

10

11241 2ej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRIA Y SALUD MENTAL

EFFECTO DEL BIPERIDEN EN PACIENTES ESQUIZOFRENICOS CONTROLADOS
SOBRE EL SUEÑO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS QUE SE PRESENTA PARA OBTENER EL GRADO
DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRIA

PRESENTA: DR. GILBERTO ESQUIVEL NIÑO

TUTOR Y ASESOR: DR. HECTOR ORTEGA SOTO

PSICOLOGIA
MEDICA
DEPTO. DE PSIQUIATRIA
Y SALUD MENTAL
U. N. A. M.

1991

1991



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 está 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.

INDICE:

	Pag.
1.- INTRODUCCION Y ANTECEDENTES	1
2.- PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO	4
3.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO	5
4.- POBLACION DEL ESTUDIO	6
5.- CRITERIOS DE INCLUSION	7
6.- DISEÑO DE LA INVESTIGACION	8
7.- METODO	8
8.- DURACION DEL ESTUDIO	10
9.- RESULTADOS	11
10.- CONCLUSIONES	12
11.- BIBLIOGRAFIA	13
12.- AGRADECIMIENTOS	18

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

USO DE BIPERIDEN EN PACIENTES ESQUIZOFRENICOS CONTROLADOS Y SUS EFECTOS SOBRE EL SUEÑO

Un estudio observacional, comparativo, transversal y no controlado.

INTRODUCCION Y ANTECEDENTES:

La esquizofrenia se ha reconocido como un padecimiento heterogéneo caracterizado por síntomas psicóticos, respuesta parcial a los neurolépticos, curso crónico, y relativamente pobre en resultados. En los últimos 20 años se le ha dado un marcado énfasis a los síntomas psicóticos positivos, lo que a su vez, ha conducido a un renovado interés en los síntomas esquizofrénicos negativos, tales como el embotamiento afectivo, aislamiento, retraimiento emocional y social, reducción en la motivación y la energía, así como apatía y anhedonia. Los síntomas negativos son considerados más crónicos y persistentes, y con menor respuesta a el tratamiento con neurolépticos, además de que se les asocia una mayor probabilidad de daño cognitivo, lo que se ha fundamentado en evidencias tomográficas computarizadas de atrofia cerebral, asociadas a pobre funcionamiento social y consideradas en general como pobres en sus resultados.

Basados en la observación de las diferencias clínicas, respuesta al tratamiento, fisiopatología y variabilidad en sus resultados, Crow, Andreasen y otros investigadores han sugerido que la esquizofrenia puede ser dividida en subtipos positivo y negativo (tipos I y II respectivamente), sin embargo no hay unanimidad al respecto, algunos investigadores, por ejemplo, se han referido a la ausencia de escalas validadas adecuadamente para la determinación de síntomas positivos y negativos, así como estudios que avalen dicha dicotomización. Así mismo se han cuestionado las variables

que se presentan en los diversos estadios en relación a la cronicidad del padecimiento, ya que se considera que los síntomas negativos en la fase crónica residual de la esquizofrenia son de muy pobres resultados en cuanto a mejoría se refiere, y en cambio se les considera de buenos resultados en la fase aguda del padecimiento. Así mismo se considera que los síntomas negativos muy ocasionalmente responden al tratamiento con neurolépticos. Los síntomas negativos son considerados el aspecto más refractario de la psicopatología esquizofrénica. No se ha establecido un mecanismo fisiopatológico satisfactorio que justifique la presencia del síndrome negativo esquizofrénico, aún cuando se han propuesto mecanismos tales como la presencia de estructuras anormales, atrofia cerebral, deficiencias dopaminérgicas, exceso noradrenérgico y un daño cerebral temprano. Ninguna de estas hipótesis, sin embargo, establece o explica claramente la presencia de dicho síndrome positivo/negativo. Consecuentemente, no es muy aceptada la hipótesis para síntomas negativos en comparación con la hipótesis de la dopamina que explica la presencia de síntomas positivos. No obstante, y considerando que en los tratamientos farmacológicos de la esquizofrenia se ha incluido la administración de agentes anticolinérgicos como la hioscina, atropina, y la estimulación colinérgica con acetilcolina y arecolina nos podemos dar cuenta que el papel que desempeña el sistema colinérgico en la esquizofrenia ha sido investigado inadecuadamente. Friedhoff y Alpert, Janowsky y colaboradores, Davis y colaboradores, y Singh y Kay sugieren un posible papel del balance dopamina-acetilcolina y una reducida actividad colinérgica en la esquizofrenia; sin embargo, los mecanismos colinérgicos son frecuentemente considerados como poco importantes en la fisiopatología de la esquizofrenia y son considerados únicamente como efectos extrapiramidales indeseables condicionados por el uso de neurolépticos. Sin embargo, se han hecho investigaciones respecto al importante papel que desempeña el sis -

