño ventricular reducido, mecanismos neurobiológicos relacionados con los déficits de la función ejecutiva, (Chan, et al. 2016) y déficit en la memoria visuoespacial (Kaskie, et al. 2017), pero estas características pueden no ser predominantes en pacientes con medicación. El déficit se vuelve evidente a medida que avanza la esquizofrenia, sin embargo, este hallazgo debe interpretarse con cautela, ya que los estudios al respecto muestran heterogeneidades significativas en el porcentaje de sueño de ondas lentas en relación con el estado de la medicación y la duración de la abstinencia de antipsicóticos. Se ha demostrado que el curso de deterioro de la enfermedad en conjunto con la presencia de síntomas negativos y cognitivos ocurre en más de la mitad de este sector poblacional (Chan, et al. 2016).

Lauer, et al. (1997) y Lauer y Kreg (1998) detectaron niveles anormalmente bajos de sueño de ondas lentas tanto en el grupo control como en el problema, lo que se puede atribuir a la falta de adaptabilidad al laboratorio de sueño (Monti, et al. 2012); mientras que Monti y Monti (2004), evidenciaron un recuento delta disminuido por minutos de sueño NMOR y una distribución temporal de la actividad delta en esquizofrénicos similar a controles sanos, lo que podría reforzar la teoría que el tratamiento neuroléptico afecta la fase N3 de sueño.

Sin embargo, hay grandes variaciones en la metodología entre los estudios, lo que también podría explicar los resultados contradictorios (Chan, et al. 2016). Este déficit también podría estar vinculado con los síntomas psicóticos, ya que Kupfre, et al. (1970) evidenciaron la restauración gradual y breve de los patrones normales de sueño después de la fase psicótica, incluido el sueño de ondas lentas, que presentó valores normales en comparación a controles sanos.

En relación con el factor genético, Keshavan, et al. en 2004, informan un déficit en el sueño de ondas lentas en casos índices de alto riesgo, pero en dos estudios, uno realizado por Sarkar, et al. en 2010 y otro realizado por Castro, et al. en 2012 no se observó este déficit (Chan, et al. 2016), por tanto, para poder concluir si la genética es preponderante para la aparición del déficit de sueño de ondas lentas o si se debe a factores como la falta de medicación, trastornos mentales o la enfermedad en sí, se necesitaría hacer más investigaciones al respecto, con una muestra bien definida y caracterizada de pacientes con esquizofrenia y/o casos índices.

## **2.11.2 Sueño MOR**

### **2.11.2.1 Latencia MOR.**

Los reportes con respecto a la latencia MOR en pacientes con esquizofrenia son contradictorios, algunos autores reportan una disminución (Benca, et al. 1992; Monti y Monti, 2004), debido al tratamiento con neurolépticos (Shamir, Rotenberg, et al. 2000) o bien, la abstinencia de ellos (Chan, et al. 2016) y se correlaciona negativamente con los síntomas positivos de la esquizofrenia (Kaskie, et al. 2017; Poulin, 2003).

Monti y Monti (2004) observaron una reducción en la latencia MOR en pacientes esquizofrénicos que experimentaron su primer episodio psicótico; Chan, et al. (2016) explican

que los pacientes con enfermedades de menos de tres años tienen una latencia MOR más corta en comparación con los controles sanos, pero ésta se normaliza a medida que avanza la enfermedad.

Ya que el acortamiento en la latencia MOR se presenta en el trastorno depresivo, pero no en el insomnio primario, se sugiere que está asociada con síntomas depresivos, los cuales son comunes en la etapa inicial de la esquizofrenia, en contraste, los pacientes con enfermedad de larga duración tienen más probabilidades de tener síntomas negativos, incluido el aplanamiento afectivo, que puede explicar la normalización de latencia MOR durante la progresión de la enfermedad (Chan, et al. 2016). Sin embargo, Monti, et al. (2012) aseguran que la fase de la enfermedad no influye sustancialmente en el comienzo de la latencia o duración del sueño MOR.

Pocos estudios encontraron que la latencia MOR es similar en pacientes con esquizofrenia y controles sanos (Monti y Monti, 2004), y una latencia MOR prolongada significativamente en pacientes sin medicación (Kupfer, et al. 1970), lo que podría deberse a la heterogeneidad en la muestra de estudio y el efecto del tratamiento farmacológico (Chan, et al. 2016).

### **2.11.2.2 Duración y densidad MOR**

Al igual que la latencia MOR, la evidencia de la duración de sueño MOR en pacientes con esquizofrenia no es concluyente, algunos investigadores han reportado valores normales en la duración MOR (Monti, et al. 2012; Monti y Monti, 2005) y densidad MOR (Poulin, et al. 2003) en comparación a controles sanos. Lauer, et al. (1997). Lauer y Krieg (1998) demostraron una duración MOR normal en pacientes esquizofrénicos sin medicación previa, en comparación a controles sanos, lo que podría significar que la disminución de sueño MOR es debida al efecto de fármacos neurolepticos más que a la fisiopatología del trastorno en sí. Sin embargo, Poulin, et al. (2003) demostró que la densidad MOR y duración MOR se correlaciona negativamente con la puntuación total de la escala breve de calificación psiquiátrica (cuestionario para caracterizar la psicopatología, permite medir la gravedad de la enfermedad mediante 18 ítems) (Maust, et al. 2012), lo que sugiere que la fisiología del sueño MOR y los síntomas de esta enfermedad tienen bases en común.

Lo que concuerda con Kupfer, et al. (1997) quienes reportan que el sueño MOR antes del periodo psicótico es comparable al de controles sanos, durante la fase creciente de la psicosis hay

una "privación MOR"; y en las noches consecuentes se presenta una falta de respuesta MOR compensatoria, explicado por la influencia de fármacos psicotrópicos sobre la compensación del sueño MOR o con el retraso de esta compensación hasta la remisión, presentándose como niveles inusualmente altos de MOR y en el periodo post psicótico, los niveles vuelven a ser comparables a los de los sujetos sanos.

Se ha demostrado una disminución del sueño MOR en pacientes esquizofrénicos con una duración de la enfermedad mayor a tres años, en comparación a controles sanos, pero no hay suficientes estudios para examinar si el sueño MOR también se ve afectado en pacientes con una duración más corta de la enfermedad. Aunado a que no hay datos longitudinales en este tipo de pacientes para mostrar si es un fenómeno de estado, un rasgo de la enfermedad o un efecto de la medicación (Chan, et al., 2016).

Es bien sabido que los pacientes esquizofrénicos son polimedicados, y fármacos como la fluoxetina (antidepresivo) tienen efectos supresores del sueño MOR, mientras que otros, como bupropión (antidepresivo) no tienen ningún efecto o efectos potenciadores del sueño MOR (Chan, et al. 2016), por tanto, es importante analizar el efecto de fármacos concomitantes sobre el sueño.

## **2.12 Antipsicóticos y Sueño**

Se ha reportado una mejora general en la calidad y eficiencia del sueño, gracias al tratamiento con antipsicóticos de primera o segunda generación, por el alivio de la psicosis (Cohrs, 2008) o como un efecto del fármaco en varios receptores de neurotransmisores como acetilcolina, dopamina, histamina, norepinefrina y serotonina. Los antipsicóticos mejoran marginalmente pero no normalizan los patrones de sueño necesariamente (Stummer, et al. 2018), aunado a que la administración de múltiples fármacos antipsicóticos afecta la arquitectura del sueño (Chan, et al. 2016).

Sin embargo, los hallazgos son contradictorios, Afonso, et al. (2011) y Cohrs (2008), evidenciaron una mejor continuidad del sueño en pacientes esquizofrénicos medicados tanto con antipsicóticos de primera como de segunda generación, al observar un aumento en el tiempo total del sueño a través de actigrafía; mientras que Chan, et al. (2016) no detectaron ningún cambio en

el tiempo total del sueño con estudios polisomnográficos, quizás debido al horario fijo de acostarse en el laboratorio del sueño, lo que refleja que establecer una rutina para la hora de acostarse y levantarse es un factor clave para evitar la fragmentación del sueño.

La variabilidad en la eficacia de los antipsicóticos en la estructura del sueño parece estar relacionada con sus dianas terapéuticas, por ejemplo, el bloqueo de los receptores de histamina promueve un efecto sedante potenciador del sueño, los efectos anticolinérgicos pueden disminuir la intensidad del sueño MOR y alargar la latencia MOR, el antagonismo del receptor de serotonina promueve la sedación y puede aumentar la cantidad de sueño de ondas lentas, el agonismo en los receptores 5-HT<sub>1A</sub> puede causar alteraciones del sueño y suprimir el sueño MOR, la inhibición del receptor adrenérgico alfa-1 parece promover un efecto de mejora del sueño y puede aumentar el sueño MOR y el antagonismo de los receptores de dopamina puede desencadenar el síndrome de piernas inquietas, que puede interferir con el sueño (Stummer, et al. 2018).

Retirar el tratamiento antipsicótico es un punto importante que considerar, ya que se relaciona con una afectación en la continuidad del sueño y en su arquitectura (Chan, et al. 2016); esta práctica es frecuente dentro de la población con esquizofrenia, ya sea porque el mismo paciente decide suspenderlos, olvida su administración, por falta de posibilidades económicas o por indicación médica (Kaskie, et al. 2017).

### **2.13 Melatonina en Esquizofrenia como Agente Terapéutico**

La melatonina es catalogada como medicamento huérfano por la FDA, es decir, desarrollado específicamente para tratar una afección médica poco común (Sharma, et al. 2010), en este caso, alteraciones en el ciclo sueño/vigilia e insomnio secundario asociado con diversas alteraciones del ciclo sueño/vigilia (Wishart, et al. 2017-2018).

La melatonina exógena tiene como función principal sincronizar los ritmos biológicos en respuesta al estímulo luz/oscuridad, al igual que la melatonina endógena. Se distinguen principalmente dos efectos, el cronobiótico, cuyo objetivo terapéutico es inducir un avance en la fase de sueño, se requiere una dosis baja menor o igual a 1 mg, forma farmacéutica tipo liberación inmediata administrada lejos de la hora de acostarse (6-2 horas). Y efecto soporífero,

su objetivo terapéutico es ayudar a iniciar el sueño, con la administración de una dosis alta de 2-5mg con forma farmacéutica tipo liberación inmediata y/o liberación prolongada cerca de la hora de acostarse (15-30 min) (Geoffroy, et al. 2019). Su administración oral se recomienda después de consumir alimentos, ya que ralentiza la absorción y reduce la concentración máxima de melatonina. Su absorción y biodisponibilidad varía ampliamente (Wishart, et al. 2017-2018).

### **2.13.1 Seguridad**

Las reacciones adversas más comunes que presenta la melatonina incluyen dolor de cabeza, somnolencia diurna y mareos, pero la frecuencia de estos malestares es la misma que con placebo. Otros efectos secundarios incluyen síntomas depresivos transitorios, temblor leve, ansiedad leve, calambres abdominales, irritabilidad, disminución del estado de alerta, confusión, náuseas, vómitos e hipotensión. No es carcinogénico (Wishart, et al. 2017-2018), no causa deficiencias neuroconductuales (Suresh, et al. 2007) y no hay informes que indiquen que produzca efectos nocivos importantes cuando se administra en el contexto clínico (Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013).

De acuerdo con la evidencia, es probable que su uso sea seguro en forma oral y parenteral hasta por dos (Wishart, et al. 2017-2018) o tres meses cuando se usa apropiadamente en adultos (Quera-Salva y Claustrat, 2018), pero de acuerdo con otros informes, su administración se puede extender hasta por 9 meses de forma segura (Buscemi, et al. 2006; Wishart, et al. 2017-2018) o incluso por 25 meses (Boeve, et al. 2003).

Los resultados poco contundentes en relación con el periodo de administración de este fármaco se explican por su bajo uso en relación a otros tratamientos para regular el sueño y el ritmo circadiano, por la falta de información del equipo de salud y la población en general sobre el uso de este principio activo, aunado a la diferencia de regulación en el mercado mundial; en Estados Unidos se vende como suplemento dietético, en Australia como fármaco que requiere prescripción médica y en Europa de ambas formas. Al ser comercializado como suplemento alimenticio en ciertas áreas geográficas, la regulación es laxa en contraste con los países donde se vende como fármaco bajo prescripción y, por tanto, las pruebas de seguridad y los informes de reacciones adversas son bajos (Garjón, 2014).

### **2.13.2 Aplicación**

Los efectos sedante y cronobiológico de la melatonina hacen que sea un tratamiento idóneo para las alteraciones del sueño en pacientes con esquizofrenia, dadas las alteraciones en los ritmos circadianos de melatonina endógena (avance de fase y baja producción) que caracteriza a esta población (Cauter et al. 1991; Kaskie, et al. 2017; Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013), pero su administración no se recomienda para la retirada de benzodiazepinas (Geoffroy, et al. 2019).

La melatonina exógena es capaz de retrasar o adelantar la fase del marcapasos circadiano y otras variables dependientes de la melatonina endógena, como inducir somnolencia y reducir la temperatura corporal para inducir el sueño. Por eso, este tratamiento es exitoso para normalizar la sincronización del ritmo circadiano en el síndrome de fase de sueño avanzado o retrasado al estabilizar el ciclo a un periodo de 24 horas, y así, alinearlos con las fases del ciclo día/noche. Sin embargo, la dosis, formulación y forma farmacéutica óptimas para su administración a largo plazo no es clara (Wulff, et al. 2006).

Se considera que mejora la calidad y duración del sueño, reduciendo principalmente el número de despertares nocturnos, mejora algunos síntomas como estado de ánimo depresivo, fatiga e irritabilidad, lo que mejora el funcionamiento diurno, reduce la incidencia y recaída de algunas enfermedades mentales y el deterioro neuronal, al tener efectos protectores sobre los sistemas dopaminérgicos (Kaskie, et al. 2017; Monti, et al. 2012; Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013).

Demuestra ser útil en pacientes con un trastorno psiquiátrico estabilizado o en remisión al prevenir recaídas en caso de quejas asociadas a insomnio, mala calidad del sueño o síndrome de la fase de sueño retrasada, en la esquizofrenia, durante las fases agudas al presentarse interrupciones del sueño y podría ser útil para corregir el pico difuso de la melatonina endógena (Suresh, et al. 2007).

La melatonina tiene una vida media muy corta (35-50 minutos) (Wishart, et al. 2017-2018) y el nivel fisiológico durante la noche se mantiene mediante secreción continua, por lo que, los efectos de la melatonina tipo liberación inmediata no son duraderos, en cambio, la forma

farmacéutica de liberación prolongada asemeja al perfil endógeno durante 8-10 horas después de la administración oral (Baandrup, et al. 2011).

Se ha evidenciado que los medicamentos de melatonina liberación prolongada de 2 mg, generan un aumento gradual de la concentración sanguínea, un pico alcanzado en aproximadamente tres horas después de su administración, una fase de meseta que dura alrededor de 3 a 4 horas a concentración máxima de aproximadamente 1000 pg/mL y un retorno a la concentración basal dentro de las 10 horas posteriores a la administración (Quera-Salva y Claustrat, 2018), en otras palabras, imita la secreción endógena de esta hormona, lo que repercute beneficiosamente en la calidad del sueño de los usuarios y por tanto, en su salud.

Sin embargo, hay discrepancia en la efectividad de este fármaco, por ejemplo, Buscemi, et al. (2006), reportan en su metaanálisis que la eficacia de la melatonina no es considerablemente mejor que la del placebo, hecho atribuible a la heterogeneidad entre los estudios analizados, como la dosis de melatonina, tiempo de administración, tiempo de liberación del fármaco, y limitantes de las investigaciones, como la corta duración de los ensayos clínicos, sesgos por la falta de ocultación de la asignación, la no mención de la fuente de financiación, entre otras cosas, lo que arroja dudas sobre la calidad de los estudios analizados.

## Capítulo III. Metodología

En este capítulo se describe cómo se realizará la selección de los estudios para la elaboración de la investigación cuantitativa, prospectiva y longitudinal (metaanálisis), los criterios de inclusión y de exclusión; en el apartado herramientas y/o técnicas se describe qué es, cómo se realizará y con qué finalidad se hará el metaanálisis, la extracción de datos, la implementación de escala Newcastle-Ottawa (NOS) y lista Delphi, la estimación de intervalos de confianza, la aplicación de la diferencia de medias estandarizada, el diagrama de flujo PRISMA 2020, la prueba de homogeneidad, la ponderación de los estudios, la aplicación de los modelos de efectos fijos y de efectos aleatorios, los perfiles nocturnos de melatonina, los hipnogramas, los diagramas de bosque; y se finalizará con el procedimiento, plasmado en pasos y en un diagrama de flujo (figura 6), de cómo se elaborará la investigación, con las fórmulas pertinentes y los programas a utilizar.

### 3.1 Selección de Estudios

Se buscarán estudios observacionales y ensayos clínicos con los siguientes términos: (“schizophrenia” AND (“melatonin treatment” OR “melatonin”) AND (circadian rhythm OR “insomnia” OR “sleep” OR “REM”) AND (“polysomnography” OR “actigraphy”)), en títulos de artículos, resúmenes y palabras clave, dentro de las bases de datos ClinicalTrials.gov, Scopus y Web of Science. Se consultarán también las referencias de los artículos encontrados para identificar otros estudios potencialmente relevantes; la búsqueda comprenderá el periodo entre 1958 - febrero 2021. Se toma como punto de partida 1958 porque en este año se aisló por primera vez la melatonina a partir de glándula pineal bovina (Lerner, et al. 1958).

#### 3.1.1 Criterios de Inclusión

Se incluirán estudios que tengan por sujetos de estudio a pacientes con esquizofrenia de edad adulta con trastornos del sueño, en donde se midan variables del sueño como su eficiencia, latencia, tiempo total, despertares nocturnos y calidad del sueño, objetivamente a través de polisomnografía o actigrafía y/o subjetivamente, mediante diarios de sueño, índice de calidad del sueño de Pittsburgh (ICSP), cuestionario matutino-vespertino (CMV) y/o cuestionario del funcionamiento del sueño.

Las investigaciones que estudien a la melatonina como biomarcador, deberán cuantificarla, o a su metabolito 6-SM y las que examinen a la melatonina como principio activo, deberán especificar el periodo de tratamiento, forma farmacéutica, dosis y sustancia control a administrar.

### **3.1.2 Criterios de Exclusión**

Para la elaboración del metaanálisis no se incorporarán revisiones sistemáticas, guías de tratamiento, metaanálisis, artículos de opinión, estudios con niños, neonatos, animales, in vitro, no relacionados con el sueño y pacientes con esquizofrenia.

Para la categoría melatonina como tratamiento farmacológico, no se incluirán en la investigación aquellos estudios que utilicen análogos de melatonina, extracto de glándula pineal o fármacos que no sean melatonina exógena y para melatonina como biomarcador, estudios que no cuantifiquen esta hormona o 6-SM.

## **3.2 Instrumentos y Herramientas**

### **3.2.1 Metaanálisis**

El metaanálisis es una herramienta estadística que se utiliza para evaluar sistemáticamente estudios de investigación individuales para integrar hallazgos y derivar conclusiones, se considera como un diseño cuantitativo de estudio epidemiológico formal (Haidich, 2010). Es ampliamente reconocido como parte de la medicina basada en la evidencia y se emplea cada vez más por la comunidad médica, es utilizado por organismos reguladores, reduce los límites de la incertidumbre, y favorece el desarrollo de nuevos fármacos (Cleophas y Zwinderman, 2017).

Se realiza cuando un grupo de estudios es lo suficientemente homogéneo en términos de sujetos involucrados, intervenciones y resultados para proporcionar un resumen significativo. Los resultados de este metaanálisis incluirán una estimación más precisa del efecto de la melatonina (endógena y exógena) sobre el sueño de pacientes con esquizofrenia, en contraste con los estudios individuales existentes. Este método evalúa la solidez de la evidencia presente sobre una enfermedad y su tratamiento, en este caso, el efecto de la melatonina sobre el sueño de pacientes con esquizofrenia (Haidich, 2010).

### **3.2.2 Extracción de Datos**

Se recolectarán los datos de los artículos originales, se incluirá sus características (referencia, tipo de estudio, términos, si incluye intención a tratar y tiempo del estudio), identificación (país, autor institucional/privado, procedencia de los autores y financiamiento), aspectos demográficos de las muestras (procedencia, rango de edad, número, género y características), cualidades de la enfermedad (subtipo de esquizofrenia, criterio de diagnóstico, duración de la enfermedad, tratamiento, tratamiento concomitante y comentarios), técnicas y métodos para medir las variables, tratamiento estadístico empleado y fluidos biológicos que se tomaron para la cuantificación de melatonina o 6-SM.

Las variables del sueño extraídas para el metaanálisis incluirán eficiencia del sueño, latencia del sueño, tiempo total del sueño, número de despertares nocturnos, duración de los despertares nocturnos y calidad subjetiva del sueño (ICSP).

### **3.2.3 Calidad de los Estudios**

La validez de un estudio de investigación considera si los resultados entre los participantes representan hallazgos verdaderos entre individuos similares fuera del estudio, esta incluye dos dominios, validez interna y externa. La validez interna es la medida en que los resultados observados representan objetivamente a la población que se estudia y no se deben a errores metodológicos y la validez externa es cuando los resultados se aplican a pacientes similares en un entorno diferente, es decir, se pueden generalizar (Patino y Ferreira, 2018).

#### **3.2.3.1 Escala de Newcastle-Ottawa (NOS).**

NOS, evalúa la calidad de estudios no aleatorizados (de caso-control y de cohorte), con su diseño, contenido y facilidad de uso para incorporar las evaluaciones de calidad en la interpretación de resultados metaanalíticos y así examinar su claridad y completitud. Con esta escala se califica la selección de los grupos de estudio, la comparabilidad de los grupos y la determinación de la exposición o el resultado de interés para los estudios de caso control o de cohortes, respectivamente (Wells, et al. 2021).

En los estudios de caso control, se compara un grupo de sujetos con el evento en estudio y un grupo control o referente (sin el evento en estudio) y, posteriormente, se estiman en estos grupos

las diferencias en la exposición; consecuentemente, en este tipo de estudios se parte del efecto en busca de la posible causa, por lo que se considera que no cuentan con una relación de causa-efecto correcta y, por esta razón, pueden ser susceptibles a diferentes errores o sesgos en su interpretación. A diferencia de los estudios de cohorte, donde se comparan dos o más grupos de exposición y se estima la posibilidad o riesgo de tener el evento o enfermedad en función de la condición o exposición estudiada, es decir, se parte de la causa al efecto (Lazcano-Ponce, 2000).

NOS consta de 8 ítems, donde se evalúa la selección, la comparabilidad y los resultados de los estudios. Se evalúa con 0/1 estrellas cada ítem y hasta un máximo de 2 para comparabilidad (Wells, et al. 2021); para los fines del presente trabajo, en lugar de estrellas, se calificará con puntos.

### **3.2.3.2 Lista Delphi.**

La lista Delphi es una herramienta para calificar la calidad de los ensayos clínicos aleatorizados, medir qué tan reales, precisos y completos son, y con esto, facilitar la comparación entre ellos. Una definición de calidad en este tipo de investigaciones es “la probabilidad de diseño del estudio para generar resultados sin sesgos”, sin embargo, ésta abarca únicamente la validez interna; una definición más completa, elaborada por algunos epidemiólogos y estadísticos que participaron en la realización de la lista de Delphi es el “conjunto de parámetros en el diseño y realización de un estudio que refleja la validez del resultado, relacionado con la validez externa e interna y el modelo estadístico utilizado” (Verhagen, et al. 1998).

La lista Delphi analiza aspectos de los estudios clínicos aleatorizados como población, asignación de tratamiento, cegamiento, comparación del pronóstico y análisis en 9 ítems que se evalúan binariamente con Si/No (Verhagen, et al. 1998), pero para poder hacer una comparación cuantitativa entre la calidad de los estudios, se evaluarán con 0/1.

### **3.2.4 Intervalos de Confianza**

El intervalo de confianza, medida estadística descriptiva, es un rango de valores para tener una idea clara de lo que ocurre en la población de interés (parámetro de población), en este caso en los pacientes con esquizofrenia, a partir de la muestra estudiada (estadística de muestra), con cierto grado de incertidumbre (error en la muestra). Entre más estrecho sea el rango, más

confiable será la estimación del parámetro de población. La ventaja de esta herramienta es que las conclusiones derivadas a partir de ella resultan más verídicas que aquellas obtenidas a partir del valor P (Hazra, 2017). El intervalo de confianza indica la certeza del investigador en que los resultados son correctos (por ejemplo, 95%) y el riesgo que está dispuesto a asumir que el resto (5%) pueda ser incorrecto por cualquier motivo (Lester, 2014).

Se calcularán los intervalos de confianza a través de la hoja de cálculo elaborada por Herbert (2013) a partir de las medias reportadas en cada estudio, tanto para el grupo control como para el problema, tomando como intervalo de confianza requerido 95%. Ya que los cálculos de Herbert (2013) son para una media poblacional con distribución de t de Student, se comprobarán los resultados con la función de Excel “Intervalo de Confianza T”, la cual devuelve el rango de confianza para una media poblacional con las mismas características (Microsoft, 2021).

### **3.2.5 Diferencia de Medias Estandarizada (DME)**

Las respuestas que se analizarán entre los estudios: cuantificación de melatonina y 6-SM, eficiencia del sueño, latencia del sueño, tiempo total del sueño, número de despertares nocturnos, duración de los despertares nocturnos y calidad subjetiva del sueño (ICSP), todas variables continuas, se compararán utilizando diferencia de medias estandarizada, herramienta que tiene por objetivo medir la magnitud de los efectos en una medida absoluta y así poder realizar una comparación entre estudios (Faraone, 2008).

La DME compara el efecto del tratamiento que se estudia contra la del placebo, en otras palabras, es una estimación puntual del efecto de un tratamiento. El requisito para que la DME sea significativa es que todos los estudios deben tener un intervalo de confianza del 95% (Faraone, 2008).

### **3.2.6 Diagrama de Flujo PRISMA 2020**

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) es un conjunto mínimo de elementos basados en evidencia que se emplean para informar en revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se enfoca principalmente en el efecto de las intervenciones, como es el caso del uso de melatonina exógena, pero también se puede aplicar para el diagnóstico de un

padecimiento, como el efecto de la melatonina endógena en el sueño de pacientes con esquizofrenia (Page, McKenzie, et al. 2021).

El diagrama describe el flujo de información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática o metaanálisis. Traza el número de registros identificados, incluidos y excluidos, las razones de las exclusiones y las fuentes utilizadas para identificar los estudios. Abarca tres fases, la identificación de estudios mediante bases de datos, registros y otras fuentes, cribado e inclusión (Haidich, 2010; Page, McKenzie, et al. 2021).

### **3.2.7 Prueba de Homogeneidad**

Una prueba estadística para la homogeneidad de las medias de estudio es equivalente a evidenciar si los efectos promedio del tratamiento entre los estudios son iguales ( $H_0$ ) o por lo menos un promedio es diferente ( $H_1$ ). Si se rechaza la hipótesis nula, se puede concluir que las medias del estudio surgieron de dos o más poblaciones distintas se procede a intentar identificar covariables que estratifiquen los estudios en poblaciones homogéneas o estimando un modelo de efectos aleatorios. Si no se puede rechazar  $H_0$ , el investigador concluiría que los estudios comparten una media común (Normand, 1999).

### **3.2.8 Ponderación de los Estudios**

La ponderación refleja el valor de la evidencia de cualquier estudio. Generalmente, las investigaciones con menor número de casos contribuyen en menor medida a las estimaciones del efecto general y los estudios con una muestra más grande, en mayor medida. Sin embargo, los estudios bien realizados con un estricto control de la variación de la medición y las fuentes de sesgo contribuyen más a las estimaciones del efecto general que un estudio de idéntico tamaño, pero de menor calidad. Por lo general, los estudios se ponderan calculando el inverso de su varianza (Haidich, 2010).

### **3.2.9 Modelo de Efectos Fijos y Modelo de Efectos Aleatorios**

La heterogeneidad entre estudios representa un conflicto al tratar de generalizar las evidencias y hacer conclusiones. Para tener en cuenta las diferencias en los tamaños de la muestra y las características a nivel de estudio, las investigaciones se estratifican y luego se combinan. Es

decir, en lugar de estimar el efecto real se toma un promedio ponderado de las estimaciones de cada estudio (Normand, 1999).

Los modelos de efectos fijos y de efectos aleatorios son métodos formalizados y de inferencia que se emplean para confirmar o descartar la variabilidad entre estudios. Si no se encuentra una variación significativa, se adopta un enfoque de efectos fijos; de lo contrario, el metaanálisis adopta un enfoque de efectos aleatorios o identifica las características del estudio que estratifica los estudios en subconjuntos con efectos homogéneos (Normand, 1999).

De acuerdo con Haidich (2010), la variabilidad se atribuye a tres fuentes: diversidad clínica (variabilidad de los participantes, intervenciones y resultados estudiados), diversidad metodológica (diferencias en el diseño de estudio, evaluación de resultados y riesgo de sesgo) y heterogeneidad estadística (disparidad en los efectos de la intervención que se evalúan) y es consecuencia de la diversidad clínica y/o metodológica, lo que ocasiona mayores diferencias en los resultados observados de los que serían atribuible a errores aleatorios.

Por otro lado, de acuerdo con Normand (1999), la variabilidad se puede deber a error de muestreo, lo que origina resultados con diversos grados de precisión; características a nivel de estudio (motivo como financiamiento, locación, tratamiento, etc.) y variaciones inter-estudio.

El modelo de efectos fijos asume que cada estudio mide el mismo parámetro subyacente y que no hay variación inter-estudios. Por el contrario, el modelo de efectos aleatorios asume que cada estudio está asociado con un parámetro diferente pero relacionado (Normand, 1999).

### **3.2.10 Perfiles nocturnos de melatonina**

Los perfiles nocturnos de melatonina son gráficos que muestran la concentración de esta hormona, en fluidos biológicos como saliva o sangre, en función del tiempo. Con él se pueden evaluar los ritmos y fases circadianas. Si sólo se dispone de un perfil parcial, por ejemplo, a partir de un muestreo de una parte de la noche, la fase circadiana sólo puede determinarse por el momento del aumento o la disminución de los niveles de la hormona (Benloucif, et al. 2008).

### **3.2.11 Hipnogramas**

Los hipnogramas son representaciones gráficas para evaluar la continuidad del sueño. En ellos se plasma la secuencia de las fases de sueño a lo largo del tiempo en cama; proporciona una descripción cualitativa de la estructura del sueño y medidas cuantitativas como el número y duración de las fases de sueño, así como de los despertares nocturnos, de esta forma, se cuantifica la fragmentación del sueño y se evalúa la calidad del proceso de dormir (Swihart, et al. 2008).

### **3.2.12 Diagramas de Bosque**

El término diagrama de bosque hace referencia al bosque de líneas que se utiliza para representar múltiples estudios individuales trazados contra el mismo eje, que puede representar el intervalo de confianza. Son representaciones gráficas que se utilizan para ilustrar datos individuales y grupales estimados, de un metaanálisis, de múltiples estudios cuantitativos que responden a la misma pregunta de investigación. Se representan típicamente con un eje vertical y un eje horizontal con descripciones estándar debido a la conveniencia de los programas estadísticos; proporciona gráficamente la heterogeneidad del estudio individual y las estimaciones del efecto general (Lester, 2014).

Los estudios de menor rendimiento se sitúan en la parte superior del diagrama y los de mayor rendimiento en la parte inferior, se identifican con el primer apellido del autor principal ubicados en la columna izquierda del diagrama, seguido del número 1 o 2, los cuales reflejan el grupo control y el grupo problema, respectivamente (Lester, 2014; StatsDirect Limited, 2016).

En la columna derecha se visualizan los promedios de la variable reportados en cada estudio, (representado dentro del diagrama como cuadrados) seguido de sus intervalos de confianza entre paréntesis (representado como líneas horizontales que atraviesan a las figuras geométricas (Lester, 2014; StatsDirect Limited, 2016).

El tamaño de cada cuadrado representa la ponderación del estudio correspondiente (ver apéndice F). Los rombos y las líneas verticales punteadas representan los resultados globales de los estudios, calculados mediante el promedio ponderado de los datos de cada grupo en las

investigaciones y su ponderación con base 1; todo esto con un intervalo de confianza requerido del 95% (Lester, 2014; StatsDirect Limited, 2016).

