

11241

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

"MANUEL VELASCO SUÁREZ"

ÓXIDO NÍTRICO Y ESQUIZOFRENIA:
NIVELES DE NITRITOS Y NITRATOS EN LÍQUIDO
CEFALORRAQUÍDEO DE PACIENTES ESQUIZOFRÉNICOS.

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PSIQUIATRÍA

PRESENTADA POR
JESÚS RAMÍREZ BERMÚDEZ

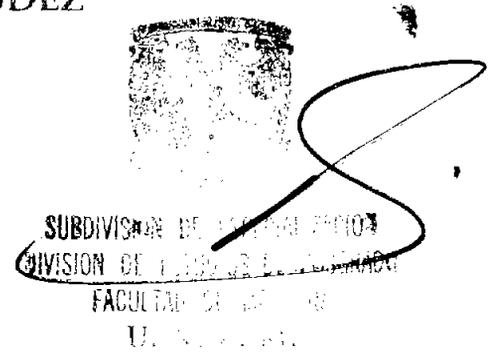


ASESORES



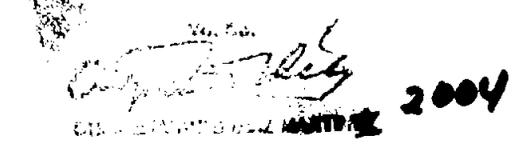
DR. CARLOS CAMPILLO
Asesor teórico.
Subdirector de Psiquiatría del INNNMVS

DR. XAVIER SANDOVAL
Asesor metodológico.



SUBDIVISIÓN DE ASesoría PEDAGÓGICA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PSIQUIATRÍA
HOSPITAL DE PSICOLOGÍA MÉDICA,
PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL
FACULTAD DE MEDICINA
UNAM



2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dedico este trabajo a los pacientes esquizofrénicos que me permitieron realizarlo.

A mi esposa por tolerarme tanto tiempo.

A mis maestros: el doctor Rodrigo Garnica
y el doctor Camilo Ríos (quien tuvo la idea).

Yo, el doctor Camilo Ríos, autorizo la
publicación de este trabajo en el
formato de tesis de grado.
Firma: Camilo Ríos
Ríos
Fecha: 3. Septiembre 04
Firma: CR

He conocido a la criatura nocturna.
Su territorio empieza donde el mío termina.
Para entrar en el sueño,
la criatura nocturna se despierta.
Por el valle que la conduce a otras regiones
llega a los crímenes de la primera edad.
De su voz cuelga el eco de fecundas parvadas.
Quiero cerrar los ojos para verla,
Para decir, sobre las urnas del insomnio:
La criatura nocturna se desnuda
y flota sin cesar en el lenguaje.

La Griega.

Cuando duermen, los espejos muestran sus sueños.

Scardanelli.

ÍNDICE TEMÁTICO

I. Resumen de la investigación, 5

II. Antecedentes, 6

La esquizofrenia: conceptos básicos, 6

El óxido nítrico, 8

Óxido nítrico y esquizofrenia, 9

La escala de PANSS, 11

III. Planteamiento del problema, 13

IV. Hipótesis, 13

V. Objetivos, 14

VI. Metodología, 15

1. Tipo de estudio, 15

2. Definición de la población objetivo, 15

3. Definición del grupo control, 15

4. Especificación de variables y escalas de medición, 16

5. Procedimiento, 16

6. Análisis e interpretación de la información, 17

7. Consideraciones éticas, 18

VII. Resultados, 20

1. Datos generales, 20

2. Comparación de los niveles y nitratos entre ambos grupos, 20

3. Síntomas negativos y niveles de nitratos, 21

4. Exposición al tratamiento y niveles de nitratos, 22

5. Subgrupos diagnósticos y nitratos en el grupo de comparación, 23

VIII. Discusión, 24

IX. Referencias, 27

X. Apéndices, 30

1. Criterios DSM-IV para esquizofrenia, 30

2. Formato de recolección de datos, 31

3. Formato de la carta de consentimiento informado, 32

I. RESUMEN DE LA INVESTIGACIÓN.

1. Introducción. La esquizofrenia es un severo trastorno mental crónico de etiología desconocida. La evidencia actual indica una asociación con alteraciones en varios sistemas de neurotransmisión. Un factor neuroquímico poco estudiado en este trastorno es el óxido nítrico (ON), sustancia al parecer alterada en enfermedades degenerativas e inflamatorias del sistema nervioso central (SNC), y que participa en la regulación fisiológica del flujo sanguíneo cerebral. Diversos estudios realizados en sujetos esquizofrénicos han mostrado deficiencias del flujo sanguíneo cerebral en regiones frontales (especialmente en relación a la sintomatología negativa del trastorno), así como evidencia neuropatológica de una disminución de las células que contienen la enzima encargada de sintetizar ON en la corteza frontal dorsolateral. En el presente estudio, investigamos si existe una deficiencia de ON en el SNC de personas con esquizofrenia, mediante la determinación de sus metabolitos (nitritos y nitratos) en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

2. Hipótesis: Los niveles de nitritos y nitratos en el LCR de sujetos esquizofrénicos son significativamente menores a los de pacientes no esquizofrénicos.