tema colinérgico en la esquizofrenia, investigaciones que involucran específicamente la hiperactividad muscarínica en la patógenesis de síntomas negativos esquizofrénicos y que sugieren una asociación entre hipoactividad colinérgica y síntomas positivos. Se ha propuesto el balance colinérgico/dopaminérgico como de central importancia en la fisiopatología esquizofrénica y que el sistema colinérgico puede ayudar a prevenir la expresión de síntomas positivos asociados a hiperactividad dopaminérgica, estableciéndose de esta manera un mecanismo fisiopatológico: síntomas positivos por incremento en la actividad dopaminérgica, y síntomas negativos por incremento en la actividad muscarínica. Se han hecho estudios para fundamentar la hiperactividad muscarínica como base para la presencia de síntomas negativos, estos estudios han sido de tipo fenomenológico, farmacológico, en base a abuso de sustancias anticolinérgicas que han demostrado una mejoría substancial de la sintomatología negativa, efectos de los neurolepticos sobre los síntomas negativos en los que se han encontrado discrepancias, y sobre todo respuestas variables a la administración de estos fármacos en los diferentes estadios del padecimiento, pero sobre todo, y en base al estudio que ocupa a esta tesis, se han realizado hallazgos, que aunque en ocasiones pueden ser discrepantes, confirman la presencia de alteraciones importantes mediante estudios polisomnográficos realizados en pacientes esquizofrénicos.

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO:

Considerando la evidencia de alteraciones sobre el sueño que se demuestran en estudios recientes (1989, American - Medical Association) realizados en pacientes esquizofrénicos, y sobre todo tomando en cuenta la relación importante que tiene la administración de diversos fármacos anticolinérgicos, - así como la importante gama de alteraciones que se reportan en la práctica clínica, observados durante los tres años de Residencia en este Hospital Psiquiátrico, en lo referente a alteraciones sobre el sueño que reportan gran cantidad de pacientes, y considerando que puede existir una relación importante con la administración de fármacos anticolinérgicos se diseña el presente estudio.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

El presente estudio pretende establecer la relación existente entre las alteraciones diversas que manifiestan los pacientes esquizofrénicos controlados sobre la calidad del sueño con la administración de biperiden a dosis diurnas y/o nocturnas ya que en la práctica clínica se han observado alteraciones en el sueño que en muchos casos se han asociado a los efectos del biperiden cuando se administra en dosis nocturnas, encontrándose cambios significativos cuando esta tercera dosis es suspendida.

POBLACION DEL ESTUDIO:

La población que comprende el presente estudio se circunscribe a pacientes esquizofrénicos controlados que acuden mediante citas periódicas al servicio de consulta externa en el Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Alvarez".