### 3.3 Procedimiento

1. Justificar la investigación.
2. Definir los objetivos.
3. Definir las hipótesis.
4. Realizar una búsqueda exhaustiva de estudios.
5. Determinar los criterios de inclusión.
6. Extraer la información relevante de los artículos en tablas, emplear el software Excel 365 de la paquetería Microsoft Office Professional Plus. Categorizar los artículos en melatonina endógena y melatonina exógena.
7. Calificar la calidad de los estudios.
  - a. Con NOS para los estudios de melatonina endógena.
  - b. Con la lista Delphi para los de melatonina exógena.
8. Determinar los intervalos de confianza para las variables a estudiar de cada artículo, con ayuda de la hoja de cálculo elaborada por Herbert (2013) y comprobarlo con las funciones correspondiente de Excel 365 (Microsoft, 2021):

=INTERVALO.CONFIANZA. T (alfa, desv\_estándar., tamaño)

donde:

alfa = 0.05

desv\_est: desviación estándar

tamaño: tamaño de la muestra

Para determinar límite inferior

=  $\bar{x}$  - intervalo de confianza T

Para determinar límite superior  
=  $\bar{x}$  + intervalo de confianza

9. Calcular la diferencia de medias estandarizada (DME) para cada una de las variables mediante la siguiente fórmula (Faraone, 2008):

$$DME = \frac{(\text{mejora del nuevo tratamiento} - \text{mejora del placebo})}{\text{desviación estándar agrupada}}$$

10. Realizar diagrama de flujo PRISMA 2020 para esquematizar el movimiento de información a través de las fases del metaanálisis (Page, McKenzie, et al. 2021).
11. Realizar la prueba de homogeneidad entre estudios (Normand, 1999).

$$H_0: \theta_1 = \theta_2 = \theta_k$$

Es decir, los efectos promedio del tratamiento de cada estudio son iguales.

$H_1$ : Por lo menos un efecto promedio del tratamiento es diferente.

Donde

k: total de estudios.

$\theta$ : efecto promedio del tratamiento, es decir, DME.

12. Ponderar cada estudio de manera global y considerando los grupos control y problema, al calcular el inverso de su varianza (Haidich, 2010).
13. Demostrar si hay o no variaciones entre estudios, a través del modelo de efectos fijos (Normand, 1999).

$$Y_i \sim N(\theta, S_i^2)$$

donde

$Y_i$ : cada resultado de estudio.

$\theta$ : efecto promedio del tratamiento, es decir, DME.

$S_i^2 = \text{var}(Y_i)$ : varianza de los resultados de los estudios.

$N(\theta, S_i^2)$ : distribución normal del efecto promedio del tratamiento y  $\text{var}(Y_i)$ .

14. De aquellas variables que no se ajustan al modelo de efectos fijos, determinar su valor para el modelo de efectos aleatorios (Normand, 1999).

$$N(\theta_i, s_i^2)$$

Donde

$N(\theta_i, s_i^2)$ : distribución normal del efecto promedio de la variable independiente del estudio y de la varianza de cada resultado de estudio.

15. Graficar las variables de los estudios que se ajustan al modelo de efectos fijos o bien, al de efectos aleatorios.

16. Graficar los perfiles nocturnos de melatonina endógena en personas sanas y pacientes con esquizofrenia.

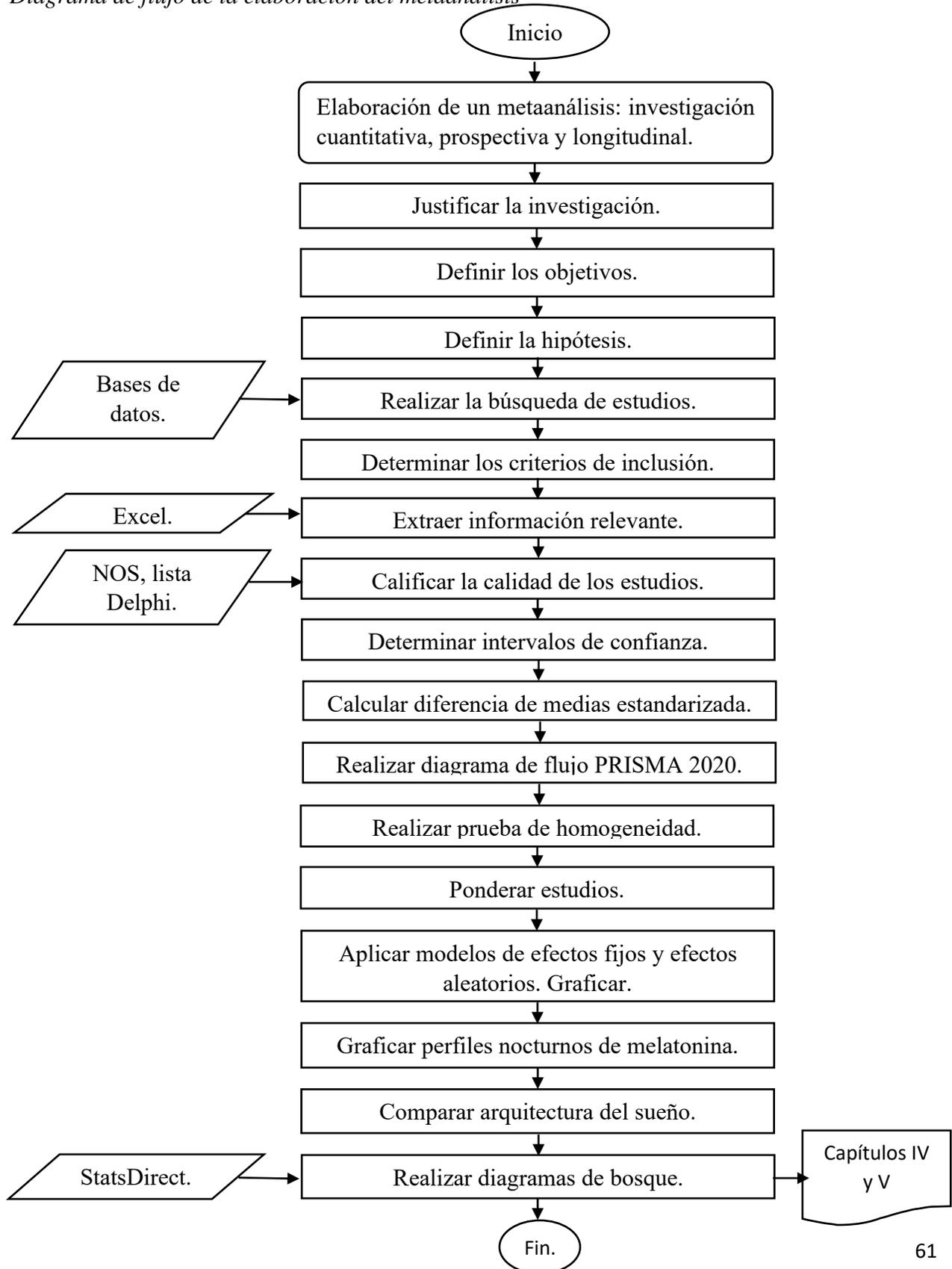
17. Comparar la arquitectura del sueño de sujetos sanos y con esquizofrenia mediante hipnogramas de la literatura.

18. Graficar los resultados de cada variable mediante diagramas de bosque, con el software StatsDirect versión 3 (Lester, 2014, StatsDirect Limited, 2016).

- a. Calcular los datos globales para cada grupo, a partir del promedio ponderado (en Excel, con la función de suma ponderada) entre los promedios reportados en cada estudio y sus ponderaciones con base 1.
- b. Organizar los estudios de manera creciente de arriba abajo con base en la DME.

**Figura 6**

*Diagrama de flujo de la elaboración del metaanálisis*



## Capítulo IV. Resultados y Discusión

Tras la búsqueda de los términos: (“schizophrenia” AND (“melatonin treatment” OR “melatonin”) AND (circadian rhythm OR “insomnia” OR “sleep” OR “REM”) AND (“polysomnography” OR “actigraphy”)), a través de las bases de datos ClinicalTrials.gov, Scopus y Web of Science (primer búsqueda), se identifican 0, 16 y 17 reportes, respectivamente. De estos 33 resultados, se descartan 14, 5 por ser duplicados y 9 con base en el título, por no cumplir con los criterios de inclusión. Se seleccionan 19 para su examinación.

Dado al número reducido de reportes obtenidos en la primer búsqueda (n=33), pese al descarte previo, se procede a extraer las referencias de cada uno, lo que da lugar a 1939 reportes (ver sección derecha de la figura 7).

Para ampliar el rango de resultados, se reducen los términos de búsqueda a (“schizophrenia” AND “melatonin” AND “sleep”) en una segunda búsqueda, a través de las mismas bases de datos, se localizan 8, 153 y 90 reportes en ClinicalTrials.gov, Scopus y Web of Science, respectivamente; se descartan 192 resultados, 68 por ser duplicados y 124 con base en el título, por no cumplir con los criterios de inclusión. Se seleccionan 59 para ser examinados.

En la sección izquierda de la figura 7 se representa de forma gráfica la sumatoria de estas dos búsquedas; se identifican un total de 284 reportes a través de bases de datos, 8 en ClinicalTrials.gov, 169 en Scopus y 107 en Web of Science, se descartan un total de 206 resultados, 73 por ser duplicados y 133 porque el título no cumple con los criterios de inclusión y se seleccionan 80 reportes para su examinación.

De los 1939 reportes identificados de las referencias de los artículos de la primera búsqueda, se descartan 1883, 386 por ser duplicados y 1497 porque el título no cumple con los criterios de inclusión. Se examinan 56, uno se recupera en la base de datos de la UNAM (Suresh, et al. 2007), mismo que se selecciona para examinar su elegibilidad. Cabe señalar que, aunque dicho estudio se identifica a través de la búsqueda de otros métodos (referencias de los primeros

reportes), en la segunda búsqueda a través de bases de datos, se recupera tanto en Scopus como en Web of Science.

De los 12 estudios examinados, los 7 correspondientes a melatonina endógena son estudios no aleatorizados, por lo que se califica su calidad mediante NOS (ver tablas 2 y 13), (Afonso, et al. 2011; Bromundt, et al. 2011; Sahbaz, et al. 2019; Wirz-Justice, et al. 1997; Wulff, et al. 2006; Wulff, et al. 2011) con las pautas correspondientes a estudios caso-control ya que sus características los sitúan en esta categoría y Mann, et al. 2006 como estudio de cohorte.

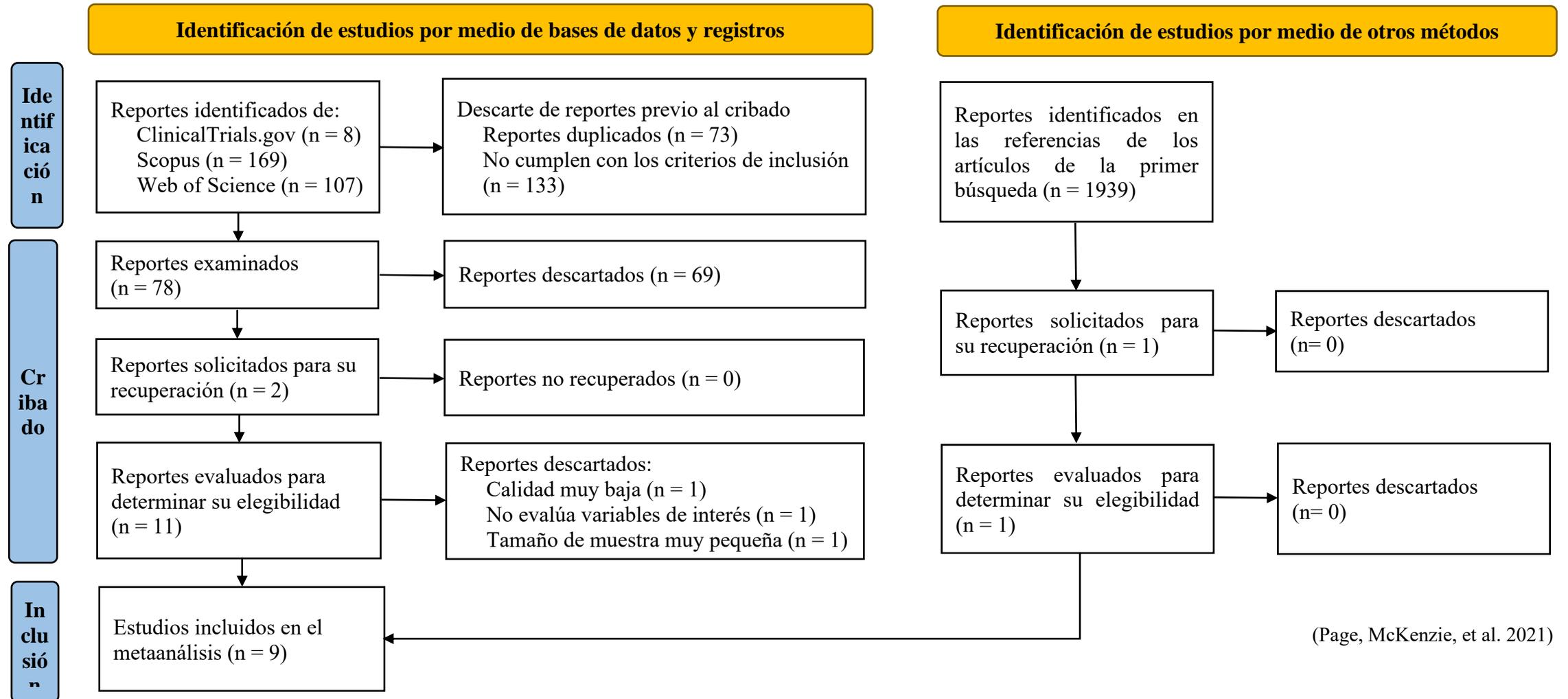
Los 5 estudios respectivos de melatonina exógena (Baandrup, Fasmer, et al. 2016; Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016; Shamir, Laudon, et al. 2000; Shamir, Rotenberg, et al. 2000; Suresh, et al. 2007) se califican con la Lista Delphi, ya que todos son ensayos clínicos aleatorizados (ver tablas 3 y 14). Cada ítem de la lista Delphi se evalúa con ayuda de la descripción proporcionada por Psychotherapy Evidence Database (2021).

Los estudios de Baandrup, Fasmer, et al. 2016, Wirz-Justice, et al. 1997 y Wulff, et al. 2006 no se incluyen en el metaanálisis. Baandrup, Fasmer, et al. 2016 por no evaluar ningún resultado de interés, Wirz-Justice, et al. 1997 porque incluyen sólo a un participante en el grupo problema y Wulff, et al. 2006 por ser calificado con 1 punto con referencia a su calidad.

Se incluyen 9 estudios en el metaanálisis, 5 correspondientes a melatonina endógena (Afonso, et al. 2011; Bromundt, et al. 2011; Mann, et al. 2006; Sahbaz, et al. 2019; Wulff, et al. 2011), los cuales obtienen una calificación de la calidad promedio de  $6.20 \pm 1.30$  de un total de 9 puntos (ver tabla 13); y 4 a melatonina exógena (Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016; Shamir, Laudon, et al. 2000; Shamir, Rotenberg, et al. 2000; Suresh, et al. 2007), con una calidad de  $8.75 \pm 0.5$  de un total de 9 puntos (ver tabla 14).

**Figura 7**

Diagrama de flujo PRISMA 2020



Nota. Se entiende por registro al título, resumen (o ambos) de un informe indexado en una base de datos o sitio web. Los registros del mismo reporte son duplicados.

Para los estudios de melatonina endógena, los posibles sesgos se atribuyen a la selección inadecuada de controles en todas las investigaciones, ya que los grupos control y problema provienen de poblaciones distintas al tratarse de sujetos sanos y pacientes con esquizofrenia, respectivamente (ver tabla 6). En Bromundt, et al. 2011, los grupos control y problema no coinciden en el diseño ni se realiza el mismo método de verificación en las muestras de estudio, lo que repercute en la comparabilidad de casos y controles sobre la base del diseño o análisis. En Wulff, et al. 2011 la tasa de no respuestas es diferente para casos y controles (Wells, et al. 2021).

El estudio de cohorte (Mann, et al. 2006), al no contar con una cohorte de referencia (grupo control), no se puede realizar una comparabilidad adecuada del grupo problema sobre la base del diseño o análisis, lo que se traduce en sesgos y una baja calidad del estudio (ver apéndice A).

En los estudios de melatonina exógena se incluye intención a tratar, lo que disminuye los sesgos atribuidos a no seguir tal cual el protocolo (ver apéndice A) (McCoy, 2017; Psychotherapy Evidence Database, 2021). En Suresh, et al. 2007 no se oculta la asignación del tratamiento, lo que puede producir sesgos sistemáticos en otra asignación aleatoria (Psychotherapy Evidence Database, 2021).

Con base en la asignación de tratamientos, comparabilidad de pronóstico, población, cegamiento y análisis de las investigaciones, se garantiza la comparación entre los grupos control y problema y la generalización de resultados hacia otros pacientes con esquizofrenia, es decir, validez externa. (ver apéndice A).

Por tanto, la calidad de los estudios de melatonina endógena es menor que la correspondiente a los de melatonina exógena.

Combinados, los estudios integrados al metaanálisis incluyen 408 sujetos, 278 con esquizofrenia, 9 con trastorno esquizoafectivo, 3 con trastorno bipolar y 118 sujetos sanos (ver tablas 6 y 7). Cada estudio fue ponderado mediante el inverso de su varianza (ver apéndice F), por lo que influye el tamaño de muestra, control de la variación de las mediciones, fuentes de sesgo y calidad de los estudios (Haidich, 2010).

El metaanálisis se utiliza para responder cuantitativamente a la pregunta central de investigación ¿Qué indican los estudios de melatonina sobre sus efectos en el sueño de pacientes con esquizofrenia?

Las variables estudiadas son cuantificación de melatonina, eficiencia del sueño, latencia del sueño, tiempo total del sueño, número de despertares nocturnos, duración de los despertares nocturnos y calidad subjetiva del sueño (ICSP). Dado al número reducido de estudios incluidos (n=9), el metaanálisis se realiza combinando las dos líneas de investigación (melatonina endógena y exógena), de esta forma las investigaciones que cuantifican melatonina son 4, los que evalúan la eficiencia del sueño 6, latencia del sueño 8, tiempo total del sueño 8, número de despertares nocturnos 4, duración de los despertares nocturnos 2 y calidad subjetiva del sueño (ICSP) 4.

Se seleccionan los datos relevantes de cada reporte como características de los estudios, datos de identificación, aspectos demográficos, cualidades de la enfermedad, técnicas y métodos para medir las variables, tratamiento estadístico y fluidos biológicos tomados para la cuantificación de melatonina o 6-SM con base en el metaanálisis elaborado por Chan, et al. en 2016.

Previo al cribado de información se contemplan 12 reportes para la elaboración del metaanálisis y finalmente se incluyen 9. Se extrae la información relevante de los 12 artículos en las tablas 2-12, incorporando a Wirz-Justice, et al. 1997 y Wulff, et al. 2006 en las tablas 2, 4, 6, 8, 10, 11 y 12 y a Baandrup, Fasmer, et al. 2016 en las tablas 3, 5, 7, 9, 10, 11 y 12, ya que se requiere del análisis de sus datos para descartarlos.

La cuantificación de 6-SM no figura en el metaanálisis como variable, ya que de los estudios que evalúan a este metabolito, en Wulff, et al. 2011 se conocen las medias del grupo control y los subgrupos problema, el intervalo de confianza, pero no la desviación estándar y en Shamir, Laudon, et al. 2000 se administra melatonina exógena, siendo esta la variable independiente.

Tampoco se incluye el cronotipo, evaluado con el cuestionario matutino-vespertino (CMV) (ver apéndice B). Sahbaz, et al. 2019 y Wulff, et al. 2011 evalúan esta variable; aunque en ambos estudios reportan una relación inversa entre los niveles de melatonina y la puntuación CMV en pacientes con esquizofrenia, lo que concuerda con lo establecido por Morera-Fumero y Abreu-

Gonzalez (2013); Wulff, et al. 2011 informan únicamente la frecuencia de cada cronotipo y no las puntuaciones, al tener los datos de sólo una investigación, se imposibilita el análisis.

De las investigaciones incluidas en el metaanálisis, los estudios correspondientes a melatonina endógena (ver tabla 4), tienen lugar en Portugal, Suiza, Alemania, Turquía, e Inglaterra; lo que representa el 80% en países de primer mundo y 20% en países tercer mundo. Los estudios pertinentes a melatonina exógena (ver tabla 5) tienen lugar en Dinamarca, Israel e India, el 75% se realizan en países desarrollados y el 25% en países en vías de desarrollo; en conjunto, el 77.88% toman lugar en países del centro (Nations Online Countries of the World, 2017) y el 22.22% en países de la periferia.

Por parte de las instituciones donde laboran los autores de las investigaciones de melatonina endógena, 5 operan en hospitales o clínicas universitarias, 3 en hospitales, 10 en universidades y 1 en empresa farmacéutica. Pertinentes a melatonina exógena, 2 en centros de investigación, 2 en hospitales o clínicas universitarias, 4 en centros de salud, 7 en universidades y 2 en empresas farmacéuticas.

Con respecto al autor institucional o privado, referente a los estudios de melatonina endógena, en 4 no se menciona y 1 es un centro de salud universitario, y en cuanto a melatonina exógena, en 2 no se mencionan, 1 se lleva a cabo tanto en una entidad universitaria como en un centro de salud y 1 en un hospital universitario; ya que los autores institucionales o privados no se mencionan o son hospitales, centros de salud y entidades universitarias, se asume que no hay conflicto de interés en este ámbito.

Referente al financiamiento de las investigaciones de melatonina endógena, en 1 estudio no se menciona, Bromundt, et al. 2011 lo obtuvieron de una fundación y de Bristol-Myers Squibb, empresa biofarmacéutica que sintetiza e investiga agonistas de melatonina (Bristol-Myers Squibb Company, 2021; Justia Patents, 2021; Vachharajani, et al. 2003). Mann, et al. 2006 por Lilly Deutschland GmbH, como se menciona anteriormente, esta empresa farmacéutica cuenta con una patente del uso de derivados de la hormona nocturna como tratamiento de trastornos del sueño (European Patent Office, 1995). Sahbaz, et al. 2019 por parte de universidades y Wulff, et al. 2011 de una beca, hospitales y universidades.

Por lo que, en lo que concierne al financiamiento, el 60% de los estudios no conllevan conflicto de interés, mientras que el 40%, al estar involucrados empresas farmacéuticas o biofarmacéuticas con interés en los derivados o análogos de la melatonina como tratamiento en los trastornos del sueño, puede haber un conflicto de intereses.

Para melatonina exógena, la investigación de Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016 es financiada por fondos de investigación y una fundación, Shamir, Laudon, et al. 2000 por Neurim Pharmaceuticals, en Shamir, Rotenberg, et al. 2000 no se menciona y Suresh, et al. 2007, Aristo Pharmaceuticals Ltd. proporcionó las muestras del fármaco y del placebo; por lo que, referente al financiamiento, el 75% de los estudios no involucran algún conflicto de interés mientras que el 25% podría ser que sí.

Por tanto, los estudios que posiblemente tengan conflicto de interés son Mann, et al. 2006; Shamir, Laudon, et al. 2000; Shamir, Rotenberg, et al. 2000 y Suresh, et al. 2007, por involucrar empresas farmacéuticas, ya sea porque los autores laboran ahí y/o porque la investigación o parte de ella es financiada por estas. Por tanto, de los 9 artículos incluidos en el metaanálisis, el 44.44% podrían presentar algún conflicto de interés y el 55.56%, no.

En el estudio de Bromundt, et al. (2011), los ciclos individuales de reposo-actividad de los sujetos con esquizofrenia varían ampliamente en los comportamientos de sueño/vigilia, que van desde ritmos regulares hasta ritmos interrumpidos de 24 h con sueño fragmentado. Estas diferencias se reflejan en la amplia distribución de valores de amplitud de los ciclos descanso/actividad, los cuales fluctúan de 0.54 a 0.98. La amplitud media relativa de la muestra de sujetos sanos es de 0.91.

En lugar de grupo control y grupo problema, los autores dividen los resultados en grupo de amplitud relativamente alta (mayor a 0.85), identificado en el presente trabajo como 2a y grupo de amplitud relativamente baja (menor a 0.85), identificado como 2b. Cada grupo integrado por 7 sujetos con esquizofrenia. Cabe señalar que los sujetos sanos caen en el intervalo de amplitud relativamente alta. Los 34 sujetos sanos que se mencionan en dicho estudio no se toman en cuenta para la medición de las variables de interés (Bromundt, et al. 2011).

Shamir, Rotenberg, et al. (2000) administran melatonina (2 mg en una formulación de liberación controlada) /día, durante 3 semanas con un lapso de lavado de 1 semana entre periodos de

tratamiento, por tanto, los autores dividen el estudio en 2 periodos. Del tamaño de muestra total (14 pacientes con esquizofrenia), en el primer periodo se incluye a 8 sujetos en el grupo problema y 6 en el control, y en el segundo, a 6 en el problema y 8 en el control, por lo que, para calcular el intervalo de confianza se calcula el promedio de los grupos, obteniendo  $n=7$  para cada uno.

Referente a la cuantificación de melatonina, en Bromundt et al. 2011 se plasman los datos en un gráfico, por lo que se utilizó la cuadrícula de Power Point 365 de la paquetería Office Professional Plus para estimar su valor aproximado (ver apéndice D). Se toman únicamente los datos del tiempo en la cama. Para Mann, et al. 2006, los valores corresponden a la línea base (Mann2). Y en Wirz-Justice, et al. 1997, los valores se extraen igualmente de una gráfica (ver apéndice D), donde se cuantificó 6-SM durante 48h en lapsos de 4h, estos últimos datos sólo se emplean para la examinación del estudio y su descarte.

**Tabla 2***Características de los estudios de melatonina endógena*

<b>Artículo (Cita)</b>	<b>Referencia (APA 7ª ed.)</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Términos</b>	<b>Tiempo de estudio</b>
Afonso, et al. 2011	Afonso, P., Figueira, M.L. y Paiva, T. (2011). Sleep-promoting action of the endogenous melatonin in schizophrenia compared to healthy controls. <i>International Journal of Psychiatry in Clinical Practice</i> , 15(4), 311–315.	Estudio de caso control	No aleatorizado	7 días
Bromundt, et al. 2011	Bromundt, V., Köster, M., Georgiev-Kill, A., Opwis, K., Wirz-Justicia, A., Stoppe, G. y Cajochen, C. (2011). Sleep–wake cycles and cognitive functioning in schizophrenia, <i>Br J Psychiatry</i> , 198(4), 269–276. <a href="https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.078022">https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.078022</a>	Estudio de caso control	No aleatorizado	3 semanas
Mann, et al. 2006	Mann, K., Rossbach, W., Müller, M.J., Müller-Siecheneder, F., Pott, T., Linde, I., Dittmann, R.W. y Heimke, C. (2006). Nocturnal hormone profiles in patients with schizophrenia treated with olanzapine. <i>Psychoneuroendocrinology</i> , 31(2), 256-264. <a href="https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.08.005">https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.08.005</a> .	Estudio de cohorte	No aleatorizado, de etiqueta abierta	4 semanas
Sahbaz, et al. 2019	Sahbaz, C., Özer, O.F., Kurtulmus, A., Kırpınar, I., Sahin, F. y Guloksuz, S. (2019). Evidence for an association of serum melatonin concentrations with recognition and circadian preferences in patients with schizophrenia. <i>Metabolic Brain Disease</i> , 34(3), 865-874 <a href="https://doi.org/10.1007/s11011-019-00395-3">https://doi.org/10.1007/s11011-019-00395-3</a>	Estudio de caso control	No aleatorizado	1 mes
Wirz-Justice, et al. 1997	Wirz-Justice, A., Cajochen, C. y Nussbaum, P. (1997). A schizophrenic patient with an arrhythmic circadian rest-activity cycle. <i>Psychiatry Res</i> , 73(1-2), 83–90. <a href="https://doi.org/10.1016/s0165-1781(97)00117-0">https://doi.org/10.1016/s0165-1781(97)00117-0</a> .	Estudio de caso control	No aleatorizado, estudio de caso	220 días
Wulff, et al. 2006	Wulff, K., Joyce, E., Middleton, B., Dijk, D.J., Foster, R.G. (2006). The suitability of actigraphy, diary data, and urinary melatonin profiles for quantitative assessment of sleep disturbances in schizophrenia: a case report. <i>Chronobiol International</i> , 23(1-2), 485-495. <a href="https://doi.org/10.1080/07420520500545987">https://doi.org/10.1080/07420520500545987</a>	Estudio de caso	No aleatorizado	6 semanas
Wulff, et al. 2011	Wulff, K., Dijk, D.J., Middleton, B., Foster, R.G. y Joyce, E.M. (2011). Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. <i>British Journal of Psychiatry</i> , 200(4), 308–316. <a href="https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.096321">https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.096321</a>	Estudio de caso control	No aleatorizado	6 semanas

Nota. Etiqueta abierta es cuando el paciente y el investigador saben que tratamiento reciben los sujetos.

**Tabla 3***Características de los estudios de melatonina exógena*

<b>Artículo</b>	<b>Referencia (APA 7ª ed.)</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Términos</b>	<b>Sigue principio intención a tratar</b>	<b>Tiempo de estudio</b>
Baandrup, Fasmer, et al. 2016	Baandrup, L., Fasmer, O.B., Glenthøj, B.Y. y Jennum, P.J. (2016). Circadian rest-activity rhythms during benzodiazepine tapering covered by melatonin versus placebo add-on: data derived from a randomized clinical trial. <i>BMC Psychiatry</i> , 16 (1), 1-8. <a href="https://doi.org/10.1186/s12888-016-1062-8">https://doi.org/10.1186/s12888-016-1062-8</a>	Ensayo clínico	Aleatorizado, doble ciego	Si	24 semanas
Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	Baandrup, L., Glenthøj, B. Y. y Jennum, P.J. (2016). Objective and subjective sleep quality: Melatonin versus placebo add-on treatment in patients with schizophrenia or bipolar disorder withdrawing from long-term benzodiazepine use. <i>Psychiatry Research</i> , 240, 163–169. <a href="https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.031">https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.031</a>	Ensayo clínico	Aleatorizado, un solo centro, doble ciego	Si	24 semanas
Shamir, Laudon, et al. 2000	Shamir, E., Laudon, M., Barak, Y., Anis, Y., Rotenberg, V., Elizur, A. y Zisapel, N. (2000). Melatonin improves sleep quality of patients with chronic schizophrenia. <i>J. Clin. Psychiatry</i> , 61(5), 373–377. <a href="https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0509">https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0509</a>	Ensayo clínico	Aleatorizado, doble ciego, cruzado	Si	7 semanas
Shamir, Rotenberg, et al. 2000	Shamir, E., Rotenberg, V.S., Laudon, M., Zisapel, N. y Elizur, A. (2000). First-night effects of melatonin treatment in patients with chronic schizophrenia. <i>J Clin Psychopharmacology</i> , 20(6), 691–694. <a href="https://doi.org/10.1097/00004714-200012000-00017">https://doi.org/10.1097/00004714-200012000-00017</a>	Ensayo clínico	Aleatorizado, cruzado, doble ciego	Si	3 semanas
Suresh, et al. 2007	Suresh, P.N., Andrade, C., Bhakta, S.G. y Singh, N.M. (2007). Melatonin in schizophrenic outpatients with insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. <i>J Clin Psychiatry</i> , 68(2), 237-241. <a href="https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0208">https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0208</a> .	Ensayo clínico	Aleatorizado, doble ciego	Si	15 días

**Tabla 4***Datos de identificación de los artículos correspondientes a melatonina endógena*

<b>Artículo (Cita)</b>	<b>País</b>	<b>Autor institucional/privado</b>	<b>Procedencia autores</b>	<b>Financiamiento</b>
Afonso, et al. 2011	Portugal. Inmunoensayo de melatonina en Suiza.	No se menciona	Centro Hospitalario Psiquiátrico de Lisboa, Lisboa, Portugal; Departamento de Psiquiatría, Hospital Universitario Santa María, Lisboa, Portugal; y Departamento de Neurología, Hospital Universitario Santa Maria, Lisboa, Portugal	No se menciona
Bromundt, et al. 2011	Suiza	Hospital Psiquiátrico de la Universidad de Basilea, Suiza.	Centro de Cronobiología, Hospital Psiquiátrico; Departamento de Psiquiatría General, Hospital Psiquiátrico; Departamento de Psicología General y Metodología; Universidad de Basilea, Suiza	Fundación Velux, Suiza y Bristol-Myers Squibb, Suiza.
Mann, et al. 2006	Alemania	No se menciona	Departamento de Psiquiatría, Universidad de Mainz, Alemania; Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Alemania; Departamento de Psicología Psicosomática, Hospital Infantil, Universidad de Hamburgo, Alemania	Apoyado por Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Alemania.
Sahbaz, et al. 2019	Turquía	No se menciona	Departamento de Psiquiatría y Departamento de Bioquímica, Universidad Bezmialem Vakif, Istanbul, Turquía; Departamento de Bioingeniería y Genética, Universidad Yeditepe, Istanbul, Turquía; Departamento de Psiquiatría y Neuropsicología, Escuela de Salud Mental y Neurociencias, Centro Médico Universitario Maastricht, Holanda; Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina de la Universidad Yale, USA.	Unidad de Proyectos e Investigaciones Científicas de la Universidad Yeditepe.