3. Objetivo: Conocer si los niveles de nitritos y nitratos en el LCR de sujetos esquizofrénicos son significativamente menores a los de pacientes no esquizofrénicos.

4. Material y Métodos: Realizamos un estudio observacional, prospectivo, transversal y comparativo. Se estudiaron 19 pacientes psiquiátricos que acudieron al servicio de urgencias del INNNMVS o se encontraban hospitalizados en el servicio de Psiquiatría, por presentar sintomatología psicótica aguda. En todos los casos, el médico tratante (neurólogo o psiquiatra) indicó una punción lumbar (PL) para fines diagnósticos (descartar una enfermedad neuroinfecciosa). A estos sujetos y/o sus familiares, se les propuso la participación en el estudio, mediante la lectura, comprensión y firma de una carta de consentimiento informado. En cada caso se descartó cualquier contraindicación para la PL. Se obtuvo 1 cc de LCR, el cual se mantuvo en refrigeración a -70°C . Los pacientes cuyo análisis citoquímico de LCR fue normal, fueron evaluados por un especialista en psiquiatría. 11 de ellos cumplieron los criterios del DSM-IV para esquizofrenia (5 con tipo paranoide y 6 con tipo desorganizado); 8 fueron excluidos por presentar otros trastornos mentales. Los pacientes esquizofrénicos fueron evaluados mediante la escala de PANSS para determinar la intensidad de los síntomas negativos, y se registró si habían estado expuestos a tratamiento antipsicótico. El LCR fue procesado en el departamento de neuroquímica del INNNMVS, mediante cromatografía de fase reversa con detección ultravioleta, para determinar los niveles de nitritos y nitratos. Con respecto al grupo de comparación, estudiamos a 22 sujetos con enfermedades neurológicas no degenerativas, y sin presencia de síntomas psiquiátricos similares a la esquizofrenia; el médico tratante (ajeno al estudio) indicó la realización de una PL con fines diagnósticos o terapéuticos; cada paciente leyó, comprendió y firmó la carta de consentimiento informado. Obtuvimos 1 cc de LCR de estos pacientes. Excluimos del estudio a 10 sujetos con evidencia de un proceso inflamatorio en el análisis citoquímico del LCR. De los 12 sujetos incluidos, 8 presentaban con cefalea tensional, 3 con epilepsia y 1 con enfermedad miopática. Las muestras fueron procesadas con la técnica ya mencionada.

5. Resultados. En el grupo de pacientes esquizofrénicos, se encontraron concentraciones de nitratos reducidas (con una media de $69.11\text{ nmol/ml} \pm 22.26$) con respecto al grupo de comparación (con una media de $114.23\text{ nmol/ml} \pm 47.86$), con una p significativa de 0.009 (prueba de t). No se encontró una correlación significativa entre la intensidad de los síntomas negativos y los niveles de nitratos en el LCR, con una p de 0.473 (coeficiente de correlación de Spearman). No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes esquizofrénicos que habían recibido tratamiento antipsicótico ($n=8$, media de $65.99\text{ nmol/ml} \pm 24.67$) y aquellos virgenes al tratamiento farmacológico ($n=3$, media de $77.43\text{ nmol/ml} \pm 14.39$), con una p de 0.477 (prueba de t). En el grupo de comparación, no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes subgrupos diagnósticos (cefalea tensional, epilepsia, miopática), con una p de 0.967 (ANOVA). No se encontraron diferencias significativas en datos demográficos (edad y distribución por género) entre ambos grupos. No encontramos nitritos en las muestras de ambos grupos.

6. Conclusiones. Los resultados del presente estudio muestran niveles bajos de nitratos en el LCR de sujetos esquizofrénicos y apoyan la idea de que estos pacientes cursan con una deficiencia de ON. Los datos obtenidos no sugieren que la disminución se deba a la medicación antipsicótica. Aunque algunos estudios previos sugieren de manera indirecta alteraciones del ON en pacientes con cefalea tensional (lo cual cuestionaría su validez como controles), en nuestro estudio los sujetos de este subgrupo diagnóstico no presentaron diferencias significativas en las concentraciones de nitratos con respecto a los sujetos con epilepsia o miopata. Se requiere mayor investigación para corroborar los hallazgos de este estudio.