En este estudio se han incluido pacientes de ambos sexos, de diversas edades, cuyo padecimiento se encuentra en control actualmente, ya que se requiere la participación directa del paciente para la obtención de los datos que posteriormente se analizaron en esta investigación.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Los criterios que se establecieron para que un paciente fuera incluido en el presente estudio fueron los siguientes:

- 1.- Pacientes diagnosticados como esquizofrénicos paranoides mediante los criterios diagnósticos establecidos por el DSM-III-R.
- 2.- Los pacientes debieron estar en un control adecuado de su padecimiento, y no en episodio agudo del mismo.
- 3.- Los medicamentos administrados a los pacientes para el control de su padecimiento en el momento de la aplicación del estudio debió limitarse exclusivamente a neurolepticos y biperiden.
- 4.- Se excluyeron a aquellos pacientes cuyo tratamiento comprendiera además el uso de anticomiciales u otro tipo de fármacos además de los señalados.

DISEÑO DE LA INVESTIGACION:

El presente es un estudio comparativo, transversal y no controlado, en el que se obtuvo información acerca de las alteraciones que presentaron en el sueño, durante un tiempo determinado, en este caso 14 días, dos grupos de pacientes esquizofrénicos en control de su padecimiento; uno en el que los pacientes son manejados con biperiden a dosis diurnas y nocturnas, y otro en cuyas indicaciones sólo comprenden la administración de biperiden a dosis diurnas.

METODO:

La investigación se llevó a cabo en el servicio de consulta externa del Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Alvarez" (H.P.F.B.A.).

Los pacientes fueron seleccionados mediante la observación clínica y evaluando los expedientes que se proporcionan en el servicio de consulta externa, y sólo se incluyeron en el estudio a aquellos que cumplieran con los criterios señalados por el DSM-III-R para el diagnóstico de Esquizofrenia paranoide.

A los pacientes que se incluyeron se les proporcionó un diario del sueño en el que debieron asentar los datos respecto a alteraciones en el sueño presentadas durante 14 días de seguimiento.

Los datos proporcionados por los pacientes en el diario del sueño debieron ser asentados diariamente, a una hora determinada (idealmente siempre la misma), haciendo una recapitulación aproximada de los eventos que tienen que ver con el sueño, entre los que se incluyeron los siguientes:

- 1.- Hora en que se acostó.
- 2.- Hora en que se levantó.
- 3.- Tiempo aproximado que tardó en dormirse, una vez que apagó la luz y se dispuso a iniciar su sueño.
- 4.- Calidad del sueño- ¿Qué tan bien, o mal, durmió la última noche?.
- 5.- Número de despertares durante la noche.
- 6.- Tiempo de despertares- Tiempo aproximado en minutos, que estuvo despierto después de que inició su sueño.
- 7.- Despertares matutinos- Tiempo que permaneció acostado en la cama después de que despertó.
- 8.- Número de siestas tomadas durante el día.
- 9.- Tiempo de siestas diurnas- Tiempo que durmió durante las siestas en total.
- 10.- Nivel de energía durante el día.
- 11.- Uso de drogas, donde debieron anotarse: medicamentos, - drogas no prescritas, cafeína, alcohol, etc.
- 12.- Problemas: donde se anotaron problemas de salud, problemas interpersonales, si presentó pesadillas durante el - sueño, somnolencia durante el día, etc.

DURACION DEL ESTUDIO:

El presente estudio se llevó a cabo en un período comprendido entre la primera semana del mes de Agosto de 1989 y la segunda semana del mes de Enero de 1991, llevándose a cabo la observación de las alteraciones mediante un diario de sueño durante dos semanas específicamente y en cada caso particular, aplicándose dicho estudio únicamente dos semanas en cada paciente y en diversos períodos a cada uno de ellos en los cinco meses y medio que llevó a cabo la aplicación.

RESULTADOS:

Los resultados se obtuvieron a partir de la comparación entre ambos grupos: uno en el que los pacientes reciben biperiden a dosis diurnas y nocturnas (grupo A), y otro en el que los pacientes reciben biperiden a dosis diurnas exclusivamente. Se obtuvieron los siguientes datos:

TIEMPO TOTAL DE SUEÑO:

Grupo A: Promedio: 371.362

Desviación estándar: 99.591

Grupo B: Promedio: 425.529

Desviación estándar: 53.374

T -1.675 NO SIGNIFICATIVA.