<b>Artículo (Cita)</b>	<b>País</b>	<b>Autor institucional/privado</b>	<b>Procedencia autores</b>	<b>Financiamiento</b>
Wirz-Justice, et al. 1997	Suiza	Laboratorio de Cronobiología y Sueño, Clínica Universitaria Psychiam'c, Basilea, Suiza	Laboratorio de Cronobiología y Sueño, Clínica Universitaria Psychiam'c, Wilhelm Klein Strasse 27, CH-4025 Basilea, Suiza	Universidad de Surrey, en el ensayo de melatonina
Wulff, et al. 2006	Inglaterra	Taylor & Francis Group	Departamento de Neurociencia Visual, División de Neurociencia y Medicina Psicológica, Facultad de Medicina, Imperial College London, Charing Cross Hospital, Londres, Reino Unido; Centro de Investigación del Sueño de Surrey y Centro de Cronobiología, Escuela de Biomedicina y Ciencias Moleculares, Universidad de Surrey, Guildford, Reino Unido.	Beca individual Marie Curie de la Comisión Europea y de una subvención del Comité de Investigación del Fideicomiso de Hospitales de Hammersmith y el Wellcome Trust
Wulff, et al. 2011	Londres	No se menciona	Laboratorio de Oftalmología Nuffield, Universidad de Oxford, Hospital John Radcliffe, Oxford; Centro Surrey de Investigación del Sueño y Centro de Cronobiología, Facultad de Salud y Ciencias Médicas, Universidad de Surrey, Guildford; FRS, Laboratorio Nuffield de Oftalmología, Universidad de Oxford, Hospital John Radcliffe, Oxford; FRCPsych, Instituto de Neurología, University College London, Hospital Nacional de Neurología y Neurocirugía, Londres, Reino Unido.	Beca individual Marie Curie de la Comisión Europea y una subvención de Hammersmith, Comité de Investigación de Hospitals Trust; Centro de Investigación Biomédica de Oxford y el Centro de Investigación Biomédica Integral

**Tabla 5***Datos de identificación de los artículos correspondientes a melatonina exógena*

<b>Artículo (Cita)</b>	<b>País</b>	<b>Autor institucional/privada</b>	<b>Procedencia autores</b>	<b>Financiamiento</b>
Baandrup, Fasmer, et al. 2016	Dinamarca	Departamento de investigación Hospital Universitario en la región capital de Dinamarca	de Centro de Investigación de la Esquizofrenia Neuropsiquiátrica (CNSR); Centro de Intervención Clínica e Investigación de la Esquizofrenia Neuropsiquiátrica (CINS); Hospital Universitario de Copenhague, Centro de Salud Mental Glostrup, Servicios de salud mental Región capital de Dinamarca, DK-Glostrup. División de Psiquiatría, Hospital Universitario Haukeland, Bergen, Noruega. Universidad de Bergen, Noruega. Rigshospitalet, Centro danés para Medicina del sueño, Departamento de Neurofisiología Clínica, Universidad de Copenhague, Glostrup, Dinamarca.	Servicios de Salud Mental de la Región Capital de Dinamarca, beca de la Fundación Axel Thomsen Martha Thomsen, Centro de Intervención Clínica e Investigación de la Esquizofrenia Neuropsiquiátrica de la Fundación Lundbeck. Los organismos de financiamiento no intervinieron en el diseño del ensayo, en la recopilación, análisis e interpretación de datos.
Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	Dinamarca	Los exámenes del sueño se realizaron en el Centro Danés de Medicina del Sueño del Hospital Glostrup	Centro de Investigación en Esquizofrenia Neuropsiquiátrica (CNSR), Centro de Investigación en Esquizofrenia Neuropsiquiátrica e Intervención Clínica (CINS), Hospital Universitario Copenhague, Centro de Salud Mental Glostrup, Servicios de Salud Mental, Región Capital de Dinamarca, Glostrup, Dinamarca, Rigshospitalet, Centro Danés de Medicina del Sueño, Departamento de Neurofisiología Clínica, Facultad de Ciencias de la Salud	Fondo de Investigación de Servicios Mentales de salud de la región capital de Dinamarca, Fundación Axel Thomsen y Martha Thomsen, Centro de la Fundación de Investigación Clínica y Esquizofrenia Neuropsiquiátrica Lundbeck. Esta fundación no colaboró en la recopilación, el análisis y la interpretación de los datos.
Shamir, Laudon, et	Israel	Centro de Salud Mental Abarbanel,	Universidad de Tel Aviv, Neurim Pharmaceuticals Ltd., Departamento de Neurobioquímica, Facultad de Ciencias de la Vida, Universidad de Tel Aviv,	Neurim Pharmaceuticals contribuyó con la codificación ciega del medicamento, las

<b>Artículo (Cita)</b>	<b>País</b>	<b>Autor institucional/privada</b>	<b>Procedencia autores</b>	<b>Financiamiento</b>
al. 2000		Facultad de Medicina Sackler.	Tel Aviv Israel	tabletas, los actígrafos y los kits para las evaluaciones de 6-SM
Shamir, Rotenberg, et al. 2000	Israel	No se menciona	Centro de Salud Mental Abarbanel, Universidad Tel-Aviv; Neurim Pharmaceuticals; Departamento de Neurobioquímica, Facultad de Ciencias de la Vida, Universidad Tel-Aviv, Israel	No se menciona
Suresh, et al. 2007	India	No se menciona	Instituto de Salud Mental y Neurociencias, Calcuta; Instituto Nacional de Salud Mental y Neurociencias, Bangalore	Aristo Pharmaceuticals, Ltd., Bombay, India proporcionaron las muestras de melatonina y placebo

**Tabla 6***Aspectos demográficos de las muestras correspondientes a los estudios de melatonina endógena*

Artículo	Procedencia muestra	Rango de edad	Número pacientes	Número controles	Características grupo problema	Características grupo control
Afonso, et al. 2011	Participantes con esquizofrenia: Centro Psiquiátrico de Lisboa; participantes sanos: reclutados de clínicas personal, estudiantes de medicina y sus conocidos.	Pacientes con esquizofrenia: 33.8 ± 8.6 años; pacientes sanos: 34.7±8.3 años	34 (12 mujeres y 22 hombres).	34 (15 mujeres y 19 hombres).	Pacientes ambulatorios con esquizofrenia	Sujetos sanos
Bromundt, et al. 2011	Hospital Psiquiátrico de la Universidad de Basilea, Suiza. 5 fueron pacientes hospitalizados en los departamentos generales de psiquiatría y forense, 3 eran pacientes de clínica de día y 6 eran pacientes ambulatorios sin un horario de trabajo regular.	Grupo esquizofrenia: 28-56 años (edad media 39.9 ± 9.6 años). Grupo control: 64 ± 5.4 años	14 (13 hombres y 1 mujer).	23	Pacientes hospitalizados y ambulatorios con esquizofrenia	Sujetos sanos
Mann, et al. 2006	No se menciona	18-31 años (26.4 ± 6.3 años).	16 (hombres). 10 completaron el estudio, 2 de ellos fueron excluidos del análisis debido a perfiles hormonales incompletos. Los resultados neuroendocrinos se basan, en 8 pacientes con datos completos.	0	Pacientes con esquizofrenia	No procede

Artículo	Procedencia muestra	Rango de edad	Número pacientes	Número controles	Características grupo problema	Características grupo control
Sahbaz, et al. 2019	Unidad de consultas externas del Departamento de Psiquiatría, Universidad Bezmialem Vakıf.	18-65 años	47	40	Pacientes con esquizofrenia	Sujetos sanos
Wirz-Justice, et al. 1997	El personal de enfermería notó una apatía creciente, mutismo y aberraciones en su ciclo de sueño/vigilia, por tanto, el paciente fue referido al laboratorio de cronobiología.	43 años	1 (hombre)	7 para actigrafía y 10 para EEG	Paciente hospitalizado con esquizofrenia crónica	Sujetos sanos de edad similar al paciente
Wulff, et al. 2006	No se menciona	27 años	1 (hombre)	0	Paciente con esquizofrenia	No procede
Wulff, et al. 2011	Pacientes con esquizofrenia: servicios de salud mental en el oeste de Londres; grupo control: de la misma área de influencia a través del centro de trabajo local	Pacientes con esquizofrenia 8.6años; grupo control 9.6años	20	21	Pacientes ambulatorios con esquizofrenia	Sujetos sanos de edad, sexo y situación laboral (desempleados) similares a grupo problema

**Tabla 7***Aspectos demográficos de las muestras correspondientes a los estudios de melatonina exógena*

Artículo	Procedencia muestra	Rango de edad	Número pacientes	Número controles	Características grupo problema	Características grupo control
Baandrup, Fasmer, et al. 2016	No se menciona	18-55 años	20	28	Pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno bipolar afectivo	Pacientes con esquizofrenia
Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	Servicios de salud mental para pacientes ambulatorios.	Grupo melatonina: 49.0 ± 7.9 años; grupo control: 41.2 ± 9.7 años	n total=86. 43 en estudio polisomnográfico y 23 repitieron los exámenes en el seguimiento de 24 semanas. De estos 23, a 10 se les administró melatonina. 55 sujetos completaron el seguimiento del estudio ICSP, de los cuales, a 28 se le administró melatonina	13 en polisomnografía y 27 en ICSP	Pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno bipolar	Pacientes con esquizofrenia

Artículo	Procedencia muestra	Rango de edad	Número pacientes	Número controles	Características grupo problema	Características grupo control
Shamir, Laudon, et al. 2000	No se menciona	24-67 años, media: 42 ± 5 años	19 (12 hombres y 7 mujeres): originalmente, 27, de los cuales, 23 completaron el estudio (4 desertores, de los cuales 1 no toleró el actígrafo). La eficacia de datos de otros 4 pacientes se perdió por problemas técnicos.	19	Pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo	Mismos sujetos que en grupo problema, a ambos se les administró placebo y melatonina exógena.
Shamir, Rotenberg, et al. 2000	No se menciona	25-64 años. Media: 42.3 ± 13.1 años	n total = 14 pacientes (11 hombres y 3 mujeres). 8 habían sido tratados con melatonina durante el primer periodo y 6 durante el segundo periodo.	6 durante el primer periodo y 8 durante el segundo.	Pacientes con esquizofrenia crónica y trastorno esquizoafectivo	Pacientes con esquizofrenia crónica
Suresh, et al. 2007	No se menciona	Grupo melatonina: 38.4 ± 14.4 años; grupo control: 36.0 ± 13.4 años	20 (13 hombres, 7 mujeres)	20 (14 hombres, 6 mujeres)	Pacientes con esquizofrenia estable	Pacientes con esquizofrenia estable

**Tabla 8**

*Cualidades de la enfermedad de los sujetos en las investigaciones de melatonina endógena*

Artículo	Subtipo de esquizofrenia	Criterio diagnóstico esquizofrenia	Duración enfermedad	Tratamiento	Tratamientos concomitantes	Comentarios
Afonso, et al. 2011	22 paranoide, 4 desorganizada, 4 residual y 4 indiferenciada.	MDE-IV	1-32 años. Media 8.50 ± 8.52 años	Antipsicóticos atípicos medicamentos en un régimen estable. Los equivalentes de clorpromazina (antipsicótico típico) se calcularon de acuerdo con la literatura.	No se mencionan	Estabilizados clínicamente durante al menos 1 mes
Bromundt, et al. 2011	No se menciona	No se menciona	14.2 ± 10.9 años	Medicación antipsicótica estable, para la comparación se calcularon los equivalentes de clorpromazina	Medicación antipsicótica estable durante al menos 2 meses antes del estudio. Tres personas estaban tomando medicación adicional (SCH06: lorazepam, esomeprazol, metadona; SCH07: escitalopram, lorazepam, valproato de sodio; SCH08: diazepam, sodio valproato, biperideno, metadona). Todos los participantes estaban tomando medicación antipsicótica estable y para la comparación se calcularon los equivalentes de clorpromazina.	La principal comorbilidad fue uso indebido de sustancias durante la vida antes del estudio; principalmente cannabis (n = 9), opiáceos y cocaína (n = 3).
Mann, et al. 2006	No se menciona	MDE-IV	5.7 ± 3.2 años	Olanzapina dosis flexible de 15 a 20 mg/día en una sola dosis a las 9 pm durante un período de al menos 4 semanas. La dosis media diaria de olanzapina en el momento de la segunda polisomnografía fue de 19 mg.	Libres de medicación durante al menos 10 días. Ninguno había sido tratado previamente con olanzapina. Se permitieron los siguientes fármacos durante el estudio: bisacodilo, ácido acetilsalicílico, hidrato de cloral y temazepam. Sin embargo, los últimos 2 no se permitieron durante los últimos 3 y 5 días, respectivamente, antes las investigaciones polisomnográficas.	Síntomas predominantemente negativos de esquizofrenia en muestra. El estudio pertenece a un gran proyecto sobre pacientes con esquizofrenia.

Artículo	Subtipo de esquizofrenia	Criterio diagnóstico esquizofrenia	Duración enfermedad	Tratamiento	Tratamientos concomitantes	Comentarios
Sahbaz, et al. 2019	No se menciona	Registros médicos y MDE-IV	Grupo esquizofrenia : 18.36 ±9.67 años	No procede	No se mencionan, únicamente que no hubo cambios en la medicación en los 6 meses previos al estudio.	La disminución de las concentraciones séricas de melatonina observadas en la esquizofrenia podría estar asociado con deterioro cognitivo.
Wirz-Justice, et al. 1997	No especificada	CIE 9, CIE 10	15 años	Reducción de haloperidol de 200mg i.m. y 20mg v.o. a 0mg	Haloperidol desde el año de su diagnóstico.	Sintomatología que pasó de la paranoia en los primeros años de la enfermedad a fases más depresivas más adelante. Apatía creciente, mutismo y aberraciones en su ciclo de sueño/vigilia (dormitaba durante todo el día y solo era comunicativo, si acaso, durante la noche).
Wulff, et al. 2006	No se menciona	No se menciona	6 años	No procede	Durante el periodo de grabación, 20 mg de olanzapina en horas subjetivas de acostarse. Además, 1200 mg de valproato de sodio/día, 600 mg a la hora de acostarse y 600 mg a la hora de levantarse.	Las anomalías circadianas (ciclos mayores a 24 h) puede reforzar los patrones de sueño alterados, los problemas de la función cognitiva y compromiso social asociado con esquizofrénicos. A los 27 años, informó que las voces eran menos intrusivas, pero que la pérdida de memoria y los trastornos graves del sueño eran debilitantes.
Wulff, et al. 2011	Paranoide	MDE-IV	2-33 años, media de 10 años	No procede	Estable durante al menos 3 meses antes del inicio del estudio. Se convirtió la dosis de medicación antipsicótica de cada participante en una dosis equivalente de clorpromazina usando clorpromazina 100 mg/día.	La salud física y psicológica general del grupo control se confirmó con un cuestionario de salud adaptado del Cuestionario del Paciente Sano. Los participantes del grupo de esquizofrenia se encontraban en un estado clínicamente estable. Todos informaron alguna forma de actividad social regular durante el periodo de observación de 6 semanas. Se desarrolla criterios para distinguir los patrones de sueño anormales de acuerdo con MDE-IV e CIE-10.

*Nota.* Las siglas MDE-IV corresponden a “Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales cuarta edición” o en inglés, “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition”; CIE-9, a “Clasificación Internacional de enfermedades, novena edición” o en inglés, “International Classification of Diseases, ninth edition” e CIE-10, a “Clasificación Internacional de enfermedades décima edición” o en inglés, “International Classification of Diseases, tenth edition”, i.m. a intramuscular y v.o. a vía oral.

**Tabla 9***Cualidades de la enfermedad de los sujetos en las investigaciones de melatonina exógena*

Artículo	Subtipo de esquizofrenia	de Criterio diagnóstico esquizofrenia	Duración enfermedad	Tratamiento	Sustancia control	Tratamientos concomitantes	Comentarios
Baandrup, Fasmer, et al. 2016	38 paranoide (15 en el grupo de melatonina y 23 en el grupo control); 2 con trastorno esquizoafectivo (ambos en grupo melatonina) y 6 con trastorno bipolar afectivo (3 en melatonina y en placebo).	CIE-10	Grupo melatonina: 23.3 ± 12.7 años; grupo control: 18.9 ± 8.1 años	Melatonina liberación prolongada 2mg/día	Placebo	BZD, antipsicóticos, antidepresivos, tratamiento farmacológico estabilizador del estado de ánimo y anticolinérgico s (n de c/u en artículo)	No todos los sujetos incluidos en el ensayo aceptaron participar en grabaciones de sueño y actigrafía. La administración del tratamiento se hizo con una comida pequeña. El estudio se basa en el protocolo SMART (Baandrup, et al. 2011)
Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	17 paranoide (6 en grupo melatonina y 11 en placebo), 1 no paranoide (grupo placebo), 2 trastorno esquizoafectivo (ambos en grupo melatonina) y 3 trastorno bipolar: 3 (2 en melatonina y 1 en placebo)	CIE-10	Grupo melatonina: 25.2 ± 14.9 años; grupo control: 15.3 ± 7.9 años	Melatonina liberación prolongada 2mg con reducción de BZD: Al menos un fármaco antipsicótico y BZD/día. Posteriormente, reducción de dosis aprox. 10 al 20% cada segunda semana. Se ajustó la tasa de interrupción con base en síntomas de abstinencia individuales. La dosis disminuida de benzodiacepina a las 24 semanas fue asociada con una disminución del sueño en la etapa 2.	Placebo (n=13 en PSG) y (n=27 en ICSP)	Fármacos diferentes a BZD similares a BZD se permitieron en el estudio, pero no se mencionaron.	Se proporcionaron consejos sobre higiene del sueño.

Artículo	Subtipo esquizofrenia	de	Criterio diagnóstico esquizofrenia	Duración enfermedad	Tratamiento	Sustancia control	Tratamientos concomitantes	Comentarios
Shamir, Laudon, et al. 2000	9 paranoide, desorganizada y trastorno esquizoafectivo.	5	MDE-IV	No se menciona	2 mg melatonina liberación controlada/día durante 3 semanas seguido de 1 semana de placebo entre los 2 periodos de tratamiento.	Placebo	Tratamiento Farmacológico (entre 1-3 medicamentos) para su trastorno primario: neurolépticos 19/19; BZD 9/19; antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina 3/19 y otros fármacos 5/19 (no se cambiaron durante el estudio).	La respuesta del tratamiento de melatonina fue analizada separando los 3 subtipos de esquizofrenia. El insomnio se diagnosticó de acuerdo con los criterios MDE-IV
Shamir, Rotenberg, et al. 2000	10 paranoide, desorganizada y trastorno esquizoafectivo	2	MDE-IV	Sólo se especifica que es crónica	Melatonina (2 mg en una formulación de liberación controlada) /día, durante 3 semanas con un período de lavado de 1 semana entre periodos de tratamiento.	Placebo	Agentes neurolépticos típicos para su trastorno; no hubo cambios en los fármacos concomitantes a lo largo del ensayo.	
Suresh, et al. 2007	Paranoide		MDE-IV	Esquizofrénico	Melatonina en dosis flexibles (3-12 mg/noche; N = 20). Dosis modal estable= 3 mg. Se inició con 3mg/noche (1 cápsula) y el incremento (máximo 4 cápsulas=12mg) depende de los beneficios experimentados.	placebo de lactosa (N = 20).	Haloperidol 10-15mg/noche (antipsicótico) al menos durante el mes anterior y durante el estudio.	El estudio define insomnio inicial como la latencia del inicio del sueño de 30 minutos o más, por al menos 2 semanas y que haya causado angustia clínica.

**Tabla 10***Técnicas y métodos para medir las variables en los estudios evaluados*

	<b>Artículo</b>	<b>Polisomnografía</b>	<b>Actigrafía</b>	<b>EEG</b>	<b>Diarios de sueño</b>	<b>ICSP</b>	<b>CMV</b>	<b>Cuestionario funcionamiento del sueño</b>	<b>Temperatura rectal</b>
<b>Melatonina endógena</b>	Afonso, et al. 2011		x		x	x			
	Bromundt, et al. 2011		x			x			
	Mann, et al. 2006	x							
	Sahbaz, et al. 2019					x	x		
	Wirz-Justice, et al. 1997		x	x					x
	Wulff, et al. 2006		x			x			
	Wulff, et al. 2011		x			x	x		
<b>Melatonina exógena</b>	Baandrup, Fasmer, et al. 2016		x						
	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	x	x			x			
	Shamir, Laudon, et al. 2000		x						
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000	x							
	Suresh, et al. 2007							x	
	<b>Frecuencia</b>	3	8	1	3	5	2	1	1

**Tabla 11**

*Tratamiento estadístico empleado en los estudios evaluados*

	Artículo	Estadística descriptiva	Prueba t- Student	Prueba Chi- cuadrado	Prueba Kolmogorov- Smirnov	ANOVA	ANCOVA univariantes	Prueba Mann- Whitney	Prueba post hoc de Tukey	Prueba de Dunnnett	Pruebas no paramétricas
<b>Melatonina endógena</b>	Afonso, et al. 2011		x	x		x		x			
	Bromundt, et al. 2011										
	Mann, et al. 2006	x	x		x			x			
	Sahbaz, et al. 2019										
	Wirz-Justice, et al. 1997			x	x		x	x		x	x
	Wulff, et al. 2006										
<b>Melatonina exógena</b>	Wulff, et al. 2011					x					
	Baandrup, Fasmer, et al. 2016		x	x		x		x			x
	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016		x			x					
	Shamir, Laudon, et al. 2000		x					x			
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000		x			x					
Suresh, et al. 2007	x							x			
<b>Frecuencia</b>		2	7	3	1	6	1	4	2	1	1

	Artículo	Correlación de Spearman	Corrección de Greenhouse-Geisser	Modelo lineal general univariante	Regresión lineal	Regresión lineal múltiple	Regresión no lineal	Regresión logística binaria	Curva	Áreas bajo la curva	Actogramas
<b>Melatonina endógena</b>	Afonso, et al. 2011	x			x	x					
	Bromundt, et al. 2011						x				
	Mann, et al. 2006	x						x			
	Sahbaz, et al. 2019										
	Wirz-Justice, et al. 1997	x					x		x		
	Wulff, et al. 2006										x
	Wulff, et al. 2011			x						x	
<b>Melatonina exógena</b>	Baandrup, Fasmer, et al. 2016										
	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016										
	Shamir, Laudon, et al. 2000			x							
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000										
	Suresh, et al. 2007			x		x					
<b>Frecuencia</b>		3	1	2	1	2	2	1	1	1	1

	<b>Artículo</b>	<b>Análisis de periodogramas</b>	<b>Análisis de cosinor de datos</b>	<b>Best-omega</b>	<b>Medida de amplitud del pico</b>	<b>Algoritmo de puntuación automática</b>	<b>Software</b>
<b>Melatonina endógena</b>	Afonso, et al. 2011						SPSS 18.0
	Bromundt, et al. 2011	x					SAS versión 8
	Mann, et al. 2006						No se menciona
	Sahbaz, et al. 2019						Sueño y Actividad 7.23V
	Wirz-Justice, et al. 1997	x	x				Actiwatch Activity and Sleep Analysis versión 5; El Temps; SAS para Windows, versión 8; SPSS 16 para Windows.
	Wulff, et al. 2006	x		x	x		No se menciona
	Wulff, et al. 2011						SPSS
<b>Melatonina exógena</b>	Baandrup, Fasmer, et al. 2016						No se menciona
	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016						No se menciona
	Shamir, Laudon, et al. 2000						SPSS versión 22; Excel
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000					x	No se menciona
	Suresh, et al. 2007						SPSS versión 22
	<b>Frecuencia</b>	3	1	1	1	1	

**Tabla 12***Fluidos biológicos que se tomaron para la cuantificación de melatonina o 6-SM*

	<b>Artículo</b>	<b>cuantificación melatonina</b>	<b>Cuantificación 6-SM</b>
<b>Melatonina endógena</b>	Afonso, et al. 2011	saliva	
	Bromundt, et al. 2011	saliva	
	Mann, et al. 2006	sangre	
	Sahbaz, et al. 2019	sangre	
	Wirz-Justice, et al. 1997		orina
	Wulff, et al. 2006		orina
	Wulff, et al. 2011		orina
<b>Melatonina exógena</b>	Baandrup, Fasmer, et al. 2016	no se cuantificó	
	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	no se cuantificó	
	Shamir, Laudon, et al. 2000		orina
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000	no se cuantificó	
	Suresh, et al. 2007	no se cuantificó	

**Tabla 13***Condensado de calificaciones de la calidad de los estudios correspondientes a melatonina endógena*

<b>Artículo</b>	<b>Calificación</b>
Afonso, et al. 2011	8
Bromundt, et al. 2011	5
Mann, et al. 2006	5
Sahbaz, et al. 2019	7
Wirz-Justice, et al. 1997	8
Wulff, et al. 2006	1
Wulff, et al. 2011	7
<b>Promedio</b>	5.86
<b>Desviación estándar</b>	2.48
<b>Promedio</b> excluyendo Wulff, et al. 2006 y Wirz-Justice, et al. 1997	6.40
<b>Desviación estándar</b> excluyendo Wulff, et al. 2006 y Wirz-Justice, et al. 1997	1.34

*Nota.* Las calificaciones se calcularon con base en NOS, la lista con cada ítem y su calificación respectiva se encuentra en el Apéndice A.

**Tabla 14**

*Condensado de calificaciones de la calidad de los estudios correspondientes a melatonina exógena*

<b>Artículo</b>	<b>Calificación</b>
Baandrup, Fasmer, et al. 2016	6
Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	9
Shamir, Laudon, et al. 2000	9
Shamir, Rotenberg, et al. 2000	9
Suresh, et al. 2007	8
<b>Promedio</b>	8.20
<b>Desviación estándar</b>	1.30
<b>Promedio</b> excluyendo Baandrup, Fasmer, et al. 2016	8.75
<b>Desviación estándar</b> excluyendo Baandrup, Fasmer, et al. 2016	0.50

*Nota.* Las calificaciones se calcularon con base en la lista Delphi, las listas con cada ítem y su calificación respectiva se encuentran en el Apéndice A.

Para la prueba de homogeneidad se compara la diferencia de medidas estandarizada por variable de cada estudio, ya que esta herramienta estadística contempla los datos cuantitativos correspondientes a la mejora del tratamiento, la mejora del placebo y la desviación estándar ponderada (ver apéndice C). Como se observa en la tabla 15, en todas las variables de interés se cumple la hipótesis alterna ( $H_1$ ), es decir, por lo menos una de las medias es diferente para todas las variables de estudio, lo que indica que no hay homogeneidad entre los estudios, ya que los resultados analizados surgen de poblaciones distintas (Normand, 1999), dos por cada estudio en las investigaciones de melatonina endógena (pacientes con esquizofrenia y controles sanos) y 1 en los de melatonina exógena (individuos con esquizofrenia), derivado de los criterios de inclusión y diversidad clínica de cada estudio (ver tablas 7 y 9).

**Tabla 15**

*Prueba de homogeneidad: Hipótesis aceptadas para cada variable estudiada.*

<b>Variable</b>	<b>Hipótesis aceptada</b>
Cuantificación melatonina	H <sub>1</sub>
Eficiencia sueño	H <sub>1</sub>
Latencia sueño	H <sub>1</sub>
Tiempo total sueño	H <sub>1</sub>
Número de despertares nocturnos	H <sub>1</sub>
Duración de los despertares nocturnos	H <sub>1</sub>
Calidad subjetiva del sueño (ICSP)	H <sub>1</sub>

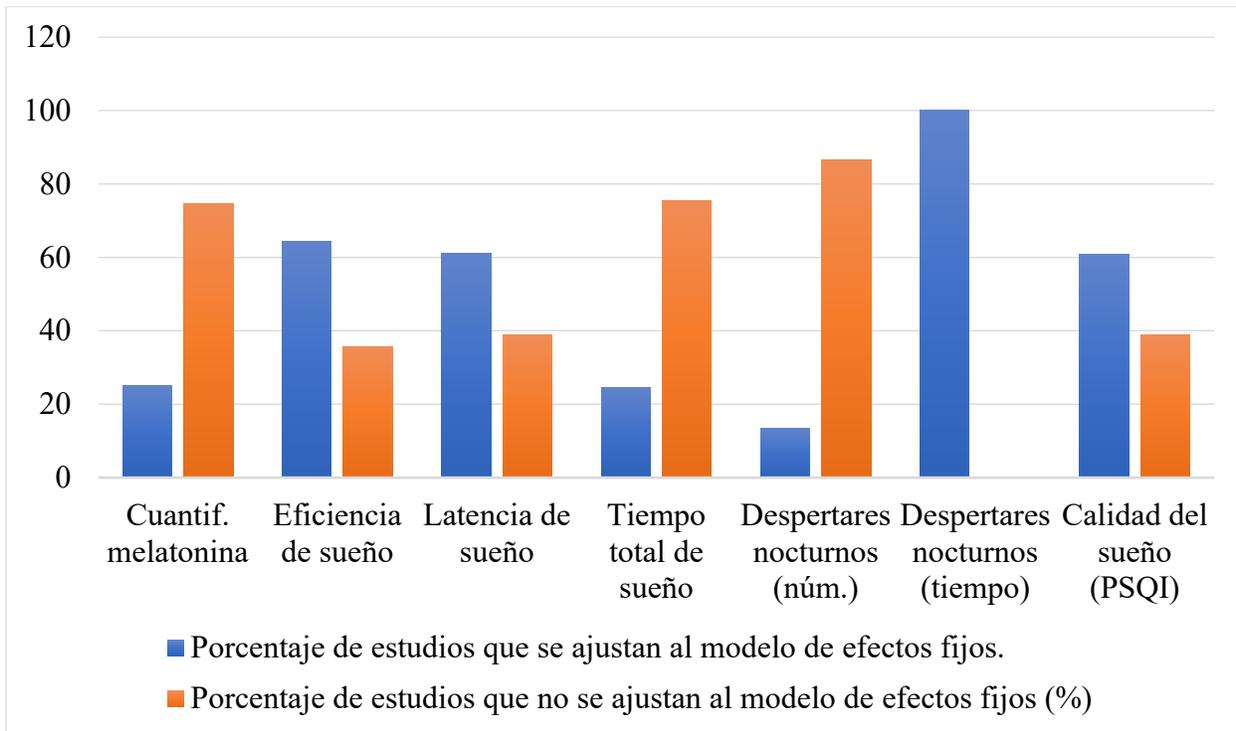
*Nota.* La hipótesis nula (H<sub>0</sub>) establece que los efectos promedio del tratamiento entre los estudios son iguales; y la alterna (H<sub>1</sub>), que por lo menos un promedio es diferente y, por tanto, los estudios no comparten una media en común. La tabla con los datos pertinentes para la elaboración de esta prueba se encuentra en el Apéndice E.

Como se aprecia en la figura 8, el 25.2%, 64.45%, 61.03%, 24.46%, 13.53%, 100% y 60.97% de los estudios que evalúan la cuantificación de melatonina, eficiencia del sueño, latencia del sueño, tiempo total del sueño, número de despertares nocturnos, duración de los despertares nocturnos y calidad subjetiva del sueño (ICSP), respectivamente se ajustan al modelo de efectos fijos, lo que evidencia que dichas investigaciones no tienen una variabilidad inter-estudio significativa.

Por el contrario, en el 74.8%, 35.55%, 38.97%, 75.54%, 86.47%, y 39.03% de los estudios en los que se valoran la cuantificación de melatonina, eficiencia del sueño, latencia del sueño, tiempo total del sueño, número de despertares nocturnos y calidad subjetiva del sueño (ICSP) respectivamente, hay una variabilidad significativa inter-estudio.