II. ANTECEDENTES

1. La esquizofrenia: conceptos básicos.

La esquizofrenia es un trastorno crónico del sistema nervioso definido clínicamente por alteraciones mentales y conductuales que producen un deterioro psicosocial significativo. En el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (cuarta edición), producido por la Asociación Psiquiátrica Americana, los signos y síntomas característicos del trastorno aparecen agrupados en dos amplias categorías: 1) Síntomas positivos, que parecen constituir la expresión de un exceso o distorsión de las funciones mentales normales: trastornos del pensamiento y el lenguaje (ideas delirantes, lenguaje desorganizado), la percepción (alucinaciones) y la organización del comportamiento (conducta desorganizada o catatónica). 2) Síntomas negativos, que parecen consistir en una disminución o pérdida de las funciones mentales normales: trastornos de la expresión emocional (aplanamiento afectivo), de la fluidez y productividad del pensamiento y el lenguaje (alogia) y de la conducta voluntaria (avolición). Ambos grupos de síntomas pueden evaluarse mediante la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS, por sus siglas en inglés), desarrollada por Kay y Opler, la cual es utilizada en la actualidad en las principales investigaciones clínicas (Garnica, 1996).

La división fenomenológica de la esquizofrenia en dos grandes síndromes ha sido cuestionada por los trabajos de varios autores (Arndt, 1991; Schroeder, 1992; Kulhara, 1986; Malla, 1993; Peralta, 1992; Liddle, 1999), quienes han mostrado que las manifestaciones clínicas persistentes de la esquizofrenia se segregan en tres síndromes: positivo, negativo y desorganizado. Cada uno de tales síndromes se correlaciona con marcadores neurobiológicos específicos: 1) Síndrome positivo: en un estudio con 30 pacientes esquizofrénicos utilizando tomografía por emisión de

positrones, se encontró una correlación entre este síndrome y un incremento del flujo sanguíneo cerebral regional en el lóbulo temporal medial izquierdo, el estriado ventral izquierdo y la corteza prefrontal inferolateral, así como una disminución del flujo en la corteza del cíngulo posterior y la corteza temporoparietal lateral izquierda (Liddle, 1992). 2) Síndrome negativo: se encontró asociado con hipoactividad en la corteza lateral prefrontal y en la corteza asociativa parietal, e hiperactividad en el estriado, en el mismo estudio. 3) Síndrome desorganizado: El estudio de Liddle mostró que los pacientes con este síndrome tenían un menor flujo cerebral en las siguientes regiones: corteza ventrolateral prefrontal, insula y corteza asociativa parietal, así como un incremento en el cíngulo anterior y el tálamo.

Además del estudio de Liddle, múltiples investigadores han medido el flujo sanguíneo cerebral regional de pacientes esquizofrénicos; el dato fisiopatológico más consistente es la hipoperfusión en zonas frontales (especialmente en la corteza dorsolateral prefrontal), el cual muestra una correlación repetida con la presencia o el predominio clínico de síntomas negativos (Franzen, 1975; Andreasen, 1992; Wolkin, 1992; Rubin, 1994; Liddle, 1992; Lewis, 1992; Ebmeier 1993).

La evidencia actual apoya la idea de que los síntomas esquizofrénicos están relacionados con alteraciones en varios sistemas neurobioquímicos, principalmente los dopaminérgicos, serotoninérgicos, gabaérgicos y glutamatérgicos. Otros sistemas investigados, con resultados no concluyentes, incluyen los de acetilcolina, noradrenalina, neurotensina, colecistoquinina, somatostatina y péptidos opiáceos. Un factor neuroquímico poco estudiado en pacientes esquizofrénicos es el óxido nítrico. Se ha propuesto que una alteración de esta sustancia en la esquizofrenia, podría explicar el fenómeno de hipoperfusión frontal observado en pacientes con este trastorno (Bachneff, 1995).

2.El óxido nítrico.

El óxido nítrico es un gas radical simple, soluble en agua y en lípidos, el cual se forma por acción de la sintasa de óxido nítrico en las células endoteliales, algunas neuronas, macrófagos y células del músculo liso vascular, a partir de L-arginina. Una vez que se ha formado, el óxido nítrico se difunde libremente a través de las membranas celulares y actúa sobre las células vecinas (por ejemplo, el óxido nítrico liberado desde una célula endotelial actúa sobre el músculo liso vascular adyacente), donde produce una activación de sistemas de segundos mensajeros, específicamente activa la guanilciclasa, la cual forma GMPC a partir de GTP. En el caso de la fisiología vascular que nos concierne en el presente estudio, GMPC activa proteincinasas específicas y conduce en última instancia a la desfosforilación de las cadenas ligeras de miosina y a la relajación muscular, lo cual se traduce en mayor perfusión regional (Moncada, 1993; Anggard, 1994; Morikawa, 1994; Gally, 1990; Iadecola 1994). El metabolismo del óxido nítrico da lugar a nitritos y nitratos, los cuales pueden medirse en plasma y orina, si bien tales mediciones recogen no sólo los metabolitos del óxido nítrico formados en el sistema nervioso central, sino también aquellos producidos a nivel sistémico (en los sistemas cardiovascular, inmunológico, y en el sistema nervioso periférico), por lo cual es preferible la medición de los nitritos y nitratos en líquido cefalorraquídeo cuando se investiga el rol del óxido nítrico en enfermedades cerebrales. Acontecimientos como el ejercicio, la diarrea y la fiebre incrementan los niveles de tales metabolitos (Moncada, 1993); así mismo, se han encontrado elevados en enfermedades inflamatorias; los resultados obtenidos en padecimientos neurodegenerativos son controvertidos (Farrel, 1992; Milstien, 1994; Ikeda, 1995). En la actualidad, un método utilizado con frecuencia para evaluar si existe un compromiso del óxido nítrico en las enfermedades del sistema nervioso central es la medición de sus metabolitos, nitritos y nitratos, en líquido

cefalorraquídeo, mediante la técnica conocida como cromatografía de fase reversa con detección ultravioleta (Zecca, 1998).