NIVEL DE ENERGIA:

Grupo A: Promedio: 5.200

Desviación estándar: 0.795

Grupo B: Promedio: 4.764

Desviación estándar: 0.998

T 1.055 NO SIGNIFICATIVA.

NUMERO DE DESPERTARES:

Grupo A: Promedio: 1.700

Desviación estándar: 1.464

Grupo B: Promedio: 1.129

Desviación estándar: 1.320

T 0.940 NO SIGNIFICATIVA.

CONCLUSIONES:

Como es posible observar en los resultados anteriormente señalados no se encontraron diferencias significativas en los eventos que tienen que ver con el sueño entre ambos grupos estudiados, ya que las alteraciones encontradas en ambos grupos de pacientes son similares y no se encontraron diferencias significativas, lo que no apoya los planteamientos en base a sus observaciones y respecto a la impresión clínica de los efectos del biperiden sobre el sueño. Sin embargo se deberá tomar en cuenta que lo que pudiera estar ocurriendo es que los pacientes que no reciben el biperiden a dosis nocturnas tienen menor sintomatología extrapiramidal, y su sintomatología psiquiátrica pudiera ser menos intensa, y ello explicaría el hecho de que la calidad del sueño sea similar. Sin embargo esto no es posible evaluarlo debido a que se carece de una valoración estricta de la sintomatología psiquiátrica.

Por lo anteriormente mencionado el presente estudio no descarta el planteamiento hipotético consignado, sin embargo esto deberá ser valorado en futuros estudios. De hecho del presente estudio se derivan motivaciones importantes para llevar a cabo un estudio doble ciego en este tipo de pacientes para valorar los efectos del biperiden administrado a dosis nocturnas.

BIBLIOGRAFIA:

- Rajiv Tandon,MD,John F. Greden,MD : Cholinergic Hyperactivity and Negative Schizophrenic Symptoms. Arch Gen Psychiatry, 46: 745-751,1989.
- Snyder SH. The dopamine hypothesis in schizophrenia: focus on the dopamine receptor. Am J Psychiatry: 202;133-197, 1976.
- Manfrid Eltze, Velker Figala: Affinity and selectivity of biperiden enantiomers for muscarinic receptor types. Eur J Pharmacology, 158; 11-19, 1988.
- Velazquez-Moctezuma, J. Christian Gillin and Priyattam J. Shiromani: Effect of specific M1,M2 muscarinic receptor agonists on REM sleep generation. Brain Research, 503,128-131, 1989.
- Rohan Ganguli,MD; Charles F. Reynolds III,MD;David Kupfer,MD: Electroencephalographic Sleep in Young, Never Medicated Schizophrenics. Arch Gen Psychiatry- 44;36-44, 1987.
- Richard S. Jope,William G. Walter-Ryan,Renato D. Alarcón, and Kathleen M. Lally: Cholinergic Processes in Blood Samples from Patients with Major Psychiatric Disorders. 20;1258-1266, 1985.
- Robert W. McCarley,M.D.: REM Sleep and Depression: Common Neurobiological Control Mechanisms. Am J Psychiatry, 139; 565-576, 1982.
- Kenneth L. Davis,M.D.,Phillip A. Berger,M.D. Leo E. Hollister: Cholinergic Involvement in Mental Disorders. Life Sciences, 22;1865-1871,1978.

Christian Gillin, Natraj Sitaram:REM Sleep:cholinergic Mechanisms. Psych. Medicine, 14;501-506,1984.

Ira R. Katz,M.D., William H. Greenberg: Screening for Cognitive Toxicity of Anticholinergic Drugs.J. Clin. Psychiatry 46;323-326,1985

Rajiv Tandon, MD, Jhon F. Greden,MD, Kenneth R. Silk: Treatment of Negative Schizophrenic Symptoms with Tryhexypenidyl. J Clin Psychopharmacol, 8;212-215, 1988.