**Figura 8**

*Estudios en los que las variables se ajustan y no al modelo de efectos fijos*



*Nota.* Se tomó como valor aproximado la diferencias entre  $Y_i$  y  $N(\theta, s_i^2)$  menores a 0.5. Las tablas con los datos correspondientes se encuentran en los apéndices F y G.

En otros términos, para la cuantificación de melatonina, 2/4 estudios se ajustan al modelo de efectos fijos, para la eficiencia del sueño 4/6, para la latencia del sueño 5/8, para el tiempo total del sueño 3/8, para el número de despertares nocturnos 2/4, para la duración de los despertares nocturnos 2/2 y para la calidad subjetiva del sueño (ICSP) 2/4 (ver apéndice G).

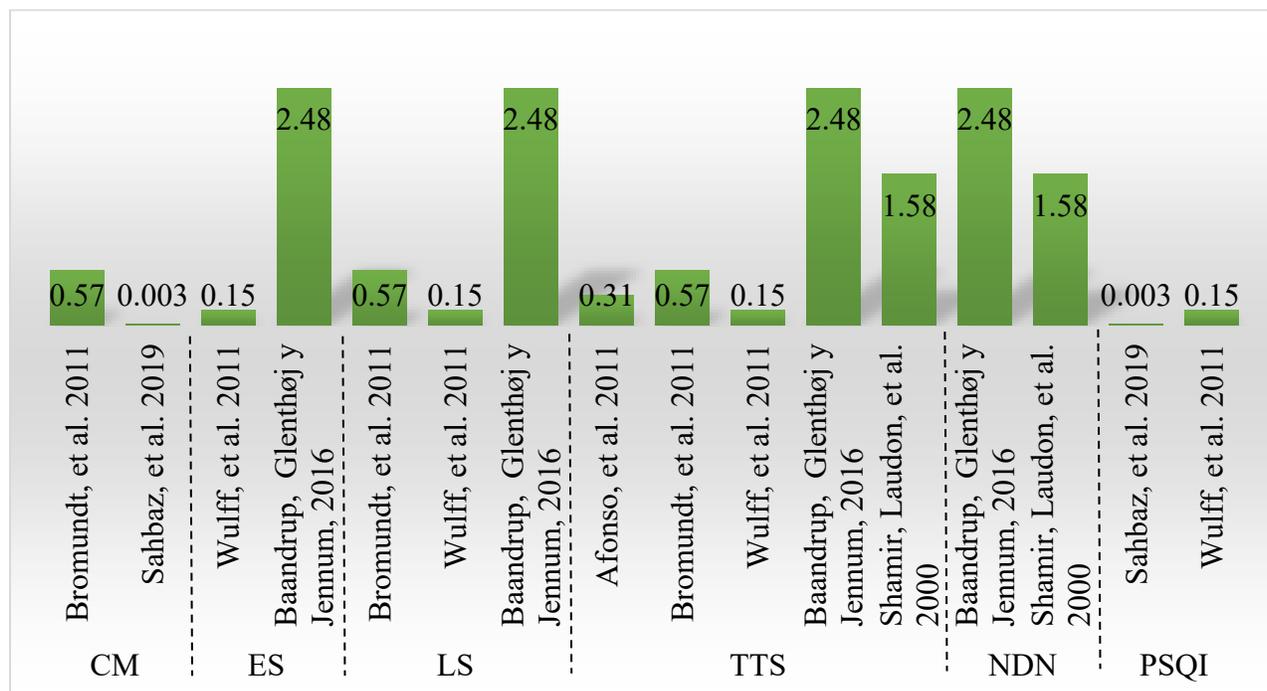
Con base en la ponderación de cada estudio, en el 49.95% de las investigaciones no se evidencia una variabilidad inter-estudio significativa y el 50.05%, sí, por tanto, el metaanálisis adopta tanto el enfoque de efectos fijos como el de efectos aleatorios (Normand, 1999).

Debido a que el número de estudios incluidos en el metaanálisis es pequeño, no se pueden realizar diagrama de caja de los efectos del estudio que indican valores típicos, dispersión y colas (presencia de valores atípicos), por lo que se realiza análisis descriptivo para definir las fuentes de variabilidad entre los estudios (Normand, 1999).

Como se percibe en la figura 9, hay estudios con mayor y con menor variabilidad, aunque en todos los casos es significativa. Independientemente de las respuestas estudiadas en cada investigación, la variabilidad aumenta en el siguiente orden 1) Sahbaz, et al. 2019; 2) Wulff, et al. 2011; 3) Afonso, et al. 2011; 4) Bromundt, et al 2011; 5) Shamir, Laudon, et al. 2000; y 6) Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016.

**Figura 9**

*Valores correspondientes al modelo de efectos aleatorios*



*Nota.* Las siglas CM corresponden a cuantificación de melatonina, ES a eficiencia del sueño, LS a latencia del sueño, TTS a tiempo total del sueño, NDN a número de despertares nocturnos e ICSP al índice de calidad de sueño de Pittsburgh. Los datos pertinentes se encuentran en los apéndices C y G.

#### 4.1 Limitaciones del Estudio

La escasez de artículos sobre el efecto de la melatonina en el sueño de los pacientes con esquizofrenia en comparación a sujetos sanos, tamaño de muestra pequeño (promedio de participantes:  $39.58 \pm 27.20$ , rango 1-87) y la variabilidad entre los estudios representan

limitantes para concluir si los estudios existentes indican que el déficit de melatonina endógena en pacientes con esquizofrenia repercute negativamente en los parámetros de sueño y la melatonina como tratamiento farmacológico es efectivo.

La diferencia entre los criterios de inclusión entre estudios pueden ocasionar una heterogeneidad significativa en los parámetros de sueño como latencia, eficiencia, tiempo total, despertares nocturnos (Chan, et al. 2016; Chouinard, et al. 2004) y calidad del sueño; destacan la duración de la enfermedad, estado de la enfermedad (agudo, crónico, etc.), estado de la medicación (número, tipo y dosis de antipsicótico), duración de la retirada de antipsicóticos, tratamiento concomitante, criterio de diagnóstico de esquizofrenia, ya que el 58.33% de los 12 estudios evaluados ocuparon MDE-IV, el 16.66% CIE-10, 8.33% CIE-9 y CIE-10 y en el 16.66% no se menciona. 2 estudios incluyen a pacientes con trastorno bipolar y 4 a pacientes con trastornos esquizoafectivo además de esquizofrénicos, lo que representa una limitante al no tratarse de las mismas enfermedades mentales, además, el subtipo de esquizofrenia, en el 58.33% en los estudios se especifica y en el 41.67% no.

A pesar de negarlo, el conflicto de interés podría radicar en los autores que proceden de empresas farmacéuticas, ya que 2 autores del estudio Mann, et al. 2006 laboran en Lilly Deutschland GmbH, empresa que tiene una patente para el uso de derivados de melatonina en trastornos del sueño (European Patent Office, 1995), y tanto en el estudio de Shamir, Laudon, et al. 2000 como en Shamir, Rotenberg, et al. 2000, un autor labora en Neurim Pharmaceuticals, empresa que desarrolla y comercializa melatonina tipo liberación prolongada conocida con el nombre comercial de Circadin® (Neurim Pharmaceuticals, Inc., s.f.).

En cuanto a la metodología, destacan diferencias de muestreo para cuantificar melatonina o su metabolito 6-SM, ya que la muestra se obtiene a partir de diferentes fluidos biológicos, la melatonina se cuantifica a partir de muestras de saliva o sangre y el 6-SM a partir de orina; esta heterogeneidad es debida a la falta de un consenso sobre cuándo y cómo se deben utilizar los métodos de muestreo, (Sahbaz, et al. 2019) lo que puede repercutir en los resultados del perfil de la melatonina endógena (Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013) o su metabolito; la heterogeneidad de la línea base, ya que el 41.66% de los estudios incluyeron sujetos sanos como grupo control, el 33.33% pacientes con esquizofrenia y en el 25% no hay grupo control; el tiempo de administración de melatonina exógena, forma farmacéutica, variando así el tiempo de

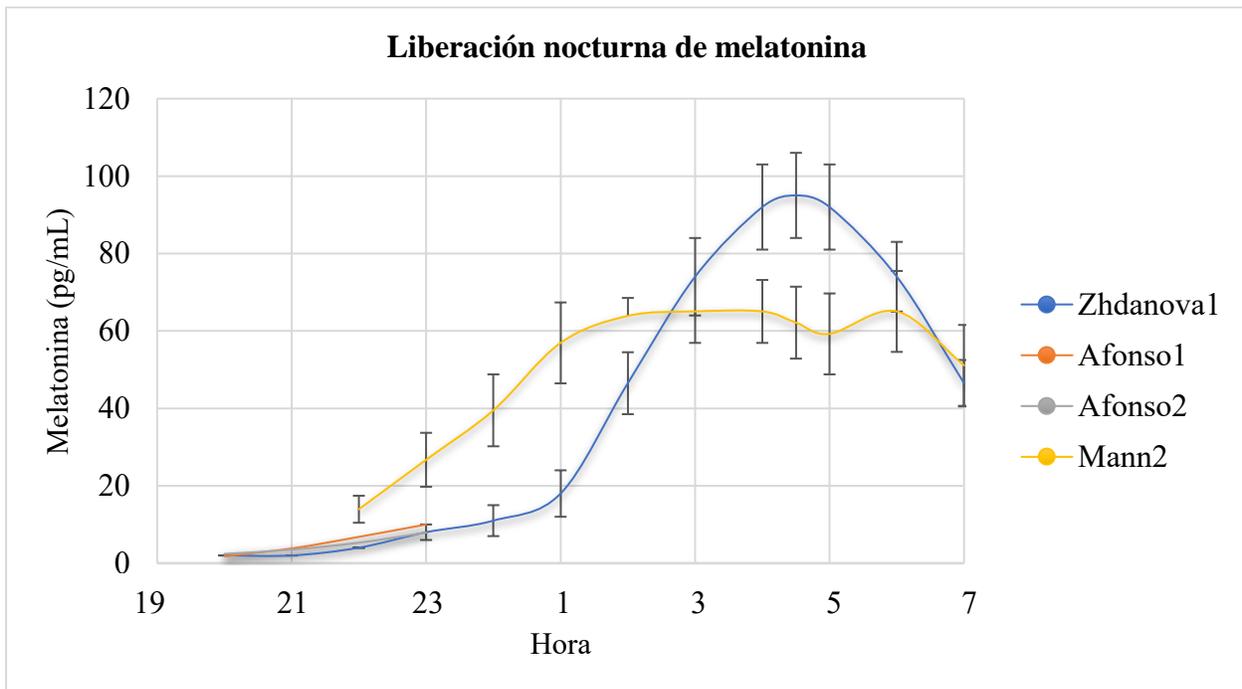
liberación del fármaco, tratamiento estadístico que se le da a los datos, instrumento para medir las variables de sueño y el tiempo de estudio forman parte de las limitantes del presente estudio.

#### 4.2 Cuantificación de Melatonina

En la figura 10 se aprecian los perfiles nocturnos de melatonina endógena reportados por Afonso, et al. 2011 en controles sanos (Afonso1) y en esquizofrénicos (Afonso2); por Mann, et al. 2006 en sujetos con esquizofrenia (Mann2) y se añade los datos reportados por Zhdanova, et al. 1998 en sujetos sanos (Zhdanova1) para su comparación. Los datos proporcionados por Bromundt, et al. 2011 no se incluyen en el diagrama ya que no especifican el horario en el que se realizan los ensayos de melatonina y en Sahbaz, et al. 2019 se reportan únicamente valores globales para el grupo control y grupo problema, por lo que tampoco se añade.

**Figura 10**

*Perfiles nocturnos de melatonina endógena en personas sanas y pacientes con esquizofrenia.*



*Nota.* En la parte derecha del gráfico se visualiza el autor principal de la referencia en donde se extrajeron los datos de cada curva, seguido del número 1 o 2, correspondientes a sujetos sanos y con esquizofrenia, respectivamente.

En Afonso, et al. 2011 sólo se cuantifica melatonina durante las primeras 3 horas del tiempo en cama, posicionando dichos datos en la base de inicio del pico de liberación de la hormona nocturna tanto para sujetos sanos (línea anaranjada) como para esquizofrénicos (línea gris), lo que impide visualizar el pico y, por ende, un análisis de ambas muestras (ver figura 10).

En la figura 10, la curva azul corresponde al pico nocturno de melatonina de sujetos sanos de  $29.2 \pm 6.5$  años (Zhdanova, et al. 1998) y la amarilla a sujetos con esquizofrenia de  $26.4 \pm 6.3$  años (Mann, et al. 2006). Se comparan ambas muestras por la semejanza entre edades y se aprecia claramente la carencia de agudeza en el pico de pacientes con esquizofrenia, tal y como se reporta en Suresh, et al. (2007), lo que se traduce en un déficit de la secreción nocturna de esta hormona en la glándula pineal, reportado en múltiples ocasiones (Baandrup et al. 2011; Bromundt, et al. 2011; Sahbaz, et al. 2019; Stummer, et al. 2018), lo que repercute en un sueño fragmentado, como se observa en la figura 12, poco reparador, con trastornos del sueño y anomalías en su arquitectura.

El pico difuso de melatonina puede ser ocasionado por anomalías bioquímicas como niveles altos de dopamina, norepinefrina y déficit de serotonina, GABA y ácido glutámico, al ser la esquizofrenia un estado hiperdopaminérgico (Gaur, et al. 2008; Lieberman y Koreen, 1993), así como por la calcificación de la glándula pineal que ocurre en esta enfermedad mental grave (Tan, et al. 2018). En contraste, la curva correspondiente a sujetos sanos (Zhdanova, et al. 1998), posee un pico bien definido, lo que se traduce en un sueño reparador.

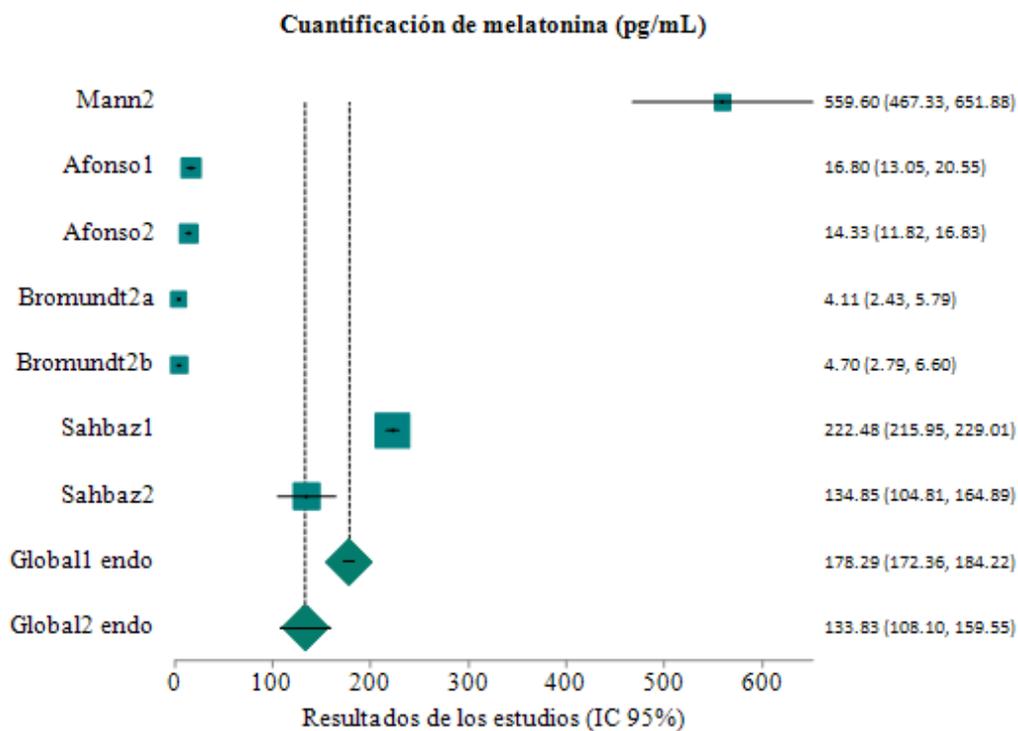
Los estudios que cuantifican la hormona nocturna incluidos en el metaanálisis estudian la melatonina como biomarcador (ninguno administra melatonina exógena). En la figura 11 se aprecia que los datos globales de la cuantificación de melatonina en pacientes con esquizofrenia (Global2 endo) es menor en comparación a sujetos sanos (Global1 endo), lo que concuerda con el déficit de melatonina en la esquizofrenia descrito por múltiples autores (Baandrup et al. 2011; Bromundt, et al. 2011; Sahbaz, et al. 2019; Stummer, et al. 2018).

Las concentraciones de melatonina reportados por Afonso, et al. 2011 y Bromundt, et al. 2011 son muy bajas, ya que en ambos estudios se cuantifican las primeras horas del tiempo en cama, en Afonso, et al. 2011 3 horas y en Bromundt, et al. 2011, 4 horas, en lugar del tiempo total en cama.

Otro factor que influye es el fluido biológico de donde proviene la muestra, en este caso, saliva. Aunque se utiliza el factor de conversión para que las concentraciones sean comparables a las séricas, ya que la concentración de melatonina en saliva es 3 veces menor que en sangre; en sujetos con niveles bajos de melatonina, como son los sujetos con esquizofrenia, la medición en sangre debe ser el método de elección ya que en saliva puede ser difícil por la necesidad de estimular al paciente durante la recolección de la muestra (Rzepka-Migut y Paprocka, 2020).

**Figura 11**

*Diagrama de bosque correspondiente a la cuantificación de melatonina.*



*Nota.* Las figuras verdes corresponden a los datos de melatonina endógena (abreviado como endo, en el valor global). Los valores de melatonina salival se multiplicaron por el factor de conversión (3) para ser equiparables a los séricos (Nowak, 1987; Rzepka-Migut y Paprocka, 2020). Los datos correspondientes al cálculo de los intervalos de confianza se encuentran en el apéndice C y para la elaboración de los diagramas de bosque, en el apéndice H.

A pesar de los niveles bajos reportados por estas dos investigaciones, en Afonso, et al. 2011 se observa una concentración mayor en controles sanos (Afonso1) en comparación con sujetos

esquizofrénicos (Afonso2) y en Bromundt, et al. 2011, la amplitud del ciclo reposo-actividad en pacientes con esquizofrenia no parece afectar la secreción de melatonina endógena. Sin embargo, para rectificar esta última afirmación, se necesitan perfiles completos de la hormona.

Sahbaz, et al. 2019 es la investigación con más peso, con ponderaciones de 66% y 49% para el grupo control y problema, respectivamente (ver apéndice H) por lo que las medias globales se encuentran próximas a los datos de dicho estudio.

Los grupos control de Afonso, et al. 2011 (Afonso1) y Sahbaz, et al. 2019 (Sahbaz1) tienen un peso mayor en contraste a sus respectivos grupos problema, lo que indica que los resultados obtenidos a partir de los pacientes con esquizofrenia muestran menor dispersión que los correspondientes a sujetos sanos.

El estudio de Mann, et al. 2006 tiene el resultado menos confiable al poseer el intervalos de confianza con mayor amplitud, lo que se atribuye a la baja calidad del estudio (ver tabla 14) y explica la lejanía con el valor global en pacientes con esquizofrenia (Global2 endo), aunado a que tanto su financiamiento como la procedencia de un autor corresponden a la empresa farmacéutica Lilly Deutschland GmbH, lo que conlleva un posible conflicto de interés y por tanto puede que hayan manipulado los resultados.

La variabilidad entre los estudios para la cuantificación de melatonina (ver figura 9) se atribuye a la diversidad clínica causada por las diferencias en el subtipo de esquizofrenia, criterio de diagnóstico de esquizofrenia, duración de la enfermedad, tratamiento antipsicótico y concomitante de los sujetos, uso indebido de sustancias como cannabis, opiáceos y cocaína en Bromundt, et al. 2011 (ver tabla 8). Y a la diversidad metodológica por la diferencia del tiempo del estudio y el fluido biológico donde se obtiene la muestra para la medición de esta variable (ver tabla 12).

### **4.3 Arquitectura del Sueño**

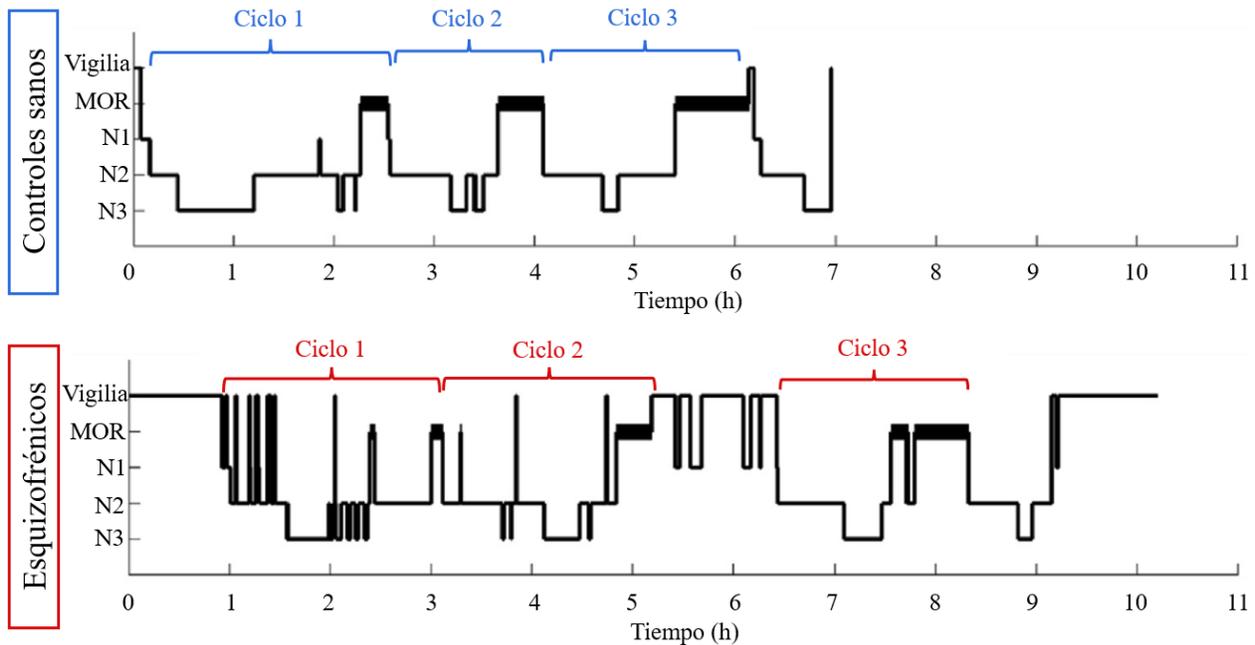
Como se evidencia en la figura 12, en comparación a controles sanos, los sujetos con esquizofrenia muestran anomalías en la arquitectura del sueño como insomnio prolongado, aumento en el número y duración de los despertares nocturnos, latencia del sueño, tiempo en

cama y transiciones de etapa, reducción en el sueño NMOR, N2 y eficiencia del sueño (Sasidharan, et al. 2017).

Aunado a la inestabilidad del sueño a causa del número tan elevado de despertares nocturnos, especialmente en el primer y tercer ciclo de sueño, y etapas inestables y recurrentes de transición tanto en el sueño NMOR, especialmente durante el primer ciclo de sueño como en el sueño MOR, principalmente en el segundo ciclo de sueño (Sasidharan, et al. 2017).

### Figura 12

*Hipnogramas representativo de un sujetos sano y un esquizofrénico*



(Sasidharan, et al. 2017)

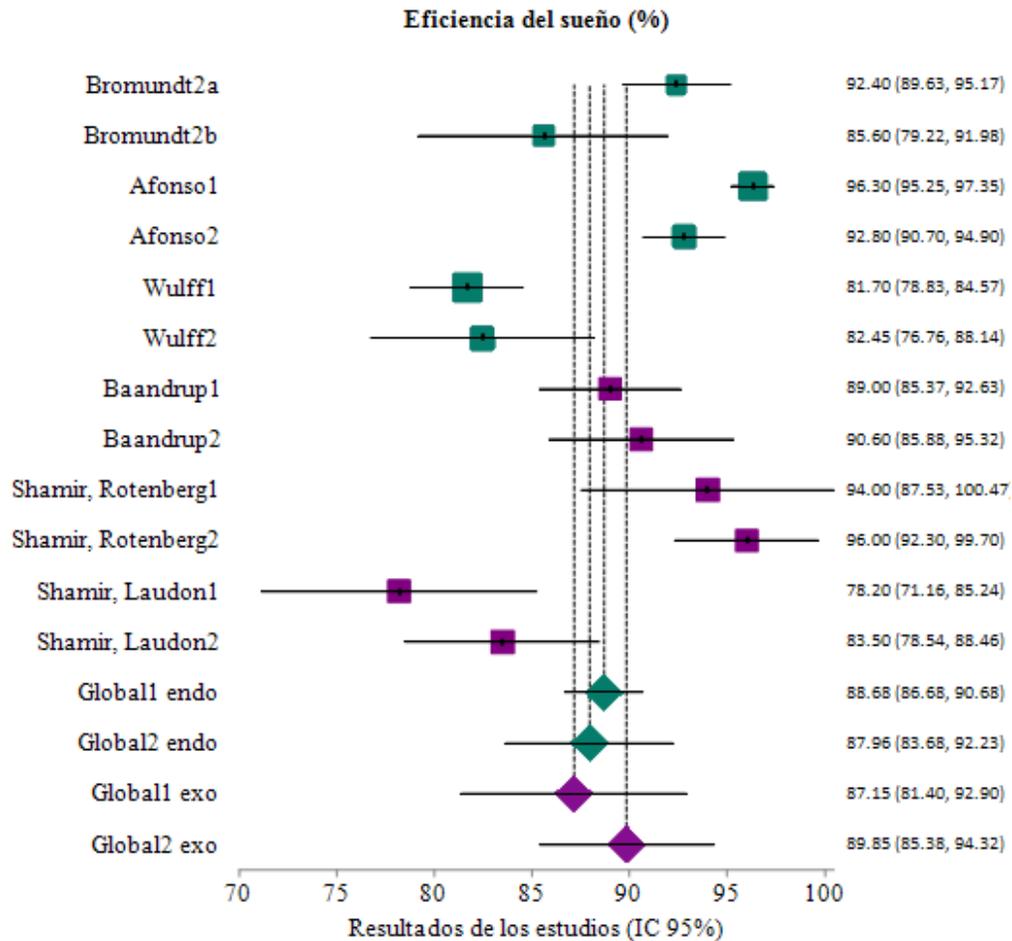
Múltiples autores han descrito estas anomalías en la arquitectura del sueño en pacientes esquizofrénicos (Afonso, et al. 2014; Chan, et al. 2016; Chouinard, et al. 2004; Lauer, et al. 1997; Monti, et al. 2012; Monti y Monti, 2004), las cuales se atribuyen a la ruptura del automatismo necesario para conciliar el sueño (Navarro y Herrán, 2007) ocasionado por el tratamiento neuroléptico o la falta de éste (Chan, et al. 2016), estado psicótico de la enfermedad (Kupfer, et al. 1997), mala higiene del sueño, y deficiencia de melatonina (Kaskie, et al. 2017).

#### 4.4 Eficiencia del Sueño

Como se observa en la figura 13, los estudios de melatonina endógena que evalúan la eficiencia del sueño, representados en color verde (Afonso, et al. 2011; Bromundt, et al. 2011; Wulff, et al. 2011), tienen un menor rendimiento, vistos gráficamente en la parte superior del diagrama, y los correspondientes a melatonina exógena, en color morado (Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016; Shamir, Laudon, et al. 2000; Shamir, Rotenberg, et al. 2000), un mayor rendimiento, organizados en la parte inferior del gráfico; lo que indica que la melatonina como agente terapéutico incrementa la eficiencia del sueño.

**Figura 13**

*Diagrama de bosque correspondiente a la eficiencia del sueño*



*Nota.* La eficiencia del sueño se define como el porcentaje del tiempo total dormido sobre tiempo total en cama (Buysse, et al. 1989; Shamir, Laudon, et al. 2000). Las figuras verdes corresponden

a los datos de melatonina endógena (abreviado como endo en el valor global) y las moradas a melatonina exógena (abreviado como exo).

De hecho, tanto en la DME como en las medias reportadas en cada estudio, es notorio que la melatonina mejora la eficiencia del sueño en pacientes con esquizofrenia. En las investigaciones de melatonina endógena, en Afonso, et al. 2011, Bromundt, et al.2011 y en los valores globales, la eficiencia del sueño es menor en pacientes con esquizofrenia (Afonso2, Bromundt2 y Global2 endo) en comparación a los controles sanos (Afonso1, Bromundt1 y Global1 endo), lo que concuerda con otras investigaciones (Afonso, et al. 2014; Chan, et al. 2016; Chouinard, et al. 2004; Lauer, et al. 1997; Monti, et al. 2012; Monti y Monti, 2004), con excepción de Wulff, et al. 2011, donde los resultados de los dos grupos se encuentran muy cercanos entre sí, pero la eficiencia del sueño del grupo de sujetos sanos (Wulff1) es menor que la de sujetos con esquizofrenia (Wulff2).

La eficiencia del sueño menor en pacientes con esquizofrenia sin tratamiento de melatonina en comparación a los sujetos sanos se puede deber a trastornos del sueño como pesadillas frecuentes (Sheaves, et al. 2015), episodios psicóticos (Zarcone y Benson, 1997) y al déficit de melatonina endógena que caracteriza a este sector poblacional.

En todos los estudios donde se administra melatonina exógena y se evalúa este parámetro del sueño, en los sujetos tratados con melatonina (Baandrup2, Shamir, Rotenberg2 y Shamir, Laudon2) se reporta una mayor eficiencia del sueño en comparación a los sujetos a quienes se les administra placebo (Baandrup1, Shamir, Rotenberg1 y Shamir, Laudon1), lo que se confirma con los valores globales correspondientes (global1 exo y global2 exo).

En el estudio de Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016 se reduce gradualmente la dosis de benzodiazepinas (ver tabla 9), lo que explica su menor rendimiento en contraste con Shamir, Rotenbert, et al. 2000 y Shamir, Laudon, et al. 2000.

Con excepción de Shamir, Laudon, et al 2000 y Shamir, Rotenberg, et al. 2000, los intervalos de confianza de los grupos controles son menores que en los grupos problemas, lo que se atribuye a que la toma de registros de los grupos control se lleva con mayor rigor que el de los grupos problema, ya que, con excepción de los estudios de Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016 y Wulff,

et al. 2011, todas las investigaciones se ajustan al modelo de efectos fijos, lo que indica que las variaciones entre los estudios no son significativas (ver figura 9).

Las variaciones entre las investigaciones de Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016 y Wulff, et al. 2011 se atribuyen tanto a la diversidad metodológica, por el tipo de estudio, tiempo de la investigación (ver tablas 2 y 3), tamaño de muestras, (ver tablas 6 y 7), indicaciones adicionales, ya que en Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016 se proporcionan consejos sobre higiene del sueño pero no así en Wulff, et al. 2011 (ver tablas 8 y 9), métodos empleados para la medición de la variable, (ver tabla 10) y tratamiento estadístico (ver tabla 11).

Como a la diversidad clínica, por las características del grupo control, rango de edad, duración de la enfermedad (esquizofrenia), en Wulff, et al. 2011 es de 2-33 años y en Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016 para el grupo control de 10-40 años y para el grupo problema, de 7-23 años.

Aspecto relevante ya que, de acuerdo con Chan, et al. (2016), existe una disminución del sueño MOR en pacientes con una enfermedad mayor a 3 años y según Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez (2013), en la esquizofrenia crónica los niveles de melatonina endógena disminuyen en contraste con etapas tempranas de la enfermedad, lo que repercute en la eficiencia del sueño.

Criterio de diagnóstico de esquizofrenia y subtipo de esquizofrenia Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016 incluyen sujetos con trastorno esquizoafectivo y trastorno bipolar, y de acuerdo con MDE-IV estos no son subtipos de esquizofrenia. (ver tablas 8 y 9).