3. Óxido nítrico y esquizofrenia.

Existen dos razones para postular una deficiencia del óxido nítrico en la esquizofrenia: 1) Hay evidencia de, en cerebros de pacientes esquizofrénicos, las neuronas que contienen NADPH diaforasa parecen ser deficitarias en la corteza prefrontal y en estructuras temporo-límbicas, especialmente en capas superficiales, donde son las últimas células en migrar (Akbarian, 1993); ahora bien, la NADPH diaforasa neuronal y la sintasa de óxido nítrico son idénticas en el cerebro y el nervio periférico (Dawson, 1991). En otras palabras, los estudios neuropatológicos de Akbarian muestran una deficiencia de neuronas que contienen sintasa de óxido nítrico en regiones frontales. 2) Múltiples estudios muestran alteraciones del flujo sanguíneo cerebral en sujetos esquizofrénicos. El hallazgo más consistente es la hipoperfusión prefrontal. Como hemos mencionado anteriormente, el óxido nítrico es uno de los factores reguladores de la circulación sanguínea en el sistema nervioso central y su deficiencia podría ser responsable de la hipoperfusión frontal esquizofrénica. En tal caso sería inevitable pensar que la deficiencia de óxido nítrico no es homogénea topográficamente en el cerebro de los pacientes, sino que tiene un predominio en la corteza prefrontal y en regiones temporolímbicas, como lo sugieren los estudios neuropatológicos de Akbarian que hemos mencionado; por desgracia, no disponemos de herramientas para evaluar la distribución regional del óxido nítrico a partir de sus metabolitos, por lo cual nuestra medición solamente será un indicador de la producción global del óxido nítrico en el sistema nervioso central de los sujetos esquizofrénicos.

Los estudios acerca de este mediador químico en la esquizofrenia son escasos y con resultados difíciles de interpretar; por ejemplo, no hay trabajos

publicados sobre el estado de los metabolitos del óxido nítrico en líquido cefalorraquídeo. Un estudio neuropatológico mostró un incremento en la concentración de sintasa del óxido nítrico en el vermis cerebeloso y en tallo cerebral, en cerebros de pacientes esquizofrénicos; lo anterior fue interpretado por los autores como congruente con las evidencias previas de una distribución anormal de las neuronas que contienen esta enzima en el sistema nervioso de sujetos esquizofrénicos, con un incremento de estas neuronas en regiones subcorticales (Karson, 1996). Ahora bien, ese hallazgo no ha sido corroborado por otros investigadores, quienes no encontraron diferencias en las cantidades de sintasa del óxido nítrico en tejido cerebeloso, entre pacientes esquizofrénicos y controles (Doyle, 1995). Otros investigadores han investigado el posible rol del óxido nítrico en la esquizofrenia a través de mediciones de la actividad de la sintasa de óxido nítrico en plaquetas, donde fue encontrada significativamente elevada en pacientes esquizofrénicos vírgenes al tratamiento, en comparación con aquellos que habían recibido tratamiento, con controles sanos y personas con trastorno de pánico (Das, 1995). El mismo equipo de investigación realizó mediciones en plasma de sujetos con esquizofrenia, y encontró niveles bajos de nitritos y nitratos en plasma, así como niveles elevados de un inhibidor endógeno de la sintasa de óxido nítrico. El tratamiento farmacológico realizado en tres de los pacientes estudiados provocó un aumento en los niveles de nitritos y nitratos y una disminución del inhibidor endógeno. Estos resultados, a juicio de los investigadores, pueden reflejar anomalías en la producción cerebral de óxido nítrico (Das, 1996). Como podemos apreciar, la investigación actual nos proporciona una imagen imprecisa y contradictoria del posible rol del óxido nítrico en la esquizofrenia, si bien en la mayoría de los casos se sugiere la existencia de una alteración en dicho sistema químico y se menciona la necesidad de profundizar en esa línea de investigación.

En el presente estudio, planteamos que los pacientes esquizofrénicos pueden cursar con una deficiencia de óxido nítrico en el sistema nervioso central;

pensamos que esto se asocia a las alteraciones del flujo sanguíneo cerebral observadas en estos pacientes. Como hemos mencionado, estas alteraciones de la perfusión cerebral se asocian a la presencia de síntomas negativos, por lo cual suponemos que la deficiencia de óxido nítrico puede estar asociada con la presencia de tales síntomas. Para evaluar adecuadamente la intensidad del síndrome negativo, hemos utilizado la escala de PANSS, cuyas características se exponen a continuación.