DIARIO DE SUEÑO

Hoja Frontal

Nombre: _____

Edad: _____ Grupo: _____ Expediente: _____

Ocupación: _____

INSTRUCCIONES:

Este es un diario de sueño que deberá llenar todos los días a una hora determinada (siempre la misma), haciendo una recapitulación aproximada de los eventos que tienen que ver con su sueño. Debe traerlo cada vez que tenga sesión terapéutica.

Llene su diario todos los días y no el día previo al de la sesión. En caso necesario puede auxiliarse de su compañero de cama o de habitación. A continuación se presentan algunos ejemplos útiles para el llenado de su diario.

1. BN- Buenas noches- ¿A qué hora se acostó? (por ejemplo, 22:30 h).
2. BD- Buenos días- ¿A qué hora se levantó por la mañana? (ejem., 6:45 hrs.).
3. LS- Latencia a sueño- Tiempo aproximado que tardó en dormirse, una vez que apagó la luz y se dispuso a iniciar su sueño (ejem., 30 minutos).
4. DM- Despertares matutinos- ¿Cuánto tiempo permaneció acostado en la cama después que despertó? (ejem., 50 minutos).
5. CS- Calidad de sueño- ¿Qué tan bien, o mal, durmió la última noche? (utilice la escala de 9 puntos que se indica a continuación):
(1) muy bien; (2) - (3) moderadamente bien, (4) - (5) ni bien ni mal;
(7) - (8) moderadamente mal; (9) muy mal.
6. #D- Número de despertares- ¿Cuántas veces despertó en la noche?
7. TD- Tiempo de despertares- Tiempo aproximado en minutos, que estuvo despierto después de que inició su sueño (ejem., 45 minutos).
8. #S- Número de siestas tomadas durante el día (ejem., 2).
9. TSD- Tiempo de siestas diurnas- ¿Cuánto tiempo durmió durante las siestas en total?
10. NED- Nivel de energía durante el día. (Califique su nivel en la escala de 9 puntos que se describe a continuación):
(1) muy alta; (2) - (3) moderadamente alta; (4) - (5) ni alta ni baja;
(7) - (8) moderadamente baja; (9) muy baja.
11. Uso de drogas; deben anotarse: medicamentos, drogas no prescritas, cafeína, alcohol, etc. (ejem.: 2 tazas de café, 2 tequilas, 4 aspirinas y 2 cocacolas).
12. Problemas: anotar problemas de salud, problemas interpersonales, si presentó pesadillas durante su sueño, somnolencia durante el día, etc.

NOMBRE _____

HOJA N° _____

DIA BN BD LS DM CS #D TD #S TSc NED

DROGAS ALCOHOL
MEDICAMENTOS CAFEINA

OBSERVACIONES _____

DIA BN BD LS DM CS #D TD #S TSc NED

DROGAS ALCOHOL
MEDICAMENTOS CAFEINA

OBSERVACIONES _____

DIA BN BD LS DM CS #D TD #S TSc NED

DROGAS ALCOHOL
MEDICAMENTOS CAFEINA

OBSERVACIONES _____

DIA BN BD LS DM CS #D TD #S TSc NED

DROGAS ALCOHOL
MEDICAMENTOS CAFEINA

OBSERVACIONES _____

DIA BN BD LS DM CS #D TD #S TSc NED

DROGAS ALCOHOL
MEDICAMENTOS CAFEINA

OBSERVACIONES _____

DIA BN BD LS DM CS #D TD #S TSc NED

DROGAS ALCOHOL
MEDICAMENTOS CAFEINA

OBSERVACIONES _____

DIA BN BD LS DM CS #D TD #S TSc NED

DROGAS ALCOHOL
MEDICAMENTOS CAFEINA

OBSERVACIONES _____

AGRADECIMIENTOS:

Al Doctor HECTOR ORTEGA SOTO, por su invaluable ayuda.