#### **4.5 Latencia del Sueño**

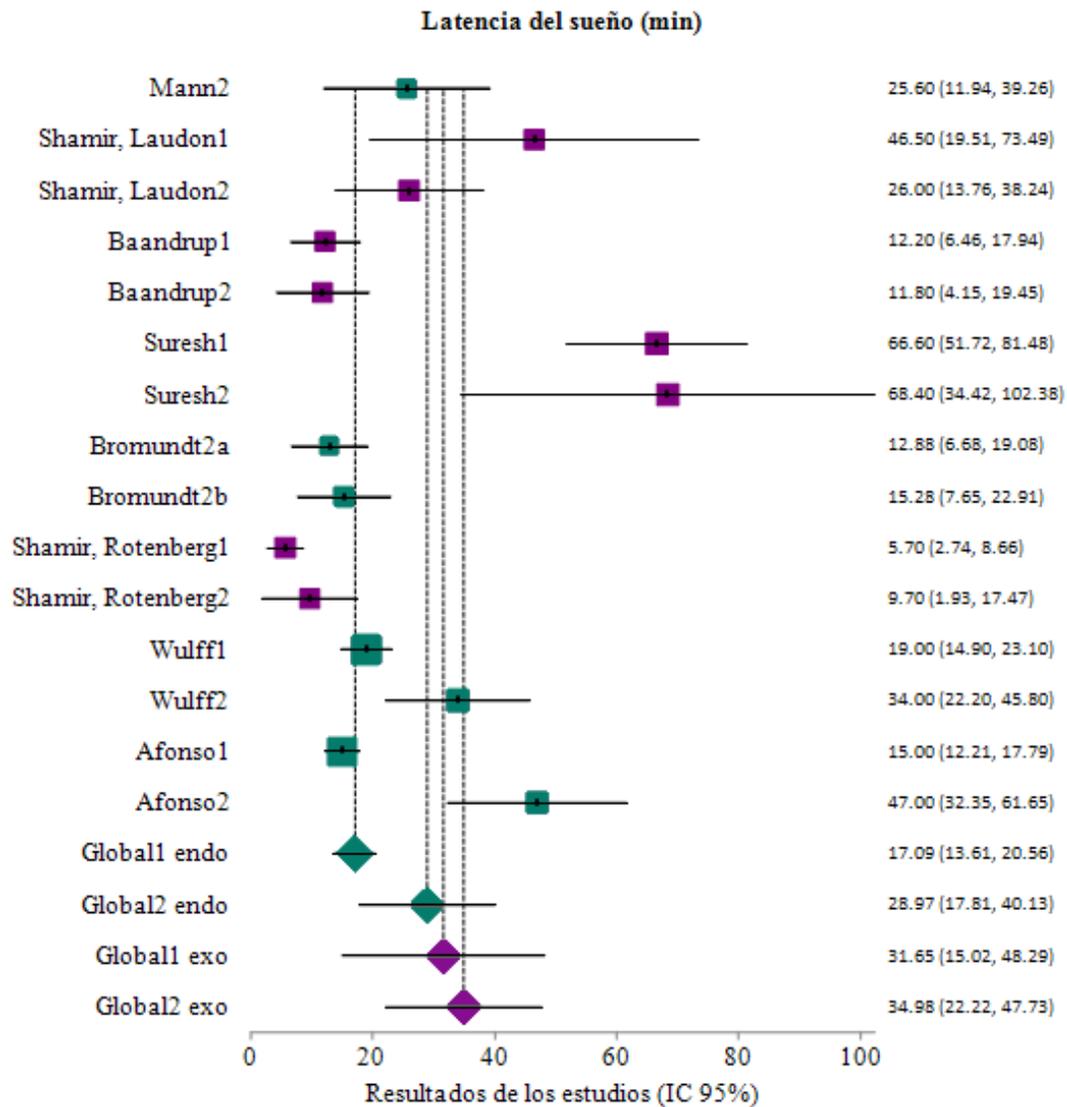
En contraste con la eficiencia del sueño, donde los estudios con menor rendimiento corresponden a los de melatonina endógena y los de mayor rendimiento a melatonina exógena, para la latencia del sueño las investigaciones con mayor rendimiento corresponden a melatonina endógena (Afonso, et al. 2011; Wulff, et al. 2011), pero la investigación con menor rendimiento también corresponde a un estudio de melatonina como biomarcador (Mann, et al. 2006) (ver figura 14).

Con excepción de Shamir, Laudon, et al. 2000, los intervalos de confianza son mayores en los grupos problemas que en los controles, tal y como ocurre en eficiencia del sueño. El peso de cada estudio es similar, siendo el grupo de esquizofrénicos con amplitud del ciclo reposo

actividad parecida a sujetos sanos de Bromundt, et al. 2011 (Bromundt 2a) el de menor ponderación y el grupo control de Wulff, et al. 2011 el de mayor.

**Figura 14**

*Diagrama de bosque correspondiente a la latencia del sueño*



Los datos correspondientes a Suresh, et al. 2007 se alejan de los resultados globales de melatonina exógena (global exo), sin embargo, el estudio se ajusta al modelo de efectos fijos, lo que indica que no hay variabilidad inter-estudio significativa, por lo que la dispersión se atribuye a errores de muestreo, a un posible conflicto de interés, ya que la investigación está financiada

por Aristo Pharmaceuticals y posiblemente hayan excluido los resultados no satisfactorios, y al sesgo producido por no ocultar la asignación del tratamiento.

Las investigaciones que evidencian variabilidad significativa inter-estudio son Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016 (melatonina exógena), Bromundt, et al. 2011 y Wulff, et al. 2011 (melatonina endógena) (ver figura 9), la cual se atribuye a la diversidad clínica por el tamaño de muestras, el cual es mayor en los grupos problema, lo que podría dificultar la comparación con los grupo control; características del grupo control (ver tablas 6 y 7).

Rango de edades, Bromundt, et al. 2011 incluye a sujetos de la tercera edad (ver tablas 6 y 7), con lo que se suma otra variable a los estudios, la calcificación de la glándula pineal, la cual ocurre al avanzar la edad, lo que provoca una disminución en la producción de melatonina endógena y por ende, se reduce el tiempo de horas sueño y aparecen trastornos del sueño (Tan, et al. 2018) como el insomnio, en el cual puede incrementar la latencia del sueño (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017; Salari, et al. 2020).

Subtipo de esquizofrenia Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016 incluyen a pacientes con trastorno esquizoafectivo y trastorno bipolar (no son subtipos de esquizofrenia), lo que implica sesgo en los resultados obtenidos; criterio de diagnóstico, duración de la enfermedad Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016 7-23 años en el grupo control y 10-40 años en el grupo problema, Bromundt, et al. 2011 de 8-28 años y Wulff, et al. 2011 de 2-33 años (ver tablas 8 y 9), como ocurre en la eficiencia del sueño, los niveles de melatonina endógena son menores en pacientes con esquizofrenia crónica en contraste con aquellos que tienen una etapa temprana de la enfermedad, lo que repercute en la latencia del sueño (Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013).

También difiere el tratamiento, Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016 administra melatonina paralelo a la reducción de benzodiazepinas y proporciona consejos sobre higiene del sueño (ver tablas 8 y 9).

Y a la diversidad metodológica, por el tipo de estudio y tiempo de la investigación (ver tablas 2 y 3), métodos para medir la variable, en los 3 estudios emplean actigrafía, con la diferencia en que sólo Wulff, et al. 2011 emplea diarios de sueño (ver tabla 10), importantes para llenar los registros vacíos cuando se retira el actígrafo y así comparar las actividades reportadas en el diario de sueño y las reportadas en el equipo (Wulff, et al. 2006), por lo que no contar con un

registro proveniente de diarios de sueño puede acarrear sesgos; y tratamiento estadístico (ver tabla 11).

Como se visualiza en los valores globales de la figura 14, la latencia del sueño es menor en individuos sanos (global1 endo) en comparación con aquellos que padecen esquizofrenia (global2 endo). Lo que coincide con lo reportado con múltiples autores (Afonso, et al. 2014; Chan, et al. 2016; Chouinard, et al. 2004; Lauer, et al. 1997; Monti, et al. 2012; Monti y Monti, 2004). Lo que se atribuye al déficit de melatonina endógena.

Sin embargo, contrario a lo que se esperaría, la latencia del sueño en pacientes con esquizofrenia es menor en los individuos que son administrados con placebo (global1 exo) en comparación a los que reciben melatonina exógena (global2 exo), en otras palabras, no se evidencia que la melatonina como principio activo acorte la latencia del sueño en pacientes con esquizofrenia.

Lo que puede ser debido a la heterogeneidad de los estudios por errores de muestreo, variación inter-estudio e incluso a factores como episodios psicóticos, ya que se ha evidenciado que con ellos aumenta la latencia del sueño, (Kupfer, et al. 1997).

#### **4.6 Tiempo Total del Sueño**

Como se observa en la figura 15, las investigaciones integradas al metaanálisis que presentan variabilidad inter-estudio para tiempo total del sueño (ver figura 9), presentan el rendimiento más bajo (Shamir, Laudo, et al. 2000; Bromundt, et al 2011; Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016) y el más alto (Wulff, et al. 2011; Afonso, et al. 2011). Todos los estudios tienen una ponderación similar.

Los intervalos de confianza de 4 estudios son mayores en los grupos problema en contraste con los grupos control (Afonso, et al. 2011; Bromundt, et al. 2011; Suresh, et al. 2007; Wulff, et al. 2011), tal y como ocurre en la eficiencia del sueño; y en los otros 4 estudios, a la inversa (Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016; Mann, et al. 2006; Shamir, Laudon, et al. 2000; Shamir, Rotenberg, et al. 2000).

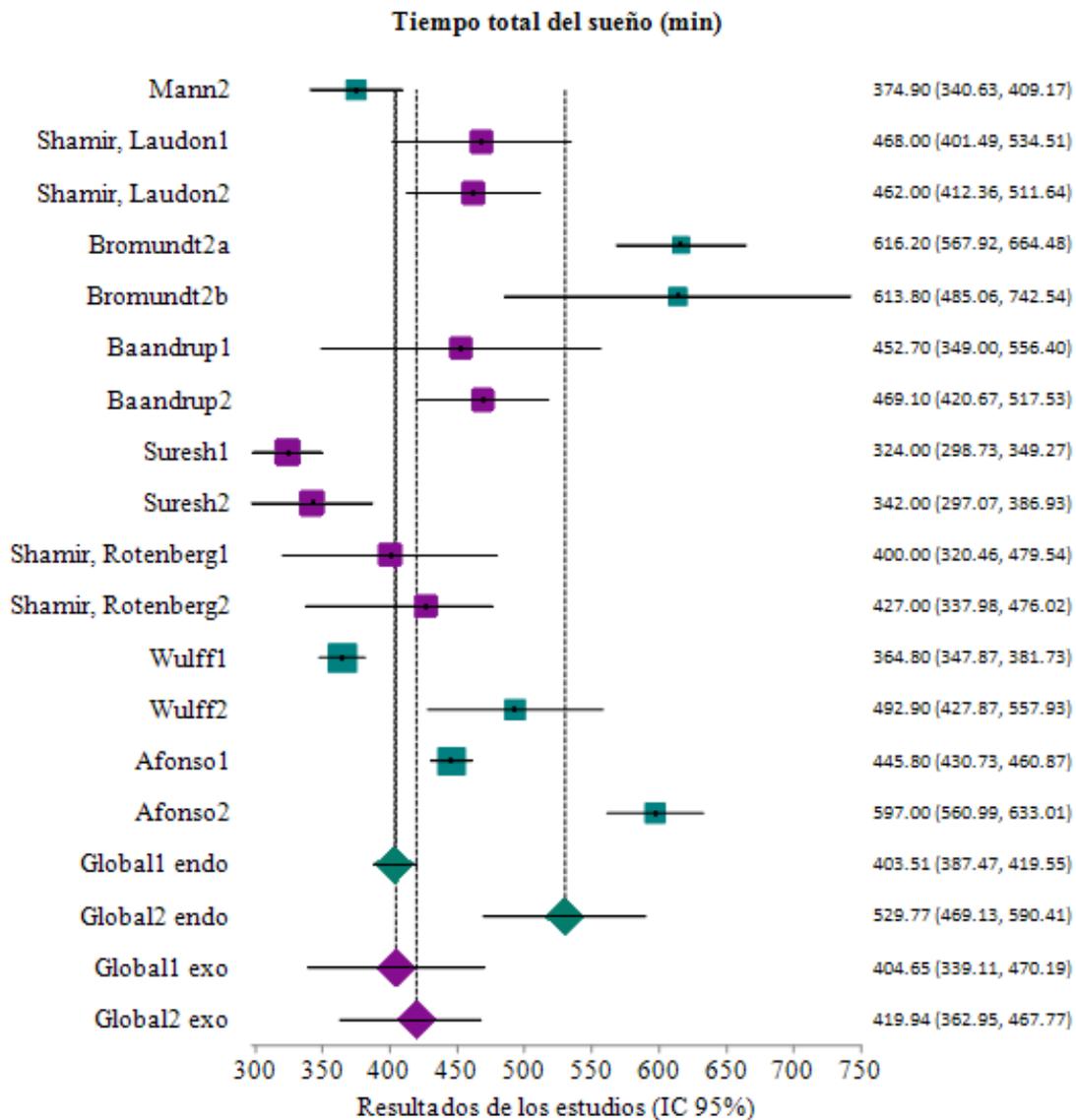
La mayor diferencia de amplitud entre los intervalos de confianza del grupo problema y control ocurre en las 3 investigaciones que conllevan variabilidad inter-estudio que tienen los intervalos de confianza más amplios (Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016; Bromundt, et al. 2011; Wulff, et

al 2011), por lo que, la variabilidad entre estudios juega un papel importante en la baja confiabilidad de los resultados correspondientes a este parámetro del sueño, aunado al posible conflicto de interés que presentan los estudios de Mann, et al. 2006; Shamir, Laudon, et al. 2000; Shamir, Rotenberg, et al. 2000 y Suresh, et al. 2007.

La variabilidad entre estudios se atribuye a la diversidad metodológica, por el tipo de estudio, tiempo de la investigación (ver tablas 2 y 3), tamaño de muestra (ver tablas 6 y 7), métodos para medir la variable (ver tabla 10) y tratamiento estadístico (ver tabla 11).

**Figura 15**

*Diagrama de bosque correspondiente al tiempo total del sueño*



Y a la diversidad clínica, por las características del grupo control, rango de edad, Bromundt, et al. 2011 y Shamir, Laudon, et al. 2000 incluyen a sujetos de la tercera edad (ver tablas 7 y 6), por lo que la producción de melatonina es menor en estos individuos a causa de la calcificación de la glándula pineal (Tan, et al. 2018) y, por tanto, un menor tiempo total del sueño.

Subtipos de esquizofrenia, Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016 y Shamir, Laudon, et al. 2000 incluyen a pacientes con trastornos mentales diferentes a esquizofrenia (trastorno esquizoafectivo y bipolar); criterios de diagnóstico de esquizofrenia, duración de la enfermedad y tratamiento (ver tablas 8 y 9).

Aunque varios investigadores han evidenciado un tiempo total del sueño más bajo en pacientes con esquizofrenia en comparación a controles sanos (Afonso, et al. 2014; Chan, et al. 2016; Chouinard, et al. 2004; Lauer, et al. 1997; Monti, et al. 2012; Monti y Monti, 2004), en el presente trabajo se evidencia lo contrario (figuras verdes), un tiempo total de sueño mayor en sujetos con esta enfermedad mental grave (global2 endo) en comparación a controles sanos (global1 endo), lo que se adjudica a la variabilidad entre estudios y errores de medición de este parámetro, ocasionando gran dispersión entre los resultados.

Por otro lado, el tratamiento de melatonina exógena (figuras moradas) (global2 exo) aumenta el tiempo total del sueño en pacientes con esquizofrenia en comparación al placebo (global1 exo), ya que probablemente define el pico en el perfil de esta hormona (Suresh, et al. 2007), lo que repercute en la disminución de trastornos del sueño y en la corrección de la arquitectura del sueño, por ejemplo, al disminuir los despertares nocturnos, aumenta el tiempo total del sueño (Smurra, 2001) y disminuye la fragmentación del proceso de dormir.

#### **4.7 Número de despertares nocturnos**

El sueño en pacientes con esquizofrenia se caracteriza por la presencia de despertares nocturnos (Afonso, et al. 2014; Chan, et al. 2016; Chemerinski, et al. 2002; Chouinard, et al. 2004; Lauer, et al. 1997; Monti y Monti, 2004; Sood, 2018), los cuales se atribuyen a exacerbaciones psicóticas (Kaskie, et al. 2017; Monti y Monti, 2004), tratamiento neuroléptico (Kaskie, et al. 2017) o la ausencia de éste (Monti y Monti, 2004), falta de rutina (Chan, et al. 2016), mala higiene del sueño (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017) y trastornos del sueño. Como apnea obstructiva (Slowik y Collen, 2020), insomnio (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017; Salari, et al.

2020), pesadillas (Sheaves, et al. 2015) y trastorno periódico del movimiento de las extremidades (Ayala-Guerrero y Mexicano, 2017). Los despertares nocturnos ocasionan un sueño fragmentado, de baja eficiencia y mala calidad subjetiva (Kaskie, et al. 2017).

Cuatro de los estudios que se incluyen en el metaanálisis evalúan esta variable cuantitativamente (Afonso, et al. 2011; Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016; Shamir, Laudon, et al. 2000; Suresh, et al. 2007). En la investigación de Mann, et al. 2006 se estudian los despertares nocturnos, pero no se mencionan magnitudes ni valores, únicamente se especifica que disminuyen con el tratamiento de olanzapina, hecho que concuerda con lo reportado por Kaskie, et al. (2017). Sin embargo, al no ser cuantificable la aseveración de Mann, et al. 2006, dicha investigación no se incluye en el metaanálisis para este parámetro del sueño.

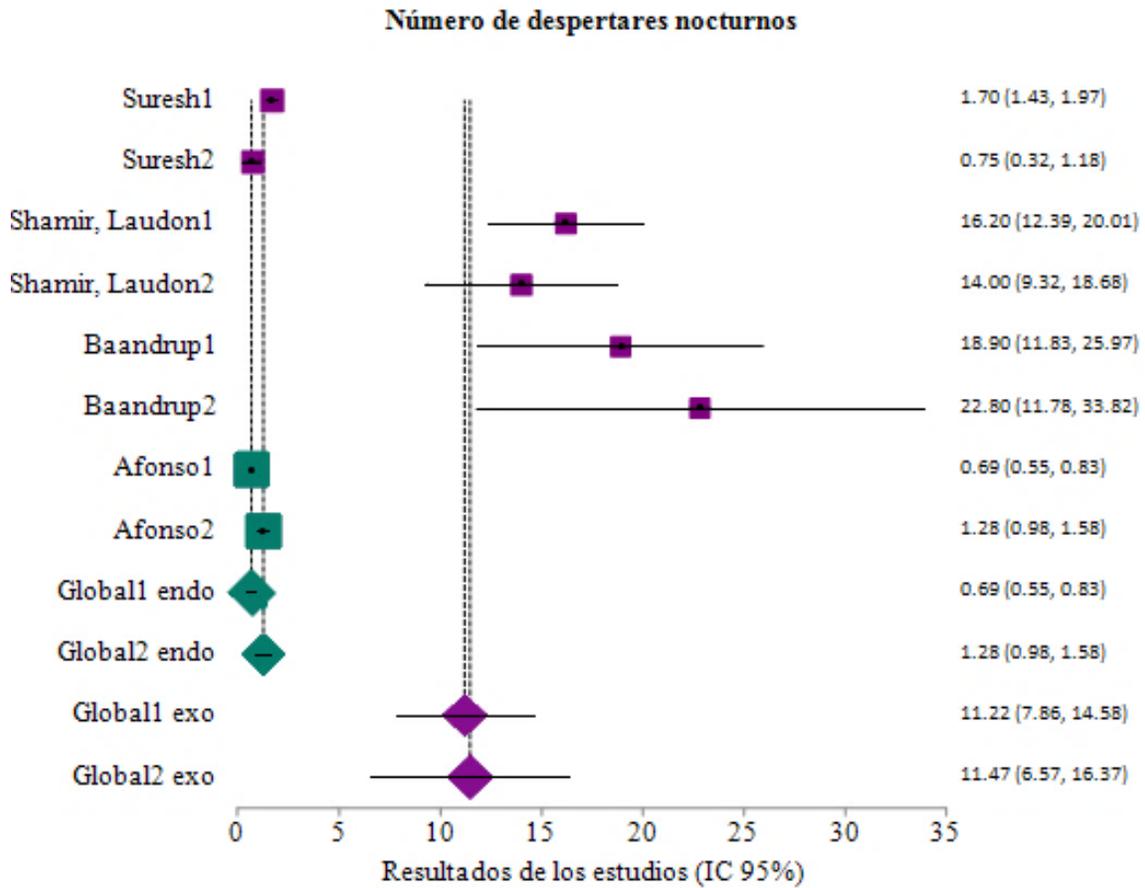
En la figura 16 (figuras verdes) se evidencia un mayor número de despertares en pacientes con esquizofrenia (Afonso2 y global2 endo) en comparación a controles sanos (Afonso1 y global1 endo), lo que concuerda con la arquitectura del sueño típica en esta enfermedad mental (Sasidharan, et al. 2017) y se correlaciona con los niveles bajos de melatonina durante la noche.

Se aprecia una disminución en el número de despertares nocturnos con la administración de melatonina (figuras moradas) (Suresh2 y Shamir2) en comparación con el placebo (Suresh1 y Shamir1), lo que coincide con lo reportado en Kaskie, et al. (2017), Monti, et al. (2012) y Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez (2013).

Discordantemente, en un estudio se evidencia el aumento en los despertares nocturnos en pacientes esquizofrénicos con tratamiento de melatonina (Baandrup2) en comparación con los que reciben placebo (Baandrup1), efecto atribuible a la reducción de dosis de benzodiazepinas, ya que Geoffroy, et al. (2019) indica que la melatonina exógena no se recomienda para la retirada de este tipo de hipnóticos, aunado a la variabilidad inter-estudio, en especial a los criterios de inclusión, ya que se ha reportado que su heterogeneidad afectan significativamente parámetros del sueño como los despertares nocturnos (Chan, et al. 2016; Chouinard, et al. 2004), y a la baja confiabilidad de sus resultados, ya que esta investigación posee intervalos de confianza amplios.

**Figura 16**

*Diagrama de bosque correspondiente al número de despertares nocturnos*



La variabilidad inter-estudio se atribuye a la diversidad metodológica, por el tiempo del estudio, tamaño de muestra (ver tabla 7), métodos para medir la variable y tratamiento estadístico (ver tabla 11). Y a la diversidad clínica, por el rango de edad, sólo Shamir, Laudon, et al. 2000 incluyen a sujetos de la tercera edad (World Health Organization, 2018) (ver tabla 7), por lo que nuevamente la calcificación de la glándula pineal toma lugar en la heterogeneidad entre estudios (Tan, et al. 2018).

Subtipos de esquizofrenia, Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016 y Shamir, Laudon, et al. 2000 involucran a sujetos con trastornos mentales diferentes a esquizofrenia, criterios de diagnóstico de esquizofrenia, duración de la enfermedad y tratamiento (ver tablas 9).

Aunque 2 de 3 estudios identificaron una mejora en los despertares nocturnos con la administración de melatonina, la discordancia en el estudio de Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016 impacta en los valores globales para melatonina exógena, ya que, aunque están muy cercanos entre sí, se evidencia un mayor número de despertares nocturnos con el tratamiento de melatonina (global2 exo) que con placebo (global1 exo), por lo que, para dar una respuesta precisa de los efectos de la melatonina exógena sobre el número de despertares nocturnos en pacientes con esquizofrenia se necesitan más investigaciones al respecto, ya que únicamente existen tres.

#### **4.8 Duración de los Despertares Nocturnos**

Las investigaciones que evalúan esta variable (Shamir, Laudon, et al. 2000; Shamir, Rotenberg, et al. 2000), administran melatonina exógena liberación prolongada en la misma dosis, contra placebo. Las variaciones entre estudios no son significativas, ya que esta es la única variable donde todos los estudios que la evalúan se ajustan al modelo de efectos fijos (ver figura 8), lo que corresponde con lo observado en la figura 17, ya que los datos no muestran una dispersión pronunciada.

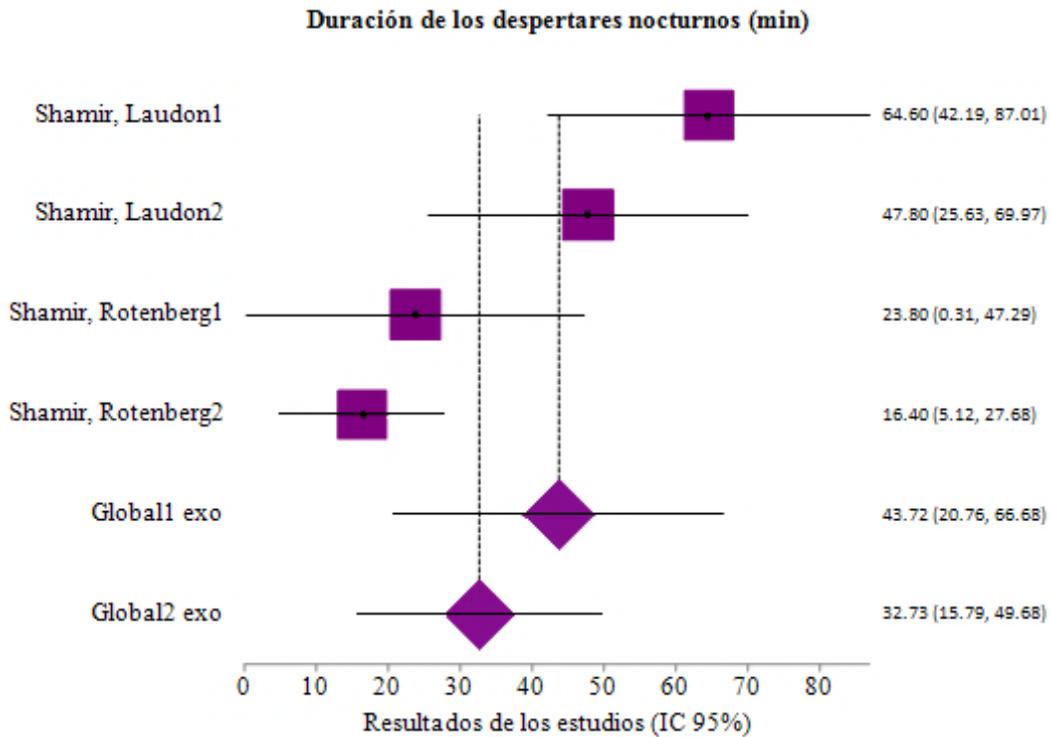
Se evidencia una mejora, es decir, una disminución de la duración de los despertares nocturnos con el uso de melatonina exógena (global2 exo) en comparación con placebo (global1 exo), ya que los sujetos que reciben placebo permanecen con un déficit de melatonina en su organismo.

Los intervalos de confianza son amplios, es decir, los datos no son del todo confiables. Los grupos de ambos estudios, controles sanos (Shamir, Laudon1 y Shamir, Rotenberg1) y pacientes con esquizofrenia (Shamir, Laudon2 y Shamir, Rotenberg2) tienen pesos similares en el análisis de esta variable (ver figura 17).

Aunque los datos reportados en Shamir, Laudon, et al. 2000, para esta variable son mayores que los valores globales y en Shamir, Rotenberg, et al. 2000, menores, en ambas investigaciones, el tiempo de los despertares nocturnos de los pacientes esquizofrénicos tratados con melatonina exógena tiene menor duración que los tratados con placebo, por lo que se evidencia una mejora en este parámetro del sueño con la administración de este fármaco. Sin embargo, para aterrizar esta aseveración se requieren de más estudios, ya que las investigaciones que evalúan esta variable sólo son dos.

**Figura 17**

*Diagrama de bosque correspondiente a la duración de los despertares nocturnos*



#### **4.9 Calidad Subjetiva del Sueño (ICSP)**

Tomando en cuenta que los valores iguales o superiores a 5 en el índice de calidad del sueño de Pittsburgh indican una mala calidad subjetiva del sueño (Sahbaz, et al. 2019; Wulff, et al. 2011), el grupo de pacientes con esquizofrenia de Bromundt, et al. 2011 al inicio del estudio (Bromundt2) y los grupos con sujetos esquizofrénicos de Afonso, et al. 2011, Sahbaz, et al. 2019 y Wulff, et al. 2011 (Afonso2, Sahbaz2 y Wulff2, respectivamente) informan una mala calidad subjetiva del sueño, atribuida al déficit de melatonina (ver figura 18).

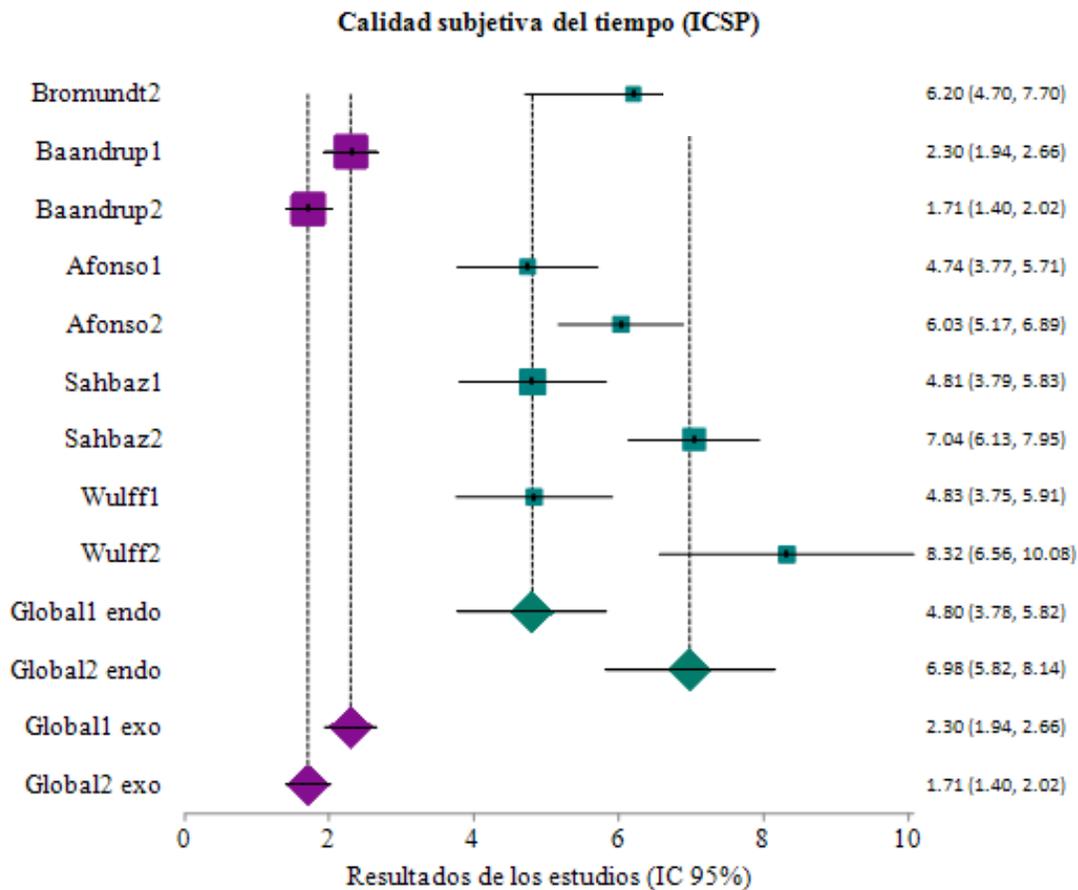
Por otro lado, el grupo integrado por sujetos sanos (Baandrup1) y por esquizofrénicos tratados con melatonina exógena (Baandrup2), de Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016 presentan una buena calidad de sueño, mientras que los grupos problema de Afonso, et al. 2011, Sahbaz, et al. 2019 y Wulff, et al. 2011, es decir sujetos con esquizofrenia sin tratamiento de melatonina (Afonso2, Sahbaz2 y Wulff2), una mala calidad subjetiva del sueño.

Los estudios que presentan mayor amplitud en sus intervalos de confianza son los de Bromundt, et al. 2011, la cual se atribuye a errores de muestreo, Sahbaz, et al. 2019, a su variabilidad inter-estudio y al sesgo ocasionado por no ocultar el tratamiento y Wulff, et al. 2011 por presentar variabilidad inter-estudio.