4. La escala de PANSS.

La escala de PANSS es un instrumento desarrollado para permitir una mejor evaluación clínica de los síntomas positivos y negativos, así como para incluir en esa evaluación una serie de datos clínicos denominados en conjunto "psicopatología general", que, si bien no son específicos de la esquizofrenia, sí son de la mayor relevancia en el paciente esquizofrénico individual. Presentada por Stanley R. Kay y colaboradores en la revista *Schizophrenia bulletin* (1987), se trata de un instrumento compuesto por 30 reactivos, cada uno de los cuales tiene a su vez siete grados de intensidad; siete de estos reactivos constituyen la escala de síntomas positivos; hay una escala de síntomas negativos compuesta por 7 reactivos, y los 16 reactivos restantes conforman la escala de psicopatología general (ver apéndice 2). La confiabilidad de la escala fue examinada usando un coeficiente alfa para analizar su consistencia interna y la contribución de cada reactivo; cada uno de estos reactivos correlacionó fuertemente con el total de la escala ($p < 0.001$). Los coeficientes alfa para las escalas positiva y negativa fueron 0.73 y 0.83, respectivamente ($p < 0.001$). La escala de psicopatología general reveló así mismo una elevada consistencia interna, produciendo un coeficiente alfa de 0.79 ($p < 0.001$). Cada uno de los reactivos contribuyó de manera homogénea a la escala. Para las escalas positiva, negativa, compuesta y de psicopatología general,

respectivamente, las correlaciones de Pearson para la prueba-reprueba fueron de 0.80 ($p < 0.001$), 0.68 ($p < 0.01$), 0.66 ($p < 0.01$), y 0.60 ($p < 0.02$). Con respecto a la validez de constructo, una vez que la influencia de la severidad de la enfermedad fue removida estadísticamente, las escalas positiva y negativa tendieron a ser mutuamente excluyentes. En cuanto a la validez de criterio de la PANSS, fue apoyada por sus correlaciones con una serie de evaluaciones clínicas, genealógicas, psicométricas, e históricas, tal y como esto fue reportado por los autores. Los resultados indicaron que las escalas positiva, negativa y compuesta de la PANSS no están influenciadas por variables externas como la raza, el grupo cultural, la cronicidad de la enfermedad, los síntomas depresivos o el tono afectivo triste, la inteligencia verbal, la atención temporal y el desarrollo perceptual-motor (Kay y cols, 1987).

En nuestro país, Herrera-Estrella y colaboradores, presentaron en la revista *Psiquis*, en 1993, un estudio de confiabilidad de la traducción al español de la PANSS; la correlación interobservadores se valoró con el coeficiente de Pearson entre pares de evaluadores, obteniéndose un rango entre 0.81 a 0.99 ($p < 0.001$). Se realizó el mismo análisis a las subescalas de síntomas positivos, negativos y de psicopatología general, resultando igualmente significativos ($p < 0.001$). Se realizó también un estudio de consistencia interna con alfa de Cronbach para cada observador, que tuvo un rango entre 0.9250 y 0.9285 (Herrera-Estrella, 1993).

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Existen niveles de nitritos y nitratos significativamente menores en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes esquizofrénicos en comparación con un grupo de pacientes no esquizofrénicos?

IV. HIPOTESIS.

Existen niveles de nitritos y nitratos significativamente menores en el líquido cefalorraquídeo de pacientes esquizofrénicos en comparación con pacientes no esquizofrénicos.

Hipótesis nula: No existen niveles de nitritos y nitratos significativamente menores en el líquido cefalorraquídeo de pacientes esquizofrénicos en comparación con pacientes no esquizofrénicos.

V.OBJETIVOS.

1.Objetivo principal:

Explorar si existe una disminución en los niveles de nitritos y nitratos en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes esquizofrénicos en comparación con pacientes no esquizofrénicos.

2.Objetivos secundarios:

Explorar si existe una relación inversamente proporcional entre los niveles de nitritos y nitratos en el líquido cefalorraquídeo y la intensidad de los síntomas negativos en pacientes esquizofrénicos.

Explorar si existe una relación entre los niveles de nitritos y nitratos en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes esquizofrénicos y la exposición al tratamiento antipsicótico.

B. Criterios de exclusión: Existencia de sintomatología psiquiátrica similar a la característica de la esquizofrenia. Contraindicación para la realización de punción lumbar. No aceptación de participación en el estudio.

4. Especificación de variables y escalas de medición.

A. Niveles de nitritos y nitratos en líquido cefalorraquídeo. Se determinan mediante cromatografía de fase reversa con detección ultravioleta. Se trata de una variable cuantitativa dimensional.

B. Esquizofrenia. Se determina mediante diagnóstico clínico de acuerdo a criterios diagnósticos del DSM-IV. Se trata de una variable cualitativa binaria.

C. Síntomas negativos. Se evalúan mediante entrevista clínica y calificación de escala de PANSS. Se trata de una variable ordinal.