La variabilidad inter-estudio es ocasionada por la diversidad metodológica, por el tiempo del estudio (ver tablas 2), tamaño de muestra (ver tablas 6) y tratamiento estadístico (ver tabla 11). Y a la diversidad clínica, por el rango de edad, ya que Sahbaz, et al. 2019 incluye adultos de la tercera edad (World Health Organization, 2018) (ver tablas 6), por lo que interviene la calcificación de la glándula pineal (Tan, et al. 2018); subtipos de esquizofrenia, duración de la enfermedad y tratamiento (ver tabla 8).

**Figura 18**

*Diagrama de bosque correspondiente a la calidad subjetiva del sueño (ICSP)*



A pesar de que el número de estudios donde se evalúa la calidad subjetiva del sueño es reducido y que se presenta variabilidad inter-estudio, se evidencia que los pacientes esquizofrénicos (global2 endo) tienen una peor calidad subjetiva del sueño que los sujetos sanos (global1 endo) (figuras verdes), y mejora con la administración de melatonina exógena (global2 exo), sin embargo, también mejora, en menor cantidad, con placebo (global1 exo) (figuras moradas). Por lo que se necesitan más estudios al respecto para consolidar esta afirmación y así asegurar que la melatonina como agente terapéutico mejora la calidad subjetiva del sueño en estos pacientes.

## Capítulo V. Conclusiones y Perspectivas

### 5.1 Conclusiones

El metaanálisis evidencia que los pacientes con esquizofrenia presentan un déficit de melatonina endógena, un pico difuso en la liberación nocturna de esta hormona, anomalías en la arquitectura del sueño, menor eficiencia del sueño, latencia del sueño, mayor número de despertares nocturnos y una mala calidad subjetiva del sueño en comparación a sujetos sanos, atribuida a dicho déficit.

Con base en los estudios analizados, no se pueden realizar conclusiones sobre los efectos de la melatonina endógena en el tiempo total del sueño en pacientes con esquizofrenia, debido a la variabilidad inter-estudio y al posible conflicto de interés que presentan las investigaciones.

La melatonina administrada exógenamente aumenta la eficiencia del sueño, el tiempo total del sueño, disminuye la duración de despertares nocturnos y mejora la calidad subjetiva del sueño. Para la latencia del sueño y número de despertares nocturnos no es posible visualizar el efecto de este fármaco debido al número reducido de estudios, variabilidad y sesgos en las investigaciones analizadas.

Con la presente investigación se visualiza la mejora en 4 de 6 parámetros del sueño con el uso de melatonina exógena en pacientes con esquizofrenia y se evidencian 5 de 6 afecciones en los parámetros de sueño por el déficit de melatonina endógena en estos pacientes, reportados en la literatura.

El fundamento teórico y referencial fungió de base para la elaboración del metaanálisis.

La calidad de los estudios relacionados con la melatonina endógena (estudios no aleatorizados) es menor que la correspondiente a melatonina exógena (ensayos clínicos aleatorizados). Los estudios donde se emplea melatonina como principio activo cuentan con validez interna y externa, por lo que los resultados representan la verdad en la población de estudio y se pueden generalizar.

La mayoría de las investigaciones respecto a los efectos de la melatonina en el sueño de pacientes con esquizofrenia se efectúan en países desarrollados.

Los estudios que posiblemente conlleven un conflicto de interés son Mann, et al. 2006; Shamir, Laudon, et al. 2000; Shamir, Rotenberg, et al. 2000 y Suresh, et al. 2007, por involucrar empresas farmacéuticas, ya sea porque los autores laboran ahí y/o porque la investigación o parte de esta es financiada por ellas.

Las variaciones de los resultados no atribuibles a errores aleatorios se deben a la variación inter-estudio, errores de muestreo y características a nivel de estudio como financiamiento y procedencia de los autores, ya pueden conllevar conflicto de interés.

Los aspectos de las investigaciones que repercuten en la variabilidad inter-estudio son tipo de estudio, tiempo de estudio, rango de edad de las muestras, número y características de los grupos control y problema, subtipo de esquizofrenia, criterio de diagnóstico de esquizofrenia, duración de la enfermedad, tratamiento, fármacos concomitantes, si se dieron o no consejos sobre la higiene del sueño, si los sujetos incluidos consumían sustancias adictivas con anterioridad, técnicas y métodos para medir las variables y tratamiento estadístico empleado.

Las limitaciones en el uso de melatonina como agente terapéutico para el sueño radican en la escasez de información y evidencia al respecto, al ser un fármaco huérfano, la información y beneficios que ofrece esta molécula son poco conocidos y el interés de los investigadores, médicos y pacientes se centra en los principios activos tradicionales, como las benzodiazepinas y altas dosis de neurolepticos.

Por tanto, se requiere mayor promoción de la salud enfocada a pacientes esquizofrénicos y al equipo de salud involucrado, informar de las ventajas y desventajas de los antipsicóticos, en qué dosis es recomendable administrarlos para evitar reacciones adversas, riesgos al suspender el tratamiento, fármacos concomitantes como hipnóticos, alternativas basadas en la evidencia como la melatonina, difusión en la higiene del sueño, aunado a la detección adecuada y oportuna de los trastornos del sueño y lo que éstos conllevan.

Es necesaria la generación de evidencia científica sobre la arquitectura y patrones del sueño en pacientes con esquizofrenia para fortalecer y fomentar el uso de los tratamientos basados en evidencia para mejorar el sueño o en su caso, el desarrollo de nuevas moléculas.

Las limitantes de la presente investigación son la información escasa y contradictoria sobre la arquitectura y patrones de sueño en pacientes con esquizofrenia, uso de melatonina como tratamiento farmacológico y la propia heterogeneidad de la enfermedad.

## **5.2 Perspectivas**

Esta tesis evidencia la carencia de información entorno a estrategias basadas en evidencia para tratar los trastornos del sueño y mejorar la arquitectura en pacientes con esquizofrenia, así como la caracterización del sueño en este sector poblacional, por tanto, se sugiere incluir muestras bien definidas y caracterizadas con un diagnóstico estandarizado de esquizofrenia y estado de salud, éste último para evaluar si los sujetos no padecen de otras enfermedades que puedan interferir en los resultados y si se utilizan sujetos sanos como grupo control, comprobar la buena salud de la muestra.

Para investigaciones futuras se aconseja realizar investigaciones en sujetos jóvenes, de mediana edad y en población geriátrica, por separado, ya que la calcificación de la glándula pineal conlleva una reducción de la síntesis de melatonina que avanza con la edad.

Realizar estudios para analizar la correlación entre el subtipo de esquizofrenia y los perfiles de melatonina; duración de la enfermedad y perfil de melatonina; subtipo de esquizofrenia y trastornos de sueño; tipo de antipsicótico y arquitectura del sueño; rango de edad y perfil de melatonina, en sujetos sanos y con esquizofrenia; higiene del sueño y perfiles de melatonina; higiene del sueño y arquitectura del sueño; tratamiento concomitante y arquitectura del sueño; y tratamiento concomitante y perfil de melatonina.

Definir el tamaño de muestra para que sea representativo y para ensayos clínicos aleatorizados, usar intención a tratar para disminuir sesgos en caso de deserciones o descarte de registros.

Estandarizar los tiempos de estudio y la metodología correspondientes a las tomas de muestra para la cuantificación de melatonina, con el fin de disminuir la variabilidad entre estudio.

Realizar investigaciones sobre cuál es la dosis terapéutica óptima y el tiempo de administración en la que la melatonina es segura.

## Referencias

- Afifi, A. K. y Bergman, R. A. (2006). *Neuroanatomía Funcional texto y atlas*. 2ª ed. Mc Graw Hill
- Afonso, P., Figueira, M.L. y Paiva, T. (2011). Sleep-promoting action of the endogenous melatonin in schizophrenia compared to healthy controls. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 15(4), 311–315. <https://doi.org/10.3109/13651501.2011.605954>
- Afonso, P., Figueira, M.L. y Paiva, T. (2014). Sleep-wake patterns in schizophrenia patients compared to healthy controls. *World J Biol Psychiatry*, 15(7), 517-524. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.756987>
- Anderson, G. y Maes, M. (2012). Melatonin: an overlooked factor in schizophrenia and in the inhibition of anti-psychotic side effects. *Metab Brain Dis*, 27(2):113-9. <https://doi.org/10.1007/s11011-012-9307-9>.
- Ayala-Guerreo, F. y Mexicano, G. (2017). *Insomnio: Trastorno del sueño que daña la calidad de vida*. Editorial Académica Española
- Baandrup, L., Fagerlund, B., Jennum, P., Lublin, H., Hansen, J.L., Winkel, P., Gluud, C., Oranje, B., Glenthøj, B.Y. (2011). Prolonged-release melatonin versus placebo for benzodiazepine discontinuation in patients with schizophrenia: a randomized clinical trial - the SMART trial protocol. *BMC Psychiatry*, 11(160), 1-11. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-160>.
- Baandrup, L., Fasmer, O.B., Glenthøj, B.Y. y Jennum, P.J. (2016). Circadian rest-activity rhythms during benzodiazepine tapering covered by melatonin versus placebo add-on: data derived from a randomized clinical trial. *BMC Psychiatry*, 16 (1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1062-8>
- Baandrup, L., Glenthøj, B. Y. y Jennum, P.J. (2016). Objective and subjective sleep quality: Melatonin versus placebo add-on treatment in patients with schizophrenia or bipolar

disorder withdrawing from long-term benzodiazepine use. *Psychiatry Research*, 240, 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.04.031>

Barret, E. A., Aminoff, S. R., Simonsen, C. y Romm, K. L. (2020). Opening the curtains for better sleep in psychotic disorders - considerations for improving sleep treatment. *Comprehensive Psychiatry*, 103, 1-8, <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2020.152207>

Benca, R.M., Obermeyer, W.H., Thisted, R.A., Gillin, J.C. (1992). Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*, 49(8), 651-668; discussion 669-670. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820080059010>

Benloucif, S., Burgess, H. J., Klerman, E. B., Lewy, A. J., Middleton, B., Murphy, P. J., Parry, B. L., y Revell, V. L. (2008). Measuring melatonin in humans. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 4(1), 66–69.

Boeve, B.F., Silber, M.H. y Ferman, T.J. (2003). Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med*, 4(4):281-4. [https://doi.org/10.1016/s1389-9457\(03\)00072-8](https://doi.org/10.1016/s1389-9457(03)00072-8).

Bristol-Myers Squibb Company (2021) *Our Medicines*. <https://www.bms.com/patient-and-caregivers/our-medicines.html>

Bromundt, V., Köster, M., Georgiev-Kill, A., Opwis, K., Wirz-Justicia, A., Stoppe, G. y Cajochen, C. (2011). Sleep–wake cycles and cognitive functioning in schizophrenia, *Br J Psychiatry*, 198(4), 269–276. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.078022>

Brown G. M. (1994). Light, melatonin and the sleep-wake cycle. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 19(5), 345–353.

Buscemi, N., Vandermeer, B., Hooton, N., Pandya, R., Tjosvold, L., Harding, L., Vohra, S., Klassen, T. P. y Baker, G. (2006). Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders. *BMJ* 332(7538), 385-388. <https://doi.org/10.1136/bmj.38731.532766.F6>

- Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R. y Kupfer, D.J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28(2):193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4).
- Canva Pro (2021). <https://www.canva.com/>
- Cárceras, A. y Alva, J. (1998). Trastornos Mentales Orgánicos en Perales, A., Mendoza, A. Vázquez-Caicedo y Zambrano, M. (2ª ed.) Manual de psiquiatría "Humberto Rotondo." UNMSM.
- Carley, D. W., y Farabi, S. S. (2016). Physiology of Sleep. *Diabetes spectrum. American Diabetes Association*, 29(1), 5–9. <https://doi.org/10.2337/diaspect.29.1.5>
- Center for Behavioral Health Statistics and Quality. (2016). *Impact of the DSM-IV to DSM-5 Changes on the National Survey on Drug Use and Health*. Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- Chan, H. Y., Chang, C. J., Chiang, S. C., Chen, J. J., Chen, C. H., Sun, H. J., Hwu, H. G., & Lai, M. S. (2010). A randomised controlled study of risperidone and olanzapine for schizophrenic patients with neuroleptic-induced acute dystonia or parkinsonism. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 24(1), 91–98. <https://doi.org/10.1177/0269881108096070>
- Chan, M.S., Chung, K.F., Yung, K. P. y Yeung, W.F. (2016). Sleep in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings in case-control studies, *Sleep Medicine Reviews*, 32, 1-41. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.03.001>
- Chemerinski, E., Ho, B. C., Flaum, M., Arndt, S., Fleming, F. y Andreasen, N. C. (2002). Insomnia as a Predictor for Symptom Worsening Following Antipsychotic Withdrawal in Schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 43(5), 393-396. <https://doi.org/10.1053/comp.2002.34627>
- Chiu, V.W., Harvey, R.H., Sloan, N.B., Ree, M., Lin, A., Janca, A. y Waters, F. (2015). Cognitive and Behavioral Factors Associated With Insomnia in Inpatients With

Schizophrenia and Related Psychoses. *J Nerv Ment Dis*, 203(10), 798-803.  
<https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000370>

Chouinard, S., Poulin, J., Stip, E. y Godbout, R. (2004). Sleep in untreated patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*, 30(4), 957-67.  
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007145>

Cleophas, T. J. y Zwinderman, A. H. (2017). Modern Meta-Analysis, Review and Update of Methodologies. *Springer*. <http://doi.org/10.1007/978-3-319-55895-0>

Cohrs, S. (2008). Sleep disturbances in patients with schizophrenia: impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs*, 22(11), 939-62. <https://doi.org/10.2165/00023210-200822110-00004>

Correll, C. U., & Schooler, N. R. (2020). Negative Symptoms in Schizophrenia: A Review and Clinical Guide for Recognition, Assessment, and Treatment. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 16, 519–534. <https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>

De Hert, M., Correll, C. U., Bobes, J., Cetkovich-Bakmas, M., Cohen, D., Asai, I., Detraux, J., Gautam, S., Möller, H. J., Ndeti, D. M., Newcomer, J. W., Uwakwe, R., y Leucht, S. (2011). Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 10(1), 52–77. <https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2011.tb00014.x>

Eli Lilly and Company (2020). *Lilly in Deutschland*. <https://www.lilly-pharma.de/unternehmen/lilly-in-deutschland>

Espa, F., Ondze, B., Deglise, P., Billiard, M. y Besset, A. (2000). Sleep architecture, slow wave activity, and sleep spindles in adult patients with sleepwalking and sleep terrors. *Clin Neurophysiol*, 111(5):929-39. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00249-2](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00249-2).

European Patent Office, (1995). *Melatonin derivatives for use in the treatment of sleep disorders*. <https://patents.google.com/patent/EP0655243A3/tr>

- European Sleep Research Society (2021). *Danish Center for Sleep Medicine, Department of Clinical Neurophysiology*. <https://esrs.eu/laboratory/glostrup-hospital-university-of-copenhagen/>
- Faraone, S. V. (2008). Interpreting estimates of treatment effects: implications for managed care. *P & T: a peer-reviewed journal for formulary management*, 33(12), 700–711.
- Faridhosseini, F., y Zamani, A. (2012). A case report of somnambulism associated with olanzapine. *Iranian journal of psychiatry and behavioral sciences*, 6(1), 72–74.
- Ferracioli-Oda, E., Qawasmi, A. y Bloch, M. H. (2013). Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders. *PLOS ONE*, 8(5), 1-6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063773>
- Ferrarelli, F., Peterson, M.J., Sarasso, S., Riedner, B.A., Murphy, M.J., Benca, R.M., Bria, P., Kalin, N.H. y Tononi, G. (2010). Thalamic dysfunction in schizophrenia suggested by whole-night deficits in slow and fast spindles. *Am J Psychiatry*, 167(11):1339-48. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09121731>.
- Fideleff, G., Suárez, M., Boquete, H.R., Azaretzky, M., Sobrado, P., Brunetto, O. y Fideleff, H.L. (2011). Melatonina y deficiencia de hormona de crecimiento: contribución a la evaluación de los desórdenes neuroendocrinos. *Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo*, 48(4), 200-205.
- Ganos, C., Ogrzal, T., Schnitzler, A. y Münchau, A. (2012). The pathophysiology of echopraxia/echolalia: relevance to Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord*, 1;27(10):1222-9. <https://doi.org/10.1002/mds.25103>
- Garjón, J. (2014). Melatonina para los trastornos del sueño, *Boletín de Información. Farmacoterapéutica de Navarra*, 22(1), 1-10.
- Gaur, N., Gautam, S., Gaur, M., Sharma, P., Dadheech, G., y Mishra, S. (2008). The biochemical womb of schizophrenia: A review. *Indian journal of clinical biochemistry: IJCB*, 23(4), 307–327. <https://doi.org/10.1007/s12291-008-0071-x>

- Geoffroy, P.A., Franchi, J.A., Lopez, R., Schroder, C.M., Claustrat, B., Bourgin, P., Kilic-Huck, U., Franco, P., Lecendreux, M., Vecchierini, M.F. y Quera-Salva, M.A. (2019). The use of melatonin in adult psychiatric disorders: Expert recommendations by the French institute of medical research on sleep (SFRMS), *Encephale-Revue se Psychiatrie Clinique Biologique et Therapeutique*, 45(5), 413-423. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.04.068>
- Geoffroy, P.A., Micoulaud Franchi, J.A., Lopez, R. y Schroder C.M. (2019). Membres du consensus Mélatonine SFRMS. The use of melatonin in adult psychiatric disorders: Expert recommendations by the French institute of medical research on sleep (SFRMS). *Encephale*, 45(5):413-423. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.04.068>.
- Golombek, D.A., Pandi-Perumal, S.R., Brown, G.M. y Cardinali, D.P. (2015). Some implications of melatonin use in chronopharmacology of insomnia. *Eur J Pharmacol*, 5;762:42-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.032>.
- Golombek, D.A., Pandi-Perumal, S.R., Brown, G.M. y Cardinali, D.P. (2015). Some implications of melatonin use in chronopharmacology of insomnia. *European Journal of Pharmacology*, 762, 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.05.032>
- Gorwood P. (2008). Neurobiological mechanisms of anhedonia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 10(3), 291–299. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2008.10.3/pgorwood>
- Gouverneur, A., Ferreira, A., Morival, C., Pageot, C., Tournier, M., Pariente y A. (2021). A safety signal of somnambulism with the use of antipsychotics and lithium: A pharmacovigilance disproportionality analysis. *Br J Clin Pharmacol*, <https://doi.org/10.1111/bcp.14818>.
- Gunja, N. (2013). The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *Journal of medical toxicology: official journal of the American College of Medical Toxicology*, 9(2), 155–162. <https://doi.org/10.1007/s13181-013-0292-0>
- Gupta, S. K. (2011) Intention to Treat Concept: A Review. *Perspect Clin Res*, 2(3), 109-112. <https://doi.org/10.4103/2229-3485.83221>
- Haidich, A. B. (2010). Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*, 14 (Supl 1), 29–37.

- Haukvik, U.K., Hartberg, C.B. y Agartz, I. (2013). Schizophrenia: what does structural MRI show? *Tidsskr Nor Laegeforen*, 23;133(8): 850-3. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.12.1084>.
- Hazra A. (2017). Using the confidence interval confidently. *Journal of thoracic disease*, 9(10), 4125–4130. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.09.14>
- Heckers, S. (1997). Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophr Bull*, 23(3):403-21. <https://doi.org/10.1093/schbul/23.3.403>.
- Herbert R. (2013). *Confidence Interval Calculator*. <https://pedro.org.au/english/resources/confidence-interval-calculator/>.
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., y Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ (Clinical research ed.)*, 327(7414), 557–560. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557>
- Hirotsu, C., Tufik, S., y Andersen, M. L. (2015). Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions. *Sleep science (Sao Paulo, Brazil)*, 8(3), 143–152. <https://doi.org/10.1016/j.slsci.2015.09.002>
- Horne, J.A. y Östberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms". *Int J Chronobiol*, 4 (2): 97–110.
- ICD-10 (2021). *2021 ICD-10-CM Diagnosis Code F20 Schizophrenia*. ICD10 Data <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/F01-F99/F20-F29/F20-F20>
- Instituto Nacional del Cáncer (s.f.). *Cohorte*. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/cohorte>
- Justia Patents (2021). *Sleep Aid (insomnia) Patents (Class 514/923)*. <https://patents.justia.com/patents-by-us-classification/514/923>

- Kabuto, M., Namura, I. y Saitoh, Y. (1986). Nocturnal enhancement of plasma melatonin could be suppressed by benzodiazepines in humans. *Endocrinol Jpn*, 33(3), 405-414. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.33.405>. PMID: 3757924
- Karamessinis, L., Galster, P., Schultz, B., Elliott, J., Mason, T. A., 2nd, Brooks, L. J., Gallagher, P. R., y Marcus, C. L. (2007). Relationship between REM density, duty cycle, and obstructive sleep apnea in children. *Sleep*, 30(7), 837–843. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.7.837>
- Kaskie, R. E., Graziano, B. y Ferrarelli, F. (2017). Schizophrenia and sleep disorders: links, risks, and management challenges. *Nature and Science of Sleep*, 9, 227–239. <https://doi.org/10.2147/NSS.S121076>
- Kolivakis, T.T., Margolese, H.C., Beauclair, L. y Chouinard, G. (2001). Olanzapine-induced somnambulism. *Am J Psychiatry*, 158(7):1158. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.7.1158>.
- Kun, X., Cai, H. y Subramanian, P. (2018). Melatonin and sleep. *Biological Rhythm Research*, 1–4. <https://doi.org/10.1080/09291016.2018.1443554>
- Kupfer, D.J., Wyatt, R. J., Scott, J. y Snyder, F. (1970) Sleep Disturbance in Acute Schizophrenic Patients. *Am. J. Psvchiaz*, 126(9), 47-57. <https://doi.org/10.1176/ajp.126.9.1213>
- Lauer, C.J. y Krieg, J.C. (1998). Slow-wave sleep and ventricular size: a comparative study in schizophrenia and major depression. *Biol Psychiatry*, 15;44(2), 121-128. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(97\)00342-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(97)00342-9)
- Lauer, C.J., Schreiber, W., Pollmächer, T., Holsboer, F., y Krieg, J.C. (1997). Sleep in schizophrenia: a polysomnographic study on drug-naive patients. *Neuropsychopharmacology*, 16(1), 51-60. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(96\)00159-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(96)00159-5)
- Lemoine, P. y Zisapel, N. (2012). Prolonged-release formulation of melatonin (Circadin) for the treatment of insomnia. *Expert Opinion Pharmacother*, 13(16), 895-905. <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.667076>

- Lerner, A. B., Case, J.D, Takahashi, Y. Lee, T.H. y Mori, W. (1958). Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *Journal of the American Chemical Society*, 80(10), 2587-2587. <https://doi.org/10.1021/ja01543a060>
- Lester, J. (2014). The Use of Meta-Analysis and Forest Plots to Examine and Display Data in Oncology Research. *Journal of the advanced practitioner in oncology*, 5(6), 465–470.
- Lieberman, J. A., y Koreen, A. R. (1993). Neurochemistry and neuroendocrinology of schizophrenia: a selective review. *Schizophr Bull*, 19(2):371-429. <https://doi.org/10.1093/schbul/19.2.371>.
- Lindner, C., Dannlowski, U., Bauer, J., Ohrmann, P., Lencer, R., Zwitserlood, P., Kugel, H. y Suslow, T. (2016). Affective Flattening in Patients with Schizophrenia: Differential Association with Amygdala Response to Threat-Related Facial Expression under Automatic and Controlled Processing Conditions. *Psychiatry Investigation*, 13 (1), 102-111. <https://doi.org/10.4306/pi.2016.13.1.102>
- Maldonado, M.D., Reiter, R.J. y Perez-San-Gregorio, M.A. (2009). Melatonin as a potential therapeutic agent in psychiatric illness. *Hum. Psychopharmacol*, 24(5), 391–400. <https://doi.org/10.1002/hup.1032>.
- Mann, K., Rossbach, W., Müller, M.J., Müller-Siecheneder, F., Pott, T., Linde, I., Dittmann, R.W. y Heimke, C. (2006). Nocturnal hormone profiles in patients with schizophrenia treated with olanzapine. *Psychoneuroendocrinology*, 31(2), 256-264. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.08.005>.
- Manoach, D.S., Demanuele, C., Wamsley, E.J., Vangel, M., Montrose, D.M., Miewald, J., Kupfer, D., Buysse, D., Stickgold, R. y Keshavan, M.S. (2014). Sleep spindle deficits in antipsychotic-naïve early course schizophrenia and in non-psychotic first-degree relatives. *Front Hum Neurosci*, 7(8), 762. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00762>
- Marder, S. R., & Galderisi, S. (2017). The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 16(1), 14–24. <https://doi.org/10.1002/wps.20385>

- Maust, D., Cristancho, M., Gray, L., Rushing, S., Tjoa, C. y Thase, M. E. (2012). Psychiatric rating scales en M. J. Aminoff, F. Boller y D. F. Swaab (Ed.) *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 106, pp. 227-237). Elsevier. <https://doi.org.10.1016/B978-0-444-52002-9.00013-9>.
- McCoy, C. E. (2017) Understanding the intention-to-treat principle in randomized controlled trials. *West J Emerg Med*, 18(6), 1075–1078. <https://doi.org.10.5811/westjem.2017.8.35985>
- McLeod, M. N. y Fisher, P. (1978) Pavor nocturnus in a schizophrenic patient: a review and case study. *Am J Psychiatry*, 135 (1978), 235-236
- Microsoft (2021) *CONFIDENCE.T function*. <https://support.microsoft.com/en-us/office/confidence-t-function-e8eca395-6c3a-4ba9-9003-79ccc61d3c53>
- Monti, J.M. y Monti, D. (2004). Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. *Sleep Med. Rev*, 8(2), 133-148. [https://doi.org.10.1016/S1087-0792\(02\)00158-2](https://doi.org.10.1016/S1087-0792(02)00158-2)
- Monti, J.M. y Monti, D. (2005). Sleep disturbance in schizophrenia. *Int Rev Psychiatry*, 17(4), 247-53. <https://doi.org.10.1080/09540260500104516>
- Monti, J.M., BaHammam, A.S., Pandi-Perumal, S.R., Bromundt, V., Spence, D.W., Cardinali, D.P. y Brown G.M. (2012). Sleep and circadian rhythm dysregulation in schizophrenia. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 43, 209-216. <https://doi.org.10.1016/j.pnpbp.2012.12.021>
- Morera-Fumero, A. L. y Abreu-Gonzalez, P. (2013). Role of Melatonin in Schizophrenia. *Int. J. Mol. Sci*, 14, 9037-9050. <https://doi.org.10.3390/ijms14059037>
- Moser, D., Anderer, P., Gruber, G., Parapatics, S., Loretz, E., Boeck, M., Kloesch, G., Heller, E., Schmidt, A., Danker-Hopfe, H., Saletu, B., Zeitlhofer, J., y Dorffner, G. (2009). Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen & Kales: effects on sleep scoring parameters. *Sleep*, 32(2), 139–149. <https://doi.org.10.1093/sleep/32.2.139>

- Moustafa, A. A. (2021). Sleep Basics en Moustafa, A. A *Cognitive and Behavioral Dysfunction in Schizophrenia* (170) Elsevier
- Najmi, A., Siddiqui, F., Ray, A., Jhaj, R. y Sadasivam, B. (2020). Risperidone-induced Somnambulism: A Case Report and Brief Review of Literature. *Cureus*, 12(3): e7238. <https://doi.org.10.7759/cureus.7238>
- National Institutes of Health (s.f.) a. *Mental Illness*. <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/mental-illness>
- National Institutes of Health (s.f.) b. *Proband*. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/genetics-dictionary/def/proband>
- Nations Online Countries of the World (2017). *Countries of the First World*. [https://www.nationsonline.org/oneworld/first\\_world.htm](https://www.nationsonline.org/oneworld/first_world.htm)
- Navarro, A. y Herrán, L. (2007). *Conociendo el sueño. Qué es y cómo controlarlo*. Centro Delta *Psicología*. <http://centrodelta.com/wp-content/uploads/2014/04/conociendo-el-sueno-que-es-y-como-controlarlo1.pdf>
- Neurim Pharmaceuticals, Inc. (s.f.). *Neurim Pharmaceuticals*. <http://www.neurim.com/>
- Normand, S.L. (1999). Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Stat Med*, 15;18(3), 321-59. [https://doi.org.10.1002/\(sici\)1097-0258\(19990215\)18:3<321::aid-sim28>3.0.co;2-p](https://doi.org.10.1002/(sici)1097-0258(19990215)18:3<321::aid-sim28>3.0.co;2-p).
- Nowak, R., McMillen, I.C., Redman, J. y Short, R. V. (1987). The correlation between serum and salivary melatonin concentrations and urinary 6-hydroxymelatonin sulphate excretion rates: two non-invasive techniques for monitoring human circadian rhythmicity. *Clin Endocrinol*, 27(4), 445-452. <https://doi.org.10.1111/j.1365-2265.1987.tb01172.x>
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and

exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372(n160)  
<https://doi.org.10.1136/bmj.n160>

Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., Shamseer, L., Tetzlaff, J.M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R. Glanville, J., Grimshaw, J M., Hróbjartsson, A. Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E. McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372(n71). <https://doi.org.10.1136/bmj.n71>.

Patel, A.K., Reddy, V. y Araujo, J.F. (22 de abril de 2021). *Physiology, Sleep Stages*. In: *StatPearls* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>

Patino, C. M., y Ferreira, J. C. (2018). Internal and external validity: can you apply research study results to your patients? *Jornal brasileiro de pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*, 44(3), 183.  
<https://doi.org/10.1590/S1806-37562018000000164>

Pilette WL. (1978). Phenothiazines and night terrors. *Am J Psychiatry*, 135(7):869.  
<https://doi.org10.1176/ajp.135.7.869a>.

Poulin, J., Chouinard, S., Pampoulova, T., Lecomte, Y., Stip, E, y Godbout, R. (2010). Sleep habits in middle-aged, non-hospitalized men and women with schizophrenia: a comparison with healthy controls. *Psychiatry Res*, 30;179(3), 274-278.  
<https://doi.org.10.1016/j.psychres.2009.08.009>

Poulin, J., Daoust, A.M., Forest, G., Stip, E. y Godbout, R. (2003). Sleep architecture and its clinical correlates in first episode and neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Schizophr Res*, 1;62(1-2):147-153. [https://doi.org.10.1016/s0920-9964\(02\)00346-8](https://doi.org.10.1016/s0920-9964(02)00346-8)

Prueter, C., Luecke, F.G. y Hoff, P. (2005). Pavor nocturnus as a side effect of a single daily risperidone dose. *Gen Hosp Psychiatry*, 27(4):300-1.  
<https://doi.org10.1016/j.genhosppsy.2005.02.007>.

Psychotherapy Evidence Database. (5 de julio de 2021). *PEDro scale*.  
<https://pedro.org.au/english/resources/pedro-scale/>

- Quera-Salva, M.A., y Claustrat, B. (2018). Mélatonine: aspects physiologiques et pharmacologiques en relation avec le sommeil, intérêt d'une forme galénique à libération prolongée (Circadin ®) dans l'insomnie. *L'Encéphale*, 44(6), 548-557. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2018.06.005>
- RAE (2020). *Ecolalia*. <https://dle.rae.es/ecolalia>
- Rao, ML, Gross, G., Strebel, B., Halaris, A., Huber, G., Bräuning, P., Brttunig, P. y Marler, M. (1994). Circadian rhythm of tryptophan, serotonin, melatonin, and pituitary hormones in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 35, 151–63. [https://doi.org/10.1016 / 0006-3223 \(94\) 91147-9](https://doi.org/10.1016 / 0006-3223 (94) 91147-9)
- Rek, S., Sheaves, B., y Freeman, D. (2017). Nightmares in the general population: identifying potential causal factors. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 52(9), 1123–1133. <https://doi.org/10.1007/s00127-017-1408-7>
- Remington, G., Hahn, M.K., Agarwal, S.M., Chintoh, A. y Agid, O. (2021). Schizophrenia: Antipsychotics and drug development. *Behav Brain Res*, 24;414:113507. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113507>.
- Robinson, S., Rosca, P., Durst, R., Shai, U., Ghinea, C., Schmidt, U., y Nir, I. (1991). Serum melatonin levels in schizophrenic and schizoaffective hospitalized patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84(3), 221–224. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1991.tb03133.x>
- Rzepka-Migut, B. y Paprocka, J. (2020). Melatonin-Measurement Methods and the Factors Modifying the Results. A Systematic Review of the Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(1916), 1-18; <https://doi.org/10.3390/ijerph17061916>
- Sahbaz, C., Özer, O.F., Kurtulmus, A., Kırpınar, I., Sahin, F. y Guloksuz, S. (2019). Evidence for an association of serum melatonin concentrations with recognition and circadian preferences in patients with schizophrenia. *Metabolic Brain Disease*, 34(3), 865-874 <https://doi.org/10.1007 / s11011-019-00395-3>

- Salari, N., Khazaie, H., Hosseinian-Far, A., Khaledi-Paveh, B., Ghasemi, H., Mohammadi, M. y Shohaimi, S. (2020). The effect of acceptance and commitment therapy on insomnia and sleep quality: A systematic review. *BMC Neurology*, 20 (300), 1-18. <https://doi.org.10.1186/s12883-020-01883-1>
- Salín-Pascual, R. J. (2005). Neurobioquímica y farmacología de los antipsicóticos atípicos. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 6(6), 500-507
- Sasidharan, A., Kumar, S., Nair, A.K., Lukose, A., Marigowda, V., John, J.P. y Kutty, B.M. (2017). Further evidences for sleep instability and impaired spindle-delta dynamics in schizophrenia: a whole-night polysomnography study with neuroloop-gain and sleep-cycle analysis. *Sleep Med*, 38:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.sleep>.
- Seeman, M. V. (2018). Successful treatment of nightmares may reduce psychotic symptoms in schizophrenia. *World journal of psychiatry*, 8(3), 75–78. <https://doi.org/10.5498/wjp.v8.i3.75>
- Seeman, M.V. (2011). Sleepwalking, a possible side effect of antipsychotic medication. *Psychiatr Q*, 82(1):59-67. <https://doi.org.10.1007/s11126-010-9149-8>.
- Serretti, A., De Ronchi, D., Lorenzi, C. y Berardi, D. (2004). New antipsychotics and schizophrenia: a review on efficacy and side effects. *Curr Med Chem*, 11(3):343-58. <https://doi.org.10.2174/0929867043456043>
- Shamir, E., Laudon, M., Barak, Y., Anis, Y., Rotenberg, V., Elizur, A. y Zisapel, N. (2000). Melatonin improves sleep quality of patients with chronic schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 61(5), 373–377. <https://doi.org.10.4088 / jcp.v61n0509>
- Shamir, E., Rotenberg, V.S., Laudon, M., Zisapel, N. y Elizur, A. (2000). First-night effects of melatonin treatment in patients with chronic schizophrenia. *J Clin Psychopharmacology*, 20(6), 691–694. <https://doi.org.10.1097 / 00004714-200012000-00017>
- Sharma, A., Jacob, A., Tandon, M. y Kumar, D. (2010). Orphan drug: Development trends and strategies. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, 2(4), 290–299. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.72128>

- Sheaves, B., Onwumere, J., Keen, N., Stahl, D., y Kuipers, E. (2015). Nightmares in Patients With Psychosis: The Relation With Sleep, Psychotic, Affective, and Cognitive Symptoms. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 60(8), 354–361. <https://doi.org/10.1177/070674371506000804>
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., y McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 49(1-2), 1–52. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(01\)00163-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00163-3)
- Siegel, J.M. (2004). The neurotransmitters of sleep. *J Clin Psychiatry*, 65 Suppl 16:4-7
- Sletten, T. L., Vincenzi, S., Redman, J. R., Lockley, S. W., y Rajaratnam, S. M. (2010). Timing of sleep and its relationship with the endogenous melatonin rhythm. *Frontiers in neurology*, 1, 137. <https://doi.org/10.3389/fneur.2010.00137>
- Slowik, J. M. y Collen, J. F. (2020). Obstructive Sleep Apnea. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459252/>
- Smieskova, R., Fusar-Poli, P., Allen, P., Bendfeldt, K., Stieglitz, R.D., Drewe, J., Radue, E.W., McGuire, P.K., Riecher-Rössler, A. y Borgwardt, S.J. (2009). The effects of antipsychotics on the brain: what have we learnt from structural imaging of schizophrenia? - a systematic review. *Curr Pharm Des*, 15(22):2535-49. <https://doi.org/10.2174/138161209788957456>.
- Smurra, M.V., Dury, M., Aubert, G., Rodenstein, D.O. y Liistro, G. (2001). Sleep fragmentation: comparison of two definitions of short arousals during sleep in OSAS patients. *Eur Respir J.*, 17(4), 723-727. <https://doi.org/10.1183/09031936.01.17407230>
- Society for Neuroscience (2012). Das Gehirn Eine kurze Zusammenfassung über das Gehirn und das Nervensystem (p.30). <https://docplayer.org/66572-Das-gehirn-eine-kurze-zusammenfassung-ueber-das-gehirn-und-das-nervensystem-society-for-neuroscience.html>
- Sood, S. (2018). Melatonin and sleep in schizophrenia: a commentary. *Sleep Medicine and Disorders: International Journal*, 2(4), 93-94. <https://doi.org/10.15406 /smdij.2018.02.00049>

- StatsDirect Limited (2016) *Forest (Meta-analysis) Plot*.  
[https://www.statsdirect.com/help/graphics/cochrane\\_plot.htm](https://www.statsdirect.com/help/graphics/cochrane_plot.htm)
- Stummer, L., Markovic, M. y Maroney, M. (2018) Pharmacologic Treatment Options for Insomnia in Patients with Schizophrenia. *Medicines*, 5(3), 1-11. [https://doi.org.10.3390 /medicinas5030088](https://doi.org.10.3390/medicinas5030088).
- Suresh, P.N., Andrade, C., Bhakta, S.G. y Singh, N.M. (2007). Melatonin in schizophrenic outpatients with insomnia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 68(2), 237-241. [https://doi.org.10.4088 /jcp.v68n0208](https://doi.org.10.4088/jcp.v68n0208).
- Sutar, R., y Chaturvedi, S. K. (2020). Symptom profile and diagnostic utility of depersonalization-derealization disorder: A retrospective critical review from India. *Indian journal of psychiatry*, 62(1), 91–94. [https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\\_347\\_19](https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_347_19)
- Swihart, B. J., Caffo, B., Bandeen-Roche, K., y Punjabi, N. M. (2008). Characterizing sleep structure using the hypnogram. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 4(4), 349–355.
- Tan, D. X., Xu, B., Zhou, X., y Reiter, R. J. (2018). Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(2), 301. <https://doi.org/10.3390/molecules23020301>
- Tordjman, S., Chokron, S., Delorme, R., Charrier, A., Bellissant, E., Jaafari, N. y Fougrou, C. (2017). Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr Neuropharmacol*, 15(3), 434–443. <https://doi.org.10.2174/1570159X14666161228122115>
- Transparency Market Research (2018). *Insomnia market (treatment type: benzodiazepines, non-benzodiazepines, antidepressants, orexin antagonists, melatonin antagonists, devices and other types of treatment; sales channel: hospital pharmacies, retail pharmacies, and drug stores and online pharmacies): analysis, size, participation Growth, trends and forecasts 2017-*. <https://www.transparencymarketresearch.com/insomnia-market.html>

- Vachharajani, N.N., Yeleswaram, K. y Boulton, D.W. (2003). Preclinical pharmacokinetics and metabolism of BMS-214778, a novel melatonin receptor agonist. *J Pharm Sci*, 92(4):760-72. <https://doi.org.10.1002/jps.10348>.
- Van Cauter, E., Linkowski, P., Kerkhofs, M., Hubain, P., L’HermiteBalériaux, M., Leclercq, R., et al. (1991). Circadian and sleep-related endocrine rhythms in schizo- phrenia. *Arch. Gen. Psychiatry*, 48, 348–356. <https://doi.org.10.1001/archpsyc.1991.01810280064009>
- Vásquez, E., Altamirano, V. J., Calderón, J., Mendoza, D. y Carrillo, E. (2007). Normativa para la Realización de Trabajos Académicos y de Investigación. En la Universidad La Salle Morelia. *Universidad La Salle Morelia*
- Verhagen, A.P., de Vet, H.C., de Bie, R.A., Kessels, A.G., Boers, M., Bouter, L.M. y Knipschild, P.G. (1998). The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol*, 51(12), 1235-1241. [https://doi.org.10.1016/s0895-4356\(98\)00131-0](https://doi.org.10.1016/s0895-4356(98)00131-0).
- Vyazovskiy V. V. (2015). Sleep, recovery, and metaregulation: explaining the benefits of sleep. *Nature and science of sleep*, 7, 171–184. <https://doi.org/10.2147/NSS.S54036>
- Waite, F., Sheaves, B., Isham, L., Reeve, S., y Freeman, D. (2020). Sleep and schizophrenia: From epiphenomenon to treatable causal target. *Schizophrenia research*, 221, 44–56. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.11.014>
- Watson, C. J., Baghdoyan, H. A., y Lydic, R. (2010). Neuropharmacology of Sleep and Wakefulness. *Sleep medicine clinics*, 5(4), 513–528. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2010.08.003>
- Wells, G., Shea, B., O’Connell, D. Robertson, J. Peterson, J., Welch, V., Losos, M. y Tugwell, P. (2021). *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomized Studies in Meta-Analysis*. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
- West, S.L., Gartlehner, G., Mansfield, A.J., Poole, C., Tant, E., Lenfestey, N., Lux, L. J., Amoozegar, J., Morton, S. C., Carey, T. C., Viswanathan, M. y Lohr, K. N. (2010). *Comparative Effectiveness Review Methods: Clinical Heterogeneity [Internet]. Table 7*,

*Summary of common statistical approaches to test for heterogeneity.*  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53317/table/ch3.t2/>

Wirz-Justice, A., Cajochen, C. y Nussbaum, P. (1997). A schizophrenic patient with an arrhythmic circadian rest-activity cycle. *Psychiatry Res*, 73(1-2), 83–90.  
[https://doi.org.10.1016 / s0165-1781 \(97\) 00117-0](https://doi.org.10.1016 / s0165-1781 (97) 00117-0).

Wishart, D.S., Feunang, Y.D., Guo, A.C., Lo, E.J., Marcu, A., Grant, J.R., Sajed, T., Johnson, D., Li, C., Sayeeda, Z., Assempour, N., Iynkkaran, I., Liu, Y., Maciejewski, A., Gale, N., Wilson, A., Chin, L., Cummings, R., Le, D., Pon, A., Knox, C. y Wilson, M. (2017-2018). DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res*.  
<https://doi.org.10.1093/nar/gkx1037>

World Health Organization (2018). *Ageing and health*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>

Wulff, K., Dijk, D.J., Middleton, B., Foster, R.G. y Joyce, E.M. (2012). Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 200(4), 308–316.  
<https://doi.org.10.1192 / bjp.bp.111.096321>

Wulff, K., Joyce, E., Middleton, B., Dijk, D.J., Foster, R.G. (2006). The suitability of actigraphy, diary data, and urinary melatonin profiles for quantitative assessment of sleep disturbances in schizophrenia: a case report. *Chronobiol International*, 23(1-2), 485-495.  
<https://doi.org.10.1080 / 07420520500545987>

Zarcone, V. y Benson, K. (1997). BPRS symptom factors and sleep variables in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 66(11), 111-120. [https://doi.org.10.1016/S0165-1781\(96\)02857-0](https://doi.org.10.1016/S0165-1781(96)02857-0)

Zergham, A. S. y Chauhan, Z. (2020). Somnambulism. *StatPearls*.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559001/>

Zhdanova, I.V., Wurtman, R.J., Balcioglu, A., Kartashov, A.I. y Lynch, H.J. (1998). Endogenous melatonin levels and the fate of exogenous melatonin: age effects. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 53(4): B293-8. <https://doi.org.10.1093/gerona/53a.4.b293>.

Zielinski, M. R., McKenna, J. T., y McCarley, R. W. (2016). Functions and Mechanisms of Sleep. *AIMS neuroscience*, 3(1), 67–104. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2016.1.67>

Zisapel, N. (2018). New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol*, 175(16), 3190-3199. <https://doi.org.10.1111/bph.14116>

## Apéndice A. Calidad de los Estudios

**Tabla A1**

*Calificación de la Calidad de los Estudios con base en NOS, estudios caso control*

Aspecto	Ítem	Afonso, et al. 2011	Bromundt, et al. 2011	Sahbaz, et al. 2019	Wirz- Justice, et al. 1997	Wulff, et al. 2006	Wulff, et al. 2011
Selección	1. ¿La definición de caso es adecuada?	1	1	1	1	0	1
	2. Representatividad de los casos.	1	1	1	1	0	1
	3. Selección de controles.	0	0	0	0	0	0
	4. Definición de controles.	1	1	1	1	0	1
Comparabilidad	5. Comparabilidad de casos y controles sobre la base del diseño o análisis.	2	0	1	2	0	2
Exposición	6. Comprobación de la exposición	1	1	1	1	1	1
	7. Mismo método de verificación para casos y controles	1	0	1	1	0	1
	8. Tasa de no-respuesta	1	1	1	1	0	0
<b>Total</b>		8	5	6	8	1	7

*Nota.* Cohorte se refiere al grupo de individuos que comparten una característica común, como el año de nacimiento. En el campo de la medicina, una cohorte es un grupo que forma parte de un ensayo clínico o estudio al que se observa durante un período de tiempo (Instituto Nacional del Cáncer, s.f.). La calificación máxima alcanzable en NOS es de 9 puntos.

**Tabla A2***Calificación de la Calidad de los Estudios con base en NOS, estudio de cohorte*

<b>Aspecto</b>	<b>Ítem</b>	Mann, et al. 2006
Selección	1. Representatividad de la cohorte expuesta.	0
	2. Selección de la cohorte no expuesta.	0
	3. Comprobación de la exposición.	1
	4. Demostración que el resultado de interés no estaba presente al inicio del estudio.	1
Comparabilidad	5. Comparabilidad de cohortes sobre la base del diseño o análisis.	0
Resultados	6. Evaluación de resultados.	1
	7. ¿El seguimiento fue lo suficientemente largo para que ocurrieran los resultados?	1
	8. Adecuación del seguimiento de cohortes.	1
	<b>Total</b>	<b>5</b>

**Tabla A3***Calificación de la Calidad de los Estudios con base en la Lista Delphi*

Aspecto	ítem (0/1)	Baandrup, Fasmer, et al. 2016	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	Shamir, Laudon, et al. 2000	Shamir, Rotenberg, et al. 2000	Suresh, et al. 2007
	1. ¿Se realizó un método de aleatorización?	1	1	1	1	1
Asignación de tratamiento	2. ¿Se ocultó la asignación de tratamiento?	0	1	1	1	0
Comparabilidad de pronóstico	3. ¿Los grupos eran similares al inicio del estudio con respecto a los indicadores de pronóstico más importantes?	1	1	1	1	1
Población	4. ¿Se especifica el criterio de elegibilidad?	1	1	1	1	1
Cegamiento	5. ¿El evaluador de resultados estaba cegado?	0	1	1	1	1
	6. ¿El proveedor de atención estaba cegado?	1	1	1	1	1
	7. ¿El paciente estaba cegado?	1	1	1	1	1
Análisis	8. ¿El estudio proporciona tanto medidas puntuales como medidas de variabilidad para al menos un resultado clave?	0	1	1	1	1
	9. ¿El análisis incluye intención a tratar?	1	1	1	1	1
<b>Total</b>		<b>6</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>8</b>

*Nota.* La calificación máxima alcanzable en la Lista Delphi es de 9 puntos.

## Apéndice B. Cuestionario Matutino-Vespertino (CMV)

Consta de 19 ítems y evalúa cronotipos en una escala de 16 a 86. CMV clasifica sujetos como "tipos matutinos" (59-86), "tipos intermedios" (42-58) y "tipos nocturnos" (16-41). Los puntajes CMV más altos (propensos a la mañana) tienen un avance en la fase de ritmo de secreción de melatonina en comparación con personas con puntajes más bajos (propensión al anochecer) en la población general. (Morera-Fumero y Abreu-Gonzalez, 2013). El cuestionario se muestra a continuación

1. Teniendo en cuenta solo el ritmo en donde se "siente mejor", si pudiera planificar su día con total libertad, ¿a qué hora se levantarías? Respuestas: 5:00am-6:30am: 5 puntos. De 6:30am-7:45am: 4 puntos. De 7:45am a 9:45am: 3 puntos. De 9:45am-11am: 2 puntos. De 11:00am-12pm: 1 punto.

2. Teniendo en cuenta solo el ritmo en donde se "siente mejor", ¿a qué hora se iría a la cama si fueras completamente libre de planificar su tarde? Respuestas: 8:00pm-9:00pm: 5 puntos De 9:00pm-10:15pm: 4 puntos. De 10:15pm-12:30am: 3 puntos. De 12:30am-1:45am: 2 puntos. De 1:45am-3am: 1 punto.

3. Si hay una hora específica en la que se tiene que levantar en la mañana, ¿en qué medida depende de ser despertado por la alarma de su reloj? Respuestas: Para nada dependiente: 4 puntos. Levemente dependiente: 3 puntos. Bastante dependiente: 2 puntos. Muy dependiente: 1 punto.

4. Asumiendo condiciones ambientales adecuadas, ¿qué tan fácil encuentra levantarse en las mañanas? Respuestas: Para nada fácil: 1 punto. No muy fácil: 2 puntos. Bastante fácil: 3 puntos. Muy fácil: 4 puntos.

5. ¿Qué tan alerta se siente durante la primera media hora después de levantarse por la mañana? Respuestas: Para nada alerta: 1 punto. Levemente alerta: 2 puntos. Bastante alerta: 3 puntos. Muy alerta: 4 puntos.

6. ¿Cómo es su apetito durante la primera media hora después de que se levanta? Respuestas: Muy poco: 1 punto. Bastante poco: 2 puntos. Bastante bueno: 3 puntos. Muy bueno: 4 puntos.

7. Durante la primera media hora después de que se levanta por la mañana, ¿qué tan cansado se siente? Respuestas: Muy cansado: 1 punto. Bastante cansado: 2 puntos. Bastante fresco: 3 puntos. Muy fresco: 4 puntos.

8. Cuando no tiene compromisos al siguiente día, ¿a qué hora se va a la cama en comparación con su hora habitual de acostarse? Respuestas: Raramente o nunca tarde: 4 puntos. Menos de una hora más tarde: 3 puntos. De 1-2 horas más tarde: 2 puntos. Más de 2 horas más tarde: 1 punto.

9. Ha decidido comprometerse a realizar algunos ejercicios físicos. Un amigo le sugiere hacerlos 1 hora 2 veces por semana y el mejor horario para él es entre 7:00am-8:00am. Teniendo en cuenta sólo el ritmo en donde se “siente mejor”, ¿usted cómo lo consideraría? Respuestas: Estaría bien: 4 puntos. Estaría razonable bien: 3 puntos. Difícil: 2 puntos. Muy difícil: 1 punto.

10. Por la tarde, ¿a qué hora se siente cansado y como resultado necesita dormir? Respuestas: 8:00pm-9:00pm: 5 puntos. De 9:00pm-10:15pm: 4 puntos. 10:15pm-12:45pm: 3 puntos. De 12:45am-2:00am: 2 puntos. De 2:00am-3:00am: 1 punto.

11. Usted desea tener un máximo rendimiento para una prueba en la que sabe será exhaustiva mentalmente y durará 2 horas. Está completamente libre para planear su día. Considerando el ritmo en donde se “siente mejor”, ¿cuál de los siguientes cuatro horarios elegiría? Respuestas: De 8:00am-10:00am, 6 puntos. De 11:00am-1:00pm, 4 puntos. De 3:00pm-5:00pm, 2 puntos. De 7:00pm-9:00pm, 0 puntos.

12. Si usted fuera a la cama a las 11:00pm, ¿en qué nivel de cansancio se encontraría? Respuestas: Para nada cansado: 0 puntos. Un poco cansado: 2 puntos. Bastante cansado: 3 puntos. Muy cansado: 5 puntos.

13. Por alguna razón, usted tiene que acostarse muchas horas después a comparación a su horario habitual, pero no hay necesidad de levantarse en alguna hora en particular a la mañana siguiente ¿Cuál de los siguientes eventos le gustaría experimentar más? Respuestas: Despertar a la hora habitual y no volverse a dormir: 4 puntos. Despertarse a la hora habitual y dormir a partir de entonces: 3 puntos. Despertarse a la hora habitual, pero volver a dormirse: 2 puntos. No despertarse hasta después de lo usual: 1 punto.

14. Tiene que permanecer despierto una noche, entre 4:00am-6:00am para realizar una guardia nocturna. No tiene compromisos al día siguiente ¿A qué situación se adaptaría mejor? Respuestas: No ir a la cama hasta que la guardia haya concluido: 1 punto. Tomar una siesta antes y dormir después: 2 puntos. Dormir bien antes y tomar una siesta después: 3 puntos. Dormir todo antes de la guardia: 4 puntos.

15. Tiene que ejercitarse fuertemente durante 2 horas. Tiene completa libertad para planear su día y considerando el ritmo en donde se “siente mejor”, ¿cuál de los siguientes horarios elegiría? 8:00am-10:00am: 4 puntos. 11:00am-1:00pm: 3 puntos. 3:00pm-5:00pm: 2 puntos. 7:00pm-9:00pm: 1 punto.

16. Ha decidido comprometerse a realizar algunos ejercicios físicos. Un amigo le sugiere hacerlos 1 hora 2 veces por semana y el mejor horario para él es entre 10:00am-11:00am. Teniendo en cuenta sólo el ritmo en donde se “siente mejor”, ¿usted cómo lo consideraría? Respuestas: Estaría bien: 4 puntos. Estaría razonable bien: 3 puntos. Difícil: 2 puntos. Muy difícil: 1 punto.

17. Suponga que pueda elegir su propio horario de trabajo. Asuma que trabaja 5 horas al día (incluyendo descansos), su trabajo es interesante y la paga es por resultados. ¿Qué horario de 5 horas consecutivas seleccionaría? Respuestas: 12:00am-5:00am: 1 punto. 5:00am-10:00am: 5 puntos. 7:00am-12:00pm: 4 puntos. 10:00am-3:00pm: 3 puntos. 5:00pm-10:00pm: 2 puntos. 10:00pm-3:00am: 1 punto.

18. ¿En qué horario del día cree que sea el pico en donde se sienta mejor? Respuestas: 12:00am-5:00am: 1 punto. 5:00am-10:00am: 5 puntos. 7:00am-12:00pm: 4 puntos. 10:00am-3:00pm: 3 puntos. 5:00pm-10:00pm: 2 puntos. 10:00pm-3:00am: 1 punto.

19. Una vez escuchado sobre tipos de personas “matutinas” y “vespertinas” ¿Cuál de estos tipos de persona se considera usted? Definitivamente un tipo “matutino”: 6 puntos. Tipo “matutino” bastante más que tipo “vespertino”: 4 puntos. Tipo “vespertino” bastante más que tipo “matutino”: 2 puntos. Definitivamente tipo “vespertino”: 0 puntos (Horne y Östberg, 1976).

## Apéndice C. Intervalos de Confianza (IC) y Diferencia de Medias Estandarizada (DME)

**Tabla C1**

*IC, DME y datos pertinentes para su cálculo, correspondientes a cuantificación de melatonina y de 6-SM*

Artículo	Unidades	control			problema			IC	IC <sub>LI</sub>	IC <sub>LS</sub>	IC	IC <sub>LI</sub>	IC <sub>LS</sub>	DME
		n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	control	control	control	problema	problema	problema	
Afonso, et al. 2011	MLT (pg/mL)	34.00	5.60	3.58	34.00	4.78	2.40	1.25	4.35	6.85	0.84	3.94	5.61	-0.28
Bromundt, et al. 2011	MLT (pg/mL)	6.00	1.37	0.53	4.00	1.57	0.40	0.56	0.81	1.93	0.63	0.93	2.20	0.42
Mann, et al. 2006	MLT (pg/mL)	8.00	506.00	73.31	8.00	559.60	110.38	61.29	444.71	567.28	92.28	467.33	651.88	0.58
Sahbaz, et al. 2019	MLT (pg/mL)	40.00	134.85	93.93	47.00	222.48	22.24	30.04	104.81	164.89	6.53	215.95	229.01	1.51
Wirz-Justice, et al. 1997	6-SM (pg/h)	NC	NC	NC	1.00	384615.39	413176.02	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC

*Nota.* n representa el tamaño de muestra,  $\bar{x}$  la media, s la desviación estándar, IC el intervalo de confianza, IC<sub>LI</sub> el límite inferior del intervalo de confianza, IC<sub>LS</sub> el límite superior del intervalo de confianza, MLT melatonina, 6-SM 6-sulfatoximelatonina y NC no calculado. Todas las investigaciones donde se cuantifica la melatonina o su metabolito (6-SM) estudian a la melatonina como biomarcador.

**Tabla C2**

*IC, DME y datos pertinentes para su cálculo, correspondientes a eficiencia del sueño*

	Artículo	Unidades	control			problema			IC	IC <sub>LI</sub>	IC <sub>LS</sub>	IC	IC <sub>LI</sub>	IC <sub>LS</sub>	DME
			n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	control	control	control	problema	problema	problema	
<b>MLT endógena</b>	Afonso, et al. 2011	%	34	96.30	3.00	34.00	92.80	6.01	1.05	95.25	97.35	2.10	90.70	94.90	-0.78
	Bromundt, et al. 2011	%	7	92.40	3.00	7.00	85.60	6.90	2.77	89.63	95.17	6.38	79.22	91.98	-1.37
	Wulff, et al. 2011 (s. I)	%	21	81.70	6.30	10.00	81.60	10.70	2.87	78.83	84.57	7.65	73.95	89.25	-0.01
	Wulff, et al. 2011 (s. II)	%	21	81.70	6.30	10.00	83.30	5.20	2.87	78.83	84.57	3.72	79.58	87.02	0.28
	Wulff, et al. 2011 (prom.)	%	21	81.70	6.30	10.00	82.45	7.95	2.87	78.83	84.57	5.69	76.76	88.14	0.11
<b>MLT exógena</b>	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	%	13	89.00	6.00	10.00	90.60	6.60	3.63	85.37	92.63	4.72	85.88	95.32	0.25
	Shamir, Laudon, et al. 2000	%	19	78.20	14.60	19.00	83.50	10.30	7.04	71.16	85.24	4.96	78.54	88.46	0.43
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000	%	7	94.00	7.00	7.00	96.00	4.00	6.47	87.53	100.4	3.70	92.30	99.70	0.36

*Nota.* las abreviaturas s. I y s. II corresponden a subgrupo I y subgrupo II (fase avanzada de sueño y fase normal, respectivamente) y la fila prom., el promedio de sus medias, desviaciones estándar y cálculos correspondientes.

**Tabla C3**

*IC, DME y datos pertinentes para su cálculo, correspondientes a latencia del sueño*

	Artículo	Unidades	control			problema			IC	IC <sub>LI</sub>	IC <sub>LS</sub>	IC	IC <sub>LI</sub>	IC <sub>LS</sub>	DME
			n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	control	control	control	problema	problema	problema	
<b>MLT endógena</b>	Afonso, et al. 2011	tiempo (min)	34	15.00	8.00	34.00	47.00	42.00	2.79	12.21	17.79	14.65	32.35	61.65	1.28
	Bromundt, et al. 2011	tiempo (min)	7	12.88	6.70	7.00	15.28	8.25	6.20	6.68	19.08	7.63	7.65	22.91	0.32
	Mann, et al. 2006	tiempo (min)	NC	NC	NC	10.00	25.60	19.10	NC	NC	NC	13.66	11.94	39.26	NC
	Wulff, et al. 2011 (s. I)	tiempo (min)	21	19.00	9.00	10.00	31.00	20.00	4.10	14.90	23.10	14.31	16.69	45.31	0.83
	Wulff, et al. 2011 (s. II)	tiempo (min)	21	19.00	9.00	10.00	37.00	13.00	4.10	14.90	23.10	9.30	27.70	46.30	1.64
	Wulff, et al. 2011 (promedio)	tiempo (min)	21	19.00	9.00	10.00	34.00	16.50	4.10	14.90	23.10	11.80	22.20	45.80	1.18
<b>MLT exógena</b>	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	tiempo (min)	13	12.20	9.50	10.00	11.80	10.70	5.74	6.46	17.94	7.65	4.15	19.45	-0.04
	Shamir, Laudon, et al. 2000	tiempo (min)	19	46.50	56.00	19.00	26.00	25.40	26.99	19.51	73.49	12.24	13.76	38.24	-0.50
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000	tiempo (min)	7	5.70	3.20	7.00	9.70	8.40	2.96	2.74	8.66	7.77	1.93	17.47	0.69
	Suresh, et al. 2007	tiempo (min)	20	66.60	31.80	20.00	68.40	72.60	14.88	51.72	81.48	33.98	34.42	102.38	0.03

*Nota.* Para Suresh, et al. 2007 se convirtieron horas a minutos para que todos los datos tuvieran las mismas unidades

**Tabla C4**

*IC, DME y datos pertinentes para su cálculo, correspondientes a tiempo total del sueño*

	Artículo	Unidades	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	IC	IC <sub>LI</sub>	IC <sub>LS</sub>	IC	IC <sub>LI</sub>	IC <sub>LS</sub>	DME
			control	control	control	problema	problema	problema	control	control	control	problema	problema	problema	
<b>MLT endógena</b>	Afonso, et al. 2011	min	34	445.80	43.20	34.00	597.00	103.20	15.07	430.73	460.87	36.01	560.99	633.01	2.07
	Bromundt, et al. 2011	min	7	616.20	52.20	7.00	613.80	139.20	48.28	567.92	664.48	128.74	485.06	742.54	-0.03
	Mann, et al. 2006	min	NC	NC	NC	10.00	429.30	36.90	NC	NC	NC	26.40	402.90	455.70	NC
	Wirz-Justice, et al. 1997	min	NC	NC	NC	1.00	607.00	145.45	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	Wulff, et al. 2011 (s. I)	min	21	364.80	37.20	10.00	484.80	102.00	16.93	347.87	381.73	72.97	411.83	557.77	1.72
	Wulff, et al. 2011 (s. II)	min	21	364.80	37.20	10.00	501.00	79.80	16.93	347.87	381.73	57.09	443.91	558.09	2.33
	Wulff, et al. 2011 (prom.)	min	21	364.80	37.20	10.00	492.90	90.90	16.93	347.87	381.73	65.03	427.87	557.93	2.00
	Wulff, et al. 2011 (promedio)	min	21	364.80	37.20	10.00	492.90	90.90	16.93	347.87	381.73	65.03	427.87	557.93	2.00
<b>MLT exógena</b>	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	min	13	452.70	171.60	10.00	469.10	67.70	103.70	349.00	556.40	48.43	420.67	517.53	0.14
	Shamir, Laudon, et al. 2000	min	19	468.00	138.00	19.00	462.00	103.00	66.51	401.49	534.51	49.64	412.36	511.64	-0.05
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000	min	7	400.00	86.00	7.00	427.00	53.00	79.54	320.46	479.54	49.02	377.98	476.02	0.39
	Suresh, et al. 2007	min	20	324.00	54.00	20.00	342.00	96.00	25.27	298.73	349.27	44.93	297.07	386.93	0.24

**Tabla C5**

*IC, DME y datos pertinentes para su cálculo, correspondientes a la duración y número de despertares nocturnos*

Artículo	Unidades	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	IC	IC <sub>LI</sub>	IC <sub>LS</sub>	IC	IC <sub>LI</sub>	IC <sub>LS</sub>	DME	
		control	control	control	problema	problema	problema	control	control	control	problema	problema	problema		
<b>MLT endógena</b>	Afonso, et al. 2011	Adimensional	34	0.69	0.41	34.00	1.28	0.86	0.14	0.55	0.83	0.30	0.98	1.58	0.93
	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	Adimensional	13	18.90	11.70	10.00	22.80	15.40	7.07	11.83	25.97	11.02	11.78	33.82	0.29
	Shamir, Laudon, et al. 2000	Adimensional	19	16.20	7.90	19.00	14.00	9.70	3.81	12.39	20.01	4.68	9.32	18.68	-0.25
<b>MLT exógena</b>	Shamir, Laudon, et al. 2000	min	19	64.60	46.50	19.00	47.80	46.00	22.41	42.19	87.01	22.17	25.63	69.97	-0.36
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000	min	7	23.80	25.40	7.00	16.40	12.20	23.49	0.31	47.29	11.28	5.12	27.68	-0.39
	Suresh, et al. 2007	Adimensional	20	1.70	0.57	20.00	0.75	0.91	0.27	1.43	1.97	0.43	0.32	1.18	-1.28

**Tabla C6**

*IC, DME y datos pertinentes para su cálculo, correspondientes a calidad subjetiva del sueño (ICSP)*

	Artículo	Unidades	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	IC	IC <sub>LI</sub>	IC <sub>LS</sub>	IC	IC <sub>LI</sub>	IC <sub>LS</sub>	DME
			control	control	control	problema	problema	problema	control	control	control	problema	problema	problema	
<b>MLT endógena</b>	Afonso, et al. 2011	Adimensional	34	4.74	2.79	34.00	6.03	2.47	0.97	3.77	5.71	0.86	5.17	6.89	0.49
	Bromundt, et al. 2011	Adimensional	NC	NC	NC	14.00	6.20	2.60	NC	NC	NC	1.50	4.70	7.70	NC
	Sahbaz, et al. 2019	Adimensional	40	4.81	3.20	47.00	7.04	3.11	1.02	3.79	5.83	0.91	6.13	7.95	0.71
	Wulff, et al. 2011	Adimensional	21	4.83	2.37	20.00	8.32	3.77	1.08	3.75	5.91	1.76	6.56	10.08	1.14
<b>MLT exógena</b>	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	Adimensional	27	2.30	0.91	28.00	1.71	0.81	0.36	1.94	2.66	0.31	1.40	2.02	-0.69

## Apéndice D. Datos Recolectados de Gráficos de los Estudios

**Tabla D1**

*Concentración de melatonina salival (pg/mL) durante el periodo en cama extraídos de  
Bromundt, et al. 2011*

	Alta amplitud (gpo. control)	Baja amplitud (gpo. problema)
	0.2	0.39
	0.35	0.42
	0.42	1.52
	0.95	0.4
	1.02	0.7
	0.41	0.92
	0.05	1.52
	0.1	2.4
	0.82	3.61
	1.1	0.1
	1.45	1.92
	3.22	2.63
	0.01	2.83
	0.01	5.22
	0.12	6.3
		1.2
		0.72
		0.88
		0.98
		1.5
<b>Promedio</b>	1.37	0.53
<b>Desv. est.</b>	1.57	0.40

**Tabla D2**

*Tiempo total del sueño durante protocolo de 31 h, extraído de Wirz-Justice, et al. 1997*

<b>Tiempo (min)</b>	
	0
	0
	2
	12
	22
	26
	28
	30
	35
	50
	57
	69
	69
	97
	110
<b>Tiempo total</b>	607
<b>Desv. est.</b>	145.4495904

**Tabla D3**

*Concentración de 6-SM, extraído de Wirz-Justice, et al. 1997*

<b>Concentración 6-SM (ng/h)</b>	
	230
	110
	80
	760
	970
	150
	5
	10
	15
	210
	1260
	540
	660
<b>Promedio</b>	384.615385
<b>Desv. est.</b>	413.176019

### Apéndice E. Condensado DME y Prueba de Homogeneidad

	Artículo	Cuantificación melatonina	Eficiencia sueño	Latencia sueño	Tiempo total del sueño	Despertares nocturnos	Calidad subjetiva del sueño (ICSP)
<b>MLT endógena</b>	Afonso, et al. 2011	-0.28	-0.78	1.28	2.07	0.93	0.49
	Bromundt, et al. 2011	0.42	-1.37	0.32	-0.03	NC	NC
	Mann, et al. 2006	0.58	NC	-1.16	1.28	NC	NC
	Sahbaz, et al. 2019	1.51	NC	NC	NC	NC	0.71
	Wulff, et al. 2011	NC	0.14	1.24	2.03	NC	1.14
<b>MLT exógena</b>	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	NC	0.25	-0.04	0.14	0.29	-0.69
	Shamir, Laudon, et al. 2000	NC	0.43	-0.50	-0.05	-0.25	NC
						-0.36	
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000	NC	0.36	0.69	0.39	-0.39	NC
	Suresh, et al. 2007	NC	NC	0.30	0.24	-1.28	NC
	<b>Hipótesis aceptada</b>	H <sub>1</sub>	H <sub>1</sub>	H <sub>1</sub>	H <sub>1</sub>	H <sub>1</sub>	H <sub>1</sub>

*Nota.* Las siglas MLT corresponden a melatonina y ICSP al Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh. Para calidad subjetiva del sueño (ICSP) se reporta un valor global para Wulff, et al. 2011, ya que, para la evaluación de esta variable, los autores no subdividen al grupo control. Para despertares nocturnos, Shamir, Laudon, et al. 2000 cuentan con dos valores de DME, -0.25 corresponde al número y -0.36 a la duración. Las siglas NC corresponden a no calculado.