5. Procedimiento.

Se estudiaron 19 pacientes psiquiátricos que acudieron al servicio de urgencias del INNNMVS o se encontraban hospitalizados en el servicio de Psiquiatría, por presentar sintomatología psicótica aguda. En todos los casos, el médico tratante (neurólogo o psiquiatra) indicó una punción lumbar (PL) para fines diagnósticos (descartar una enfermedad neuroinfecciosa). A estos sujetos y/o sus familiares, se les propuso la participación en el estudio, mediante la lectura, comprensión y firma de una carta de consentimiento informado. En cada caso se descartó cualquier contraindicación para la PL. Se obtuvo 1 cc de LCR, el cual se mantuvo en refrigeración a -70° C. Los pacientes cuyo análisis citoquímico de LCR fue normal, fueron evaluados por un especialista en psiquiatría. 11 de ellos cumplieron los criterios del DSM-IV para esquizofrenia (5 con tipo paranoide y 6

VII. METODOLOGÍA.

1. Tipo de estudio.

Se trata de un escrutinio de impacto, transversal, comparativo.

2. Definición de la población objetivo.

A. Criterios de inclusión: Sujetos que cumplan los criterios del DSM-IV para el diagnóstico de esquizofrenia en cualquiera de sus subtipos, atendidos en el INNNMVS. Sexo masculino o femenino, de 18 años o mayores y menores de 45 años de edad. Aceptación a participar en el estudio mediante lectura y firma de la carta de consentimiento informado por parte del paciente y/o el familiar.

B. Criterios de exclusión: No aceptación de participación en el estudio. Contraindicación para la realización de punción lumbar.

3. Definición del grupo de comparación.

A. Criterios de inclusión: Existencia de un padecimiento neurológico (con excepción de la patología neurodegenerativa o inflamatoria) sin sintomatología psiquiátrica similar a la característica de la esquizofrenia, el cual requiera para su diagnóstico, seguimiento o tratamiento de la realización del procedimiento de punción lumbar (por ejemplo, hipertensión intracraneana benigna, hidrocefalia normotensa). Aceptación de participación en el estudio mediante lectura y firma de la carta de consentimiento informado.

con tipo desorganizado); 8 fueron excluidos por presentar otros trastornos mentales (trastorno bipolar tipo I, en episodio maniaco con síntomas psicóticos, y trastorno depresivo mayor, con síntomas psicóticos). El LCR fue procesado en el departamento de neuroquímica del INNNMVS, mediante cromatografía de fase reversa con detección ultravioleta, para determinar los niveles de nitritos y nitratos.

Con respecto al grupo de comparación, estudiamos a 22 sujetos con enfermedades neurológicas no degenerativas, y sin presencia de síntomas psiquiátricos similares a la esquizofrenia; el médico tratante (ajeno al estudio) indicó la realización de una PL con fines diagnósticos o terapéuticos; cada paciente leyó, comprendió y firmó la carta de consentimiento informado. Obtuvimos 1 cc de LCR. Excluimos del estudio a 10 sujetos con evidencia de un proceso inflamatorio en el análisis citoquímico del LCR. De los 12 sujetos incluidos, 8 cursaban con cefalea en estudio, que tras la realización de los diversos estudios paraclínicos y la observación clínica fueron diagnosticados como portadores de cefalea tensional. 3 cursaban con epilepsia y 1 con enfermedad miopática. Las muestras fueron procesadas con la técnica ya mencionada.

6. Análisis e interpretación de la información.

Se realizaron análisis estadísticos con un software SPSS, para determinar:

A. Si existen niveles de nitritos y nitratos en LCR significativamente menores en pacientes esquizofrénicos que en el grupo de comparación, considerando una $p < 0.05$. Se utilizó una prueba de t.

B. Si existe una correlación entre niveles bajos de nitritos y nitratos en LCR y predominio clínico de síntomas negativos en pacientes esquizofrénicos. Se utilizó una prueba de Spearman.

C. Si los niveles de nitritos y nitratos en LCR son influidos por la exposición al tratamiento antipsicótico. Se utilizó una prueba de t.

7. Consideraciones éticas.

El protocolo correspondiente al presente trabajo fue aceptado por el comité de ética del INNNMVS; se apegó de manera estricta a los lineamientos de la Declaración Internacional de Helsinki, en su versión revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki II), así como de la Ley General de Salud y las leyes de México, y de manera específica al Reglamento para Investigación Clínica publicado por la División de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". En el protocolo fueron incluidos exclusivamente pacientes que leyeron, comprendieron y firmaron la carta de consentimiento informado, o bien pacientes cuyos familiares realizaron lo anterior. La punción lumbar ha sido realizada por personal médico con experiencia en este procedimiento invasivo y con una evaluación previa para evitar riesgos y contraindicaciones, y únicamente cuando el médico tratante (generalmente ajeno al estudio) considero que el estudio era indispensable para alcanzar un diagnóstico; así, en el caso de los pacientes psicóticos, estos se encontraban en una fase aguda que hizo difícil su diferenciación adecuada con un estado de delirium, o bien presentaban datos sugerentes de una enfermedad neurológica (generalmente infecciosa), como cefalea o fiebre. El diagnóstico psiquiátrico se realizó con claridad después de obtener resultados del análisis citoquímico del líquido cefalorraquídeo. Sucedió una situación similar con los sujetos que presentaban un síndrome cefalálgico; el neurólogo tratante consideró la necesidad de realizar una punción lumbar para descartar causas de cefalea como neuroinfecciones o hipertensión intracraneana benigna. El diagnóstico definitivo de cefalea tensional se realizó solamente después del análisis citoquímico del LCR.