## Apéndice F. Ponderación de los Estudios

**Tabla F1**

*Ponderación de cada estudio*

	<b>Artículo</b>	<b><math>S_i^2</math></b>	<b><math>(S_i^2)^{-1}</math></b>
MLT endógena	Afonso, et al. 2011	1.08	0.92
	Bromundt, et al. 2011	0.68	1.47
	Mann, et al. 2006	1.58	0.63
	Sahbaz, et al. 2019	0.32	3.13
	Wulff, et al. 2011	0.69	1.44
MLT exógena	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	0.16	6.22
	Shamir, Laudon, et al. 2000	0.13	7.65
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000	0.26	3.85
	Suresh, et al. 2007	0.08	1.25

Nota. Las siglas  $S_i^2$  corresponden a la varianza de DME de cada estudio y  $(S_i^2)^{-1}$  a la inversa de dicha varianza.

**Tabla F2***Ponderación de los grupos control y problema de cada estudio*

Artículo	Cuantificación melatonina (pg/mL)	Eficiencia del sueño (%)	Latencia del sueño (min)	Tiempo total del sueño (min)	Núm. de despertares nocturnos	Duración de los despertares nocturnos (min)	Calidad subjetiva del sueño (ICSP)	Si <sup>2</sup>	(Si <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup>
Afonso1	5.60	96.30	15.00	445.80	0.69	NC	4.74	30899.07	3.24x10 <sup>-05</sup>
Afonso2	4.78	92.80	47.00	597.00	1.28	NC	6.03	54763.84	1.83x10 <sup>-05</sup>
Bromundt2a	1.37	92.40	12.88	616.20	NC	NC	NC	85926.61	1.17x10 <sup>-05</sup>
Bromundt2b	1.57	85.60	15.28	613.80	NC	NC	6.20	69991.49	1.43x10 <sup>-05</sup>
Mann2	506.00	NC	43.30	374.90	NC	NC	NC	56871.86	1.76x10 <sup>-05</sup>
Sahbaz1	134.85	NC	NC	NC	NC	NC	4.81	8455.20	0.00012
Sahbaz2	222.48	NC	NC	NC	NC	NC	7.04	23207.20	4.31x10 <sup>-05</sup>
Wulff1	NC	81.70	19.00	364.80	NC	NC	4.83	28278.56	3.54x10 <sup>-05</sup>
Wulff2	NC	82.45	34.00	492.90	NC	NC	8.32	51864.86	1.93x10 <sup>-05</sup>
Baandrup1	NC	89.00	12.20	452.70	18.90	NC	2.30	36805.41	2.72x10 <sup>-05</sup>
Baandrup2	NC	90.60	11.80	469.10	22.80	NC	1.71	39469.90	2.53x10 <sup>-05</sup>
Shamir, Laudon1	NC	78.20	46.50	468.00	16.20	64.60	NC	35254.16	2.84x10 <sup>-05</sup>
Shamir, Laudon2	NC	83.50	26.00	462.00	14.00	47.80	NC	35839.83	2.79x10 <sup>-05</sup>
Shamir, Rotenberg1	NC	94.00	5.70	400.00	NC	23.80	NC	33640.62	2.97x10 <sup>-05</sup>
Shamir, Rotenberg2	NC	96.00	9.70	427.00	NC	16.40	NC	38843.45	2.57x10 <sup>-05</sup>
Suresh1	NC	NC	102.00	324.00	1.70	NC	NC	27203.56	3.68x10 <sup>-05</sup>
Suresh2	NC	NC	120.60	342.00	0.75	NC	NC	29972.26	3.34x10 <sup>-05</sup>

*Nota.* Los subíndices 1 y 2 después seguidos al autor principal de la investigación corresponden al grupo control y grupo problema, respectivamente. Las variables corresponden al valor promedio reportado en cada estudio.

## Apéndice G. Modelo de Efectos Fijos y Modelo de Efectos Aleatorios

**Tabla G1**

*Datos correspondientes a los modelos de efectos fijos y efectos aleatorios para la cuantificación de melatonina*

Artículo	$\theta$	$S_i^2$	$Y_i$	$N(\theta, s_i^2)$	Diferencia entre $Y_i$ y $N(\theta, s_i^2)$	Cumple con modelo de efectos fijos	$N(\theta_i, s_i^2)$
Afonso, et al. 2011	-0.2800	1.0842	0.6200	0.3559	0.2641	Si	
<b>Melatonina</b> <b>endógena</b> Bromundt, et al. 2011	0.4200	0.6826	-0.1700	0.4837	0.6537	No	0.567
Mann, et al. 2006	0.5800	1.5785	0.2300	0.2362	0.0062	Si	
Sahbaz, et al. 2019	1.5100	0.3200	1.1100	0.0000	1.1100	No	0.003



**Tabla G3***Datos correspondientes a los modelos de efectos fijos y efectos aleatorios para la latencia del sueño*

	<b>Artículo</b>	$\theta$	$s_i^2$	$Y_i$	$N(\theta, s_i^2)$	<b>Diferencia entre <math>Y_i</math> y <math>N(\theta, s_i^2)</math></b>	<b>Cumple con modelo de efectos fijos</b>	$N(\theta_i, s_i^2)$
<b>Melatonina endógena</b>	Afonso, et al. 2011	1.2800	1.0842	0.6200	0.1833	0.4367	Si	
	Bromundt, et al. 2011	0.3200	0.6826	-0.1700	0.5236	0.6936	No	0.57
	Mann, et al. 2006	-1.1600	1.5785	0.2300	0.1929	0.0371	Si	
	Wulff, et al. 2011	1.2350	0.6934	1.1300	0.1178	1.0122	No	0.15
<b>Melatonina exógena</b>	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	-0.0400	0.1609	-0.0100	2.4047	2.4147	No	2.48
	Shamir, Laudon, et al. 2000	-0.5000	0.1307	-0.1500	0.0020	0.1520	Si	
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000	0.6900	0.2597	0.2700	0.0450	0.2250	Si	
	Suresh, et al. 2007	0.3000	0.0802	-0.2500	0.0045	0.2545	Si	

**Tabla G4***Datos correspondientes a los modelos de efectos fijos y efectos aleatorios para el tiempo total del sueño*

	<b>Artículo</b>	$\theta$	$s_i^2$	$Y_i$	$N(\theta, s_i^2)$	<b>Diferencia entre <math>Y_i</math> y <math>N(\theta, s_i^2)</math></b>	<b>Cumple con modelo de efectos fijos</b>	$N(\theta_i, s_i^2)$
<b>Melatonina endógena</b>	Afonso, et al. 2011	2.0700	1.0842	0.6200	0.0595	0.5605	No	0.31
	Bromundt, et al. 2011	-0.0300	0.6826	-0.1700	0.5839	0.7539	No	0.57
	Mann, et al. 2006	1.2800	1.5785	0.2300	0.1819	0.0481	Si	
	Wulff, et al. 2011	2.0250	0.6934	1.1300	0.0081	1.1219	No	0.15
<b>Melatonina exógena</b>	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	0.1400	0.1609	-0.0100	1.6982	1.7082	No	2.48
	Shamir, Laudon, et al. 2000	-0.0500	0.1307	-0.1500	2.8364	2.9864	No	1.58
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000	0.3900	0.2597	0.2700	0.4974	0.2274	Si	
	Suresh, et al. 2007	0.2400	0.0802	-0.2500	0.0564	0.3064	Si	

**Tabla G5***Datos correspondientes a los modelos de efectos fijos y efectos aleatorios para el número de despertares nocturnos*

<b>Artículo</b>	<b><math>\theta</math></b>	<b><math>s_i^2</math></b>	<b><math>Y_i</math></b>	<b><math>N(\theta, s_i^2)</math></b>	<b>Diferencia entre <math>Y_i</math> y <math>N(\theta, s_i^2)</math></b>	<b>Cumple con modelo de efectos fijos</b>	<b><math>N(\theta_i, s_i^2)</math></b>
<b>Melatonina endógena</b> Afonso, et al. 2011	0.9300	1.0842	0.6200	0.2547	0.3653	Si	
Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	0.2900	0.1609	-0.0100	0.4883	0.4983	No	2.48
<b>Melatonina exógena</b> Shamir, Laudon, et al. 2000	-0.2500	0.1307	-0.1500	0.4903	0.6403	No	1.58
Suresh, et al. 2007	-1.2800	0.0802	-0.2500	0.0000	0.2500	Si	

**Tabla G6***Datos correspondientes a los modelos de efectos fijos y efectos aleatorios para la duración de los despertares nocturnos*

	Artículo	$\theta$	$s_i^2$	$Y_i$	$N(\theta, s_i^2)$	Diferencia entre $Y_i$ y $N(\theta, s_i^2)$	Cumple con modelo de efectos fijos
<b>Melatonina exógena</b>	Shamir, Laudon, et al. 2000	-0.3600	0.1307	-0.1500	0.0688	0.2188	Si
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000	-0.3900	0.2597	0.2700	0.4974	0.2274	Si

**Tabla G7***Datos correspondientes a los modelos de efectos fijos y efectos aleatorios para la calidad subjetiva del sueño (ICSP)*

	Artículo	$\theta$	$s_i^2$	$Y_i$	$N(\theta, s_i^2)$	Diferencia entre $Y_i$ y $N(\theta, s_i^2)$	Cumple con modelo de efectos fijos	$N(\theta_i, s_i^2)$
<b>Melatonina endógena</b>	Afonso, et al. 2011	0.4900	1.0842	0.6200	0.3322	0.2878	Si	
	Sahbaz, et al. 2019	0.7100	0.3200	1.1100	0.1064	1.0036	No	0.0030
	Wulff, et al. 2011	1.1400	0.6934	1.1300	0.1489	0.9811	No	0.15
<b>Melatonina exógena</b>	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	-0.6900	0.1609	-0.0100	0.0003	0.0103	Si	

**Tabla G8**

*Porcentaje de artículos que se ajustan al modelo de efectos fijos y modelo de efectos aleatorios*

<b>Variable</b>	<b>Artículos que se ajustan al modelo de efectos fijos</b>	<b>Porcentaje de acuerdo con ponderación de estudios</b>	<b>Artículos que no se ajustan al modelo de efectos fijos</b>	<b>Porcentaje de acuerdo con ponderación de estudios</b>
<b>Cuantificación de melatonina</b>	Afonso, et al. 2011	14.96	Bromundt, et al. 2011	23.90
	Mann, et al. 2006	10.24	Sahbaz, et al. 2019	50.89
	$\Sigma(S_i^2)^{-1}$	6.15		
	<b>Porcentaje total</b>	25.20		74.80
<b>Eficiencia del sueño</b>	Afonso, et al. 2011	4.27	Wulff, et al. 2011	6.68
	Bromundt, et al. 2011	6.82	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	28.86
	Shamir, Laudon, et al. 2000	35.50		
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000	17.87		
	$\Sigma(S_i^2)^{-1}$	21.55		
	<b>Porcentaje total</b>	64.45		35.55
<b>Latencia del sueño</b>	Afonso, et al. 2011	3.93	Bromundt, et al. 2011	6.27
	Mann, et al. 2006	2.69	Wulff, et al. 2011	6.15
	Shamir, Laudon, et al. 2000	32.65	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	26.55
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000	16.43		
	Suresh, et al. 2007	5.34		
	$\Sigma(S_i^2)^{-1}$	23.43		
	<b>Porcentaje total</b>	61.03		38.97
<b>Tiempo total del sueño</b>	Mann, et al. 2006	2.69	Afonso, et al. 2011	3.93
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000 (2a noche)	8.22	Bromundt, et al. 2011	6.27
	Suresh, et al. 2007	5.34	Wulff, et al. 2011	6.15
			Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	26.55

Variable	Artículos que se ajustan al modelo de efectos fijos	Porcentaje de acuerdo con ponderación de estudios	Artículos que no se ajustan al modelo de efectos fijos	Porcentaje de acuerdo con ponderación de estudios
<b>Tiempo total del sueño</b>			Shamir, Laudon, et al. 2000	32.65
	$\Sigma(S_i^2)^{-1}$	23.43		
	<b>Porcentaje total</b>	24.46		75.54
<b>Número de despertares nocturnos</b>	Afonso, et al. 2011	5.74	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	38.78
	Suresh, et al. 2007	7.79	Shamir, Laudon, et al. 2000	47.69
	$\Sigma(S_i^2)^{-1}$	16.04		
	<b>Porcentaje total</b>	13.53		86.47
<b>Duración de los despertares nocturnos</b>	Shamir, Laudon, et al. 2000	66.52		
	Shamir, Rotenberg, et al. 2000	33.48		
	$\Sigma(S_i^2)^{-1}$	11.5		
	<b>Porcentaje total</b>	100.00		
<b>Calidad subjetiva del sueño (ICSP)</b>	Afonso, et al. 2011	7.86	Sahbaz, et al. 2019	26.73
	Baandrup, Glenthøj y Jennum, 2016	53.12	Wulff, et al. 2011	12.30
	$\Sigma(S_i^2)^{-1}$	11.71		
	<b>Porcentaje total</b>	60.97		39.03

## Apéndice H. Datos Pertinentes para la Elaboración de los Diagramas de Bosque

**Tabla H1**

*Datos para la elaboración del diagrama de flujo de la cuantificación de melatonina*

DME	Artículo	Media (pg/mL)	IC <sub>LI</sub> (pg/mL)	IC <sub>LS</sub> (pg/mL)	(S <sub>i</sub> <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup>	Ponderación base 1	Agrupado
NC	Mann <sub>2</sub>	559.60	467.33	651.88	1.29x10 <sup>-05</sup>	0.13	0
-0.28	Afonso <sub>1</sub>	16.80	13.05	20.55	3.24x10 <sup>-05</sup>	0.21	0
-0.28	Afonso <sub>2</sub>	14.33	11.82	16.83	1.83x10 <sup>-05</sup>	0.18	0
0.42	Bromundt <sub>2a</sub>	4.11	2.43	5.79	1.16x10 <sup>-05</sup>	0.12	0
0.42	Bromundt <sub>2b</sub>	4.70	2.79	6.60	1.43x10 <sup>-05</sup>	0.14	0
1.51	Sahbaz <sub>1</sub>	222.48	215.95	229.01	1.18x10 <sup>-04</sup>	0.79	0
1.51	Sahbaz <sub>2</sub>	134.85	104.81	164.89	4.31x10 <sup>-05</sup>	0.43	0
NC	Global1 endo	178.29	172.36	184.22	1.51x10 <sup>-04</sup>	1.00	-1
NC	Global2 endo	133.83	108.10	159.55	1.00x10 <sup>-04</sup>	1.00	-1

*Nota.* El 0 de la última columna representa que los datos no están agrupados y el -1 que sí lo están. Los estudios están organizados de manera creciente con base en su DME. El número 1 indica grupo control y el 2, grupo problema. Las abreviaturas endo y exo corresponden a melatonina endógena y melatonina exógena, respectivamente.

**Tabla H2**

*Datos para la elaboración del diagrama de flujo de la eficiencia del sueño.* La eficiencia del sueño se define como el porcentaje del tiempo total dormido sobre tiempo total en cama (Buysse, et al. 1989; Shamir, Laudon, et al. 2000).

<b>DME</b>	<b>Artículo</b>	<b>Media (%)</b>	<b>IC<sub>LI</sub> (%)</b>	<b>IC<sub>LS</sub> (%)</b>	<b>(S<sub>i</sub><sup>2</sup>)<sup>-1</sup></b>	<b>Ponderación base 1</b>	<b>Agrupación</b>
-1.37	Bromundt2a	92.40	89.63	95.17	1.16x10 <sup>-05</sup>	0.18	0
-1.37	Bromundt2b	85.60	79.22	91.98	1.43x10 <sup>-05</sup>	0.23	0
-0.78	Afonso <sub>1</sub>	96.30	95.25	97.35	3.24x10 <sup>-05</sup>	0.48	0
-0.78	Afonso <sub>2</sub>	92.80	90.70	94.90	1.83x10 <sup>-05</sup>	0.29	0
0.11	Wulff <sub>1</sub>	81.70	78.83	84.57	3.54x10 <sup>-05</sup>	0.52	0
0.11	Wulff <sub>2</sub>	82.45	76.76	88.14	1.93x10 <sup>-05</sup>	0.30	0
0.25	Baandrup <sub>1</sub>	89.00	85.37	92.63	2.72x10 <sup>-05</sup>	0.32	0
0.25	Baandrup <sub>2</sub>	90.60	85.88	95.32	2.53x10 <sup>-05</sup>	0.32	0
0.36	Shamir, Rotenberg <sub>1</sub>	94.00	87.53	100.47	2.97x10 <sup>-05</sup>	0.35	0
0.36	Shamir, Rotenberg <sub>2</sub>	96.00	92.30	99.70	2.57x10 <sup>-05</sup>	0.33	0
0.43	Shamir, Laudon <sub>1</sub>	78.20	71.16	85.24	2.84x10 <sup>-05</sup>	0.33	0
0.43	Shamir, Laudon <sub>2</sub>	83.50	78.54	88.46	2.79x10 <sup>-05</sup>	0.35	0
NC	Global1 endo	88.68	86.68	90.68	6.77x10 <sup>-05</sup>	1.00	-1
NC	Global2 endo	87.96	83.68	92.23	6.35x10 <sup>-05</sup>	1.00	-1
NC	Global1 exo	87.15	81.40	92.90	8.53x10 <sup>-05</sup>	1.00	-1
NC	Global2 exo	89.85	85.38	94.32	7.90x10 <sup>-05</sup>	1.00	-1

**Tabla H3***Datos para la elaboración del diagrama de flujo de la latencia del sueño*

<b>DME</b>	<b>Artículo</b>	<b>Media (min)</b>	<b>IC<sub>LI</sub> (min)</b>	<b>IC<sub>LS</sub> (min)</b>	<b>(S<sub>i</sub><sup>2</sup>)<sup>-1</sup></b>	<b>Ponderación base 1</b>	<b>Agrupado</b>
NC	Mann <sub>2</sub>	25.60	11.94	39.26	1.29x10 <sup>-05</sup>	0.17	0
-0.50	Shamir, Laudon <sub>1</sub>	46.50	19.51	73.49	2.84x10 <sup>-05</sup>	0.23	0
-0.50	Shamir, Laudon <sub>2</sub>	26.00	13.76	38.24	2.79x10 <sup>-05</sup>	0.25	0
-0.04	Baandrup <sub>1</sub>	12.20	6.46	17.94	2.72x10 <sup>-05</sup>	0.22	0
-0.04	Baandrup <sub>2</sub>	11.80	4.15	19.45	2.53x10 <sup>-05</sup>	0.23	0
0.03	Suresh <sub>1</sub>	66.60	51.72	81.48	3.68x10 <sup>-05</sup>	0.30	0
0.03	Suresh <sub>2</sub>	68.40	34.42	102.38	3.34x10 <sup>-05</sup>	0.30	0
0.32	Bromundt2a	12.88	6.68	19.08	1.16x10 <sup>-05</sup>	0.15	0
0.32	Bromundt2b	15.28	7.65	22.91	1.43x10 <sup>-05</sup>	0.19	0
0.69	Shamir, Rotenberg <sub>1</sub>	5.70	2.74	8.66	2.97x10 <sup>-05</sup>	0.24	0
0.69	Shamir, Rotenberg <sub>2</sub>	9.70	1.93	17.47	2.57x10 <sup>-05</sup>	0.23	0
1.18	Wulff <sub>1</sub>	19.00	14.90	23.10	3.54x10 <sup>-05</sup>	0.52	0
1.18	Wulff <sub>2</sub>	34.00	22.20	45.80	1.93x10 <sup>-05</sup>	0.25	0
1.28	Afonso <sub>1</sub>	15.00	12.21	17.79	3.24x10 <sup>-05</sup>	0.48	0
1.28	Afonso <sub>2</sub>	47.00	32.35	61.65	1.83x10 <sup>-05</sup>	0.24	0
NC	Global1 endo	17.09	13.61	20.56	6.77x10 <sup>-05</sup>	1.00	-1
NC	Global2 endo	28.97	17.81	40.13	7.64x10 <sup>-05</sup>	1.00	-1
NC	Global1 exo	31.65	15.02	48.29	1.22x10 <sup>-04</sup>	1.00	-1
NC	Global2 exo	34.98	22.22	47.73	1.12x10 <sup>-04</sup>	1.00	-1

**Tabla H4***Datos para la elaboración del diagrama de flujo del tiempo total del sueño*

<b>DME</b>	<b>Artículo</b>	<b>Media (min)</b>	<b>IC<sub>LI</sub> (min)</b>	<b>IC<sub>LS</sub> (min)</b>	<b>(S<sub>i</sub><sup>2</sup>)<sup>-1</sup></b>	<b>Ponderación base 1</b>	<b>Agrupado</b>
NC	Mann2	374.90	340.63	409.17	1.76x10 <sup>-05</sup>	0.22	0
-0.05	Shamir, Laudon <sub>1</sub>	468.00	401.49	534.51	2.84x10 <sup>-05</sup>	0.23	0
-0.05	Shamir, Laudon <sub>2</sub>	462.00	412.36	511.64	2.79x10 <sup>-05</sup>	0.25	0
-0.03	Bromundt2a	616.20	567.92	664.48	1.16x10 <sup>-05</sup>	0.14	0
-0.03	Bromundt2b	613.80	485.06	742.54	1.43x10 <sup>-05</sup>	0.18	0
0.14	Baandrup <sub>1</sub>	452.70	349.00	556.40	2.72x10 <sup>-05</sup>	0.22	0
0.14	Baandrup <sub>2</sub>	469.10	420.67	517.53	2.53x10 <sup>-05</sup>	0.23	0
0.24	Suresh <sub>1</sub>	324.00	298.73	349.27	3.68x10 <sup>-05</sup>	0.30	0
0.24	Suresh <sub>2</sub>	342.00	297.07	386.93	3.34x10 <sup>-05</sup>	0.30	0
0.39	Shamir, Rotenberg <sub>1</sub>	400.00	320.46	479.54	2.97x10 <sup>-05</sup>	0.24	0
0.39	Shamir, Rotenberg <sub>2</sub>	427.00	337.98	476.02	2.57x10 <sup>-05</sup>	0.23	0
2.00	Wulff <sub>1</sub>	364.80	347.87	381.73	3.54x10 <sup>-05</sup>	0.52	0
2.00	Wulff <sub>2</sub>	492.90	427.87	557.93	1.93x10 <sup>-05</sup>	0.24	0
2.07	Afonso <sub>1</sub>	445.80	430.73	460.87	3.24x10 <sup>-05</sup>	0.48	0
2.07	Afonso <sub>2</sub>	597.00	560.99	633.01	1.83x10 <sup>-05</sup>	0.23	0
NC	Global1 endo	403.51	387.47	419.55	6.77x10 <sup>-05</sup>	1.00	-1
NC	Global2 endo	529.77	469.13	590.41	8.10x10 <sup>-05</sup>	1.00	-1
NC	Global1 exo	404.65	339.11	470.19	1.22x10 <sup>-04</sup>	1.00	-1
NC	Global2 exo	419.94	362.95	467.77	1.12x10 <sup>-04</sup>	1.00	-1

**Tabla H5***Datos para la elaboración del diagrama de flujo del número de despertares nocturnos*

<b>DME</b>	<b>Artículo</b>	<b>Media</b>	<b>IC<sub>LI</sub></b>	<b>IC<sub>LS</sub></b>	<b>(S<sub>i</sub><sup>2</sup>)<sup>-1</sup></b>	<b>Ponderación base 1</b>	<b>Agrupado</b>
-1.28	Suresh1	1.70	1.43	1.97	3.68x10 <sup>-05</sup>	0.40	0
-1.28	Suresh2	0.75	0.32	1.18	3.34x10 <sup>-05</sup>	0.39	0
-0.25	Shamir, Laudon1	16.20	12.39	20.01	2.84x10 <sup>-05</sup>	0.31	0
-0.25	Shamir, Laudon2	14.00	9.32	18.68	2.79x10 <sup>-05</sup>	0.32	0
0.29	Baandrup1	18.90	11.83	25.97	2.72x10 <sup>-05</sup>	0.29	0
0.29	Baandrup2	22.80	11.78	33.82	2.53x10 <sup>-05</sup>	0.29	0
0.93	Afonso1	0.69	0.55	0.83	3.24x10 <sup>-05</sup>	1.00	0
0.93	Afonso2	1.28	0.98	1.58	1.83x10 <sup>-05</sup>	1.00	0
NC	Global1 endo	0.69	0.55	0.83	3.24x10 <sup>-05</sup>	1.00	-1
NC	Global2 endo	1.28	0.98	1.58	1.83x10 <sup>-05</sup>	1.00	-1
NC	Global1 exo	11.22	7.86	14.58	9.23x10 <sup>-05</sup>	1.00	-1
NC	Global2 exo	11.47	6.57	16.37	8.66x10 <sup>-05</sup>	1.00	-1

**Tabla H6***Datos para la elaboración del diagrama de flujo de la duración de los despertares nocturnos*

<b>DME</b>	<b>Artículo</b>	<b>Media (min)</b>	<b>IC<sub>LI</sub> (min)</b>	<b>IC<sub>LS</sub> (min)</b>	<b>(S<sub>i</sub><sup>2</sup>)<sup>-1</sup></b>	<b>Ponderación base 1</b>	<b>Agrupado</b>
-0.36	Shamir, Laudon1	64.60	42.19	87.01	2.84x10 <sup>-05</sup>	0.49	0
-0.36	Shamir, Laudon2	47.80	25.63	69.97	2.79x10 <sup>-05</sup>	0.52	0
-0.39	Shamir, Rotenberg1	23.80	0.31	47.29	2.97x10 <sup>-05</sup>	0.51	0
-0.39	Shamir, Rotenberg2	16.40	5.12	27.68	2.57x10 <sup>-05</sup>	0.48	0
NC	Global1 endo	43.72	20.76	66.68	5.81x10 <sup>-05</sup>	1.00	-1
NC	Global2 endo	32.73	15.79	49.68	5.36x10 <sup>-05</sup>	1.00	-1

**Tabla H7***Datos para la elaboración del diagrama de flujo de la calidad subjetiva del sueño (ICSP)*

<b>DME</b>	<b>Artículo</b>	<b>Media</b>	<b>IC<sub>LI</sub></b>	<b>IC<sub>LS</sub></b>	<b>(S<sub>i</sub><sup>2</sup>)<sup>-1</sup></b>	<b>Ponderación base 1</b>	<b>Agrupado</b>
NC	Bromundt2	6.20	4.70	7.70	1.43x10 <sup>-05</sup>	0.15	0
-0.69	Baandrup <sub>1</sub>	2.30	1.94	2.66	2.72x10 <sup>-05</sup>	1.00	0
-0.69	Baandrup <sub>2</sub>	1.71	1.40	2.02	2.53x10 <sup>-05</sup>	1.00	0
0.49	Afonso <sub>1</sub>	4.74	3.77	5.71	3.24x10 <sup>-05</sup>	0.17	0
0.49	Afonso <sub>2</sub>	6.03	5.17	6.89	1.83x10 <sup>-05</sup>	0.19	0
0.71	Sahbaz <sub>1</sub>	4.81	3.79	5.83	1.18x10 <sup>-04</sup>	0.64	0
0.71	Sahbaz <sub>2</sub>	7.04	6.13	7.95	4.31x10 <sup>-05</sup>	0.45	0
1.14	Wulff <sub>1</sub>	4.83	3.75	5.91	3.54x10 <sup>-05</sup>	0.19	0
1.14	Wulff <sub>2</sub>	8.32	6.56	10.08	1.93x10 <sup>-05</sup>	0.20	0
NC	Global1 endo	4.80	3.78	5.82	1.86x10 <sup>-04</sup>	1.00	-1
NC	Global2 endo	6.98	5.82	8.14	9.49x10 <sup>-05</sup>	1.00	-1
NC	Global1 exo	2.30	1.94	2.66	2.72x10 <sup>-05</sup>	1.00	-1
NC	Global2 exo	1.71	1.40	2.02	2.53x10 <sup>-05</sup>	1.00	-1