La determinación de nitritos y nitratos en el ICR no significa un beneficio inmediato para los pacientes esquizofrénicos, pero sí a largo plazo si consideramos que la magnitud del padecimiento esquizofrénico es discapacitante en una gran proporción de los casos, particularmente cuando existen síntomas negativos, los cuales se asocian a un funcionamiento social y laboral muy deficiente, y para los cuales actualmente no hay tratamiento eficaz, de manera que la investigación médica en esta área significa un esfuerzo justificado desde el punto de vista ético.

VII.RESULTADOS.

1.Datos generales.

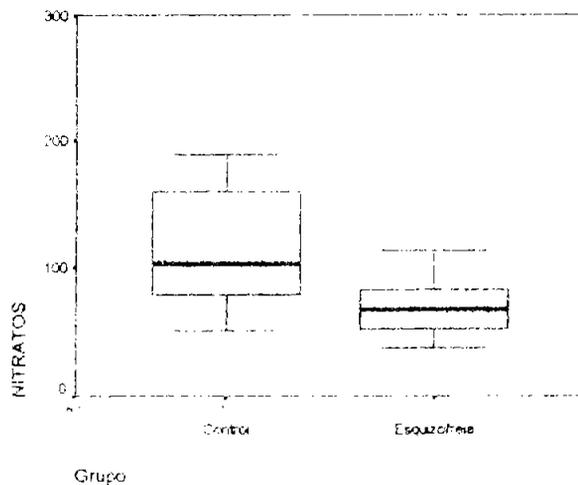
Los datos demográficos del grupo de pacientes esquizofrénicos y del grupo de comparación se exponen en la tabla 1. No se encontró una diferencia significativa estadísticamente en la edad entre ambos grupos, (se realizó una prueba de t, obteniéndose un valor de 1.116, con una p de 0.277); así mismo, la diferencia en la distribución por género entre ambos grupos no tuvo significancia estadística (se realizó una prueba de Chi-cuadrada, obteniéndose un valor de .382, con una p de 0.536).

Tabla 1. Datos demográficos.

GRUPO	n	Sexo		Edad		
		n	M	Rango	Media	DS
Esquizofrenia	11	45.5	55.5	22-34 a	29.09	4.13
Control	12	58.3	41.7	22-41 a	31.50	5.96

2.Comparación de los niveles de nitritos y nitratos entre ambos grupos.

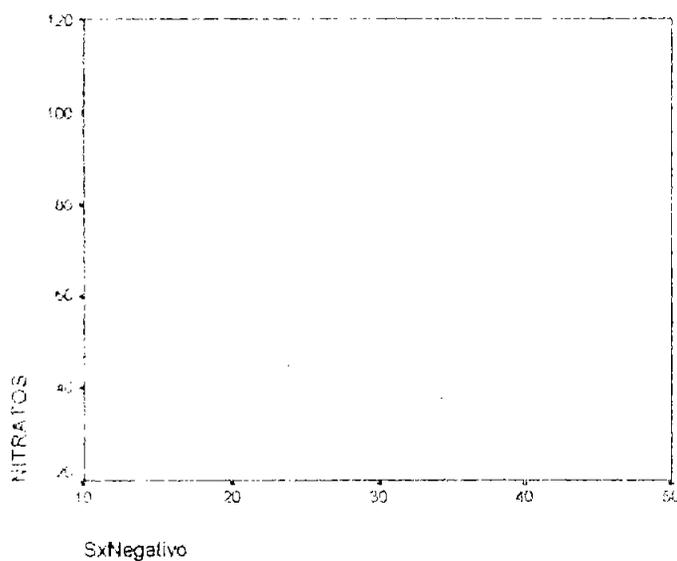
En el grupo de pacientes esquizofrénicos, se encontraron concentraciones de nitratos reducidas (con una media de 69.11 nmol/ml +- 22.26) con respecto al grupo de comparación (con una media de 114.23nmol/ml +- 47.36), lo que produce una diferencia del 40% entre la media de ambos grupos, la cual se consideró significativa (se realizó una prueba de t, obteniéndose un valor de 2.878, con una p significativa de 0.009). Se obtuvieron niveles de nitritos nulos en ambos grupos.



Grafica 1. Niveles de nitratos en el grupo de pacientes esquizofrénicos y en el grupo de comparación.

3. Síntomas negativos y niveles de nitratos.

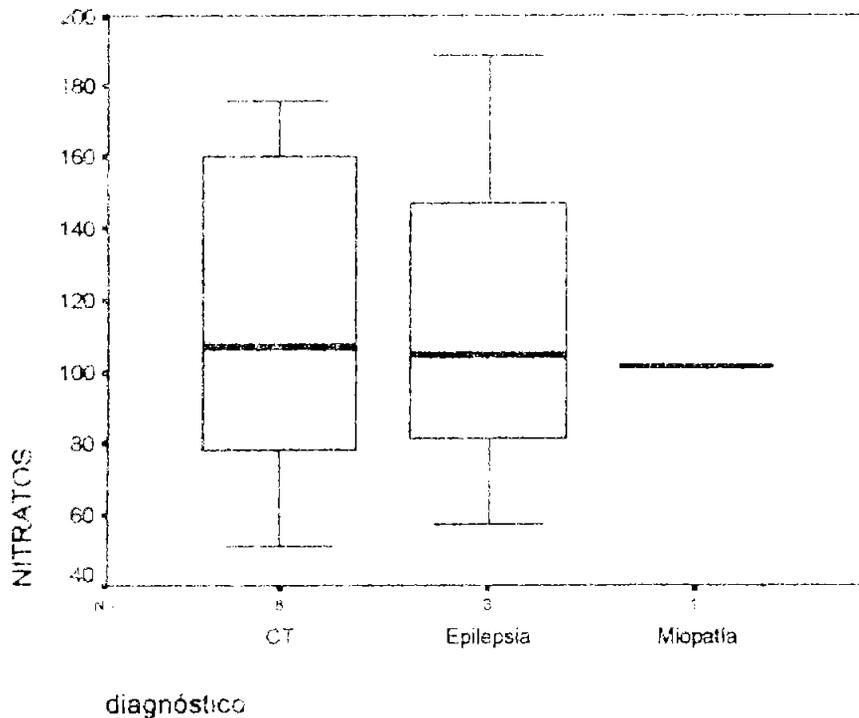
En el grupo de pacientes esquizofrénicos, se realizaron pruebas no paramétricas (coeficiente de correlación de Spearman) para determinar la relación entre niveles de nitratos en líquido cefalorraquídeo y la intensidad de los síntomas negativos medidos con la escala de PANSS. Se realizó una prueba de Spearman, obteniéndose un valor de 0.023, con una p de 0.473, la cual no se consideró significativa.



Grafica 2. Correlación entre niveles de nitratos y síntomas negativos en el grupo de pacientes esquizofrénicos.

5. Subgrupos diagnósticos y niveles de nitratos en el grupo de comparación.

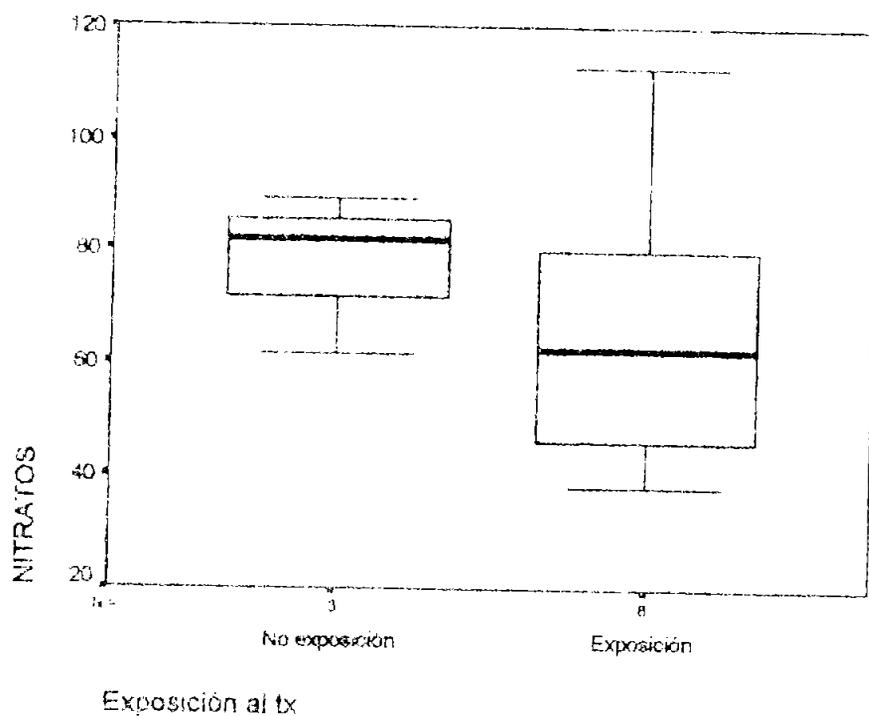
En el grupo de comparación, no se encontraron diferencias significativas entre los diferentes subgrupos diagnósticos. Los pacientes con cefalea tensional tuvieron una media de 114.75 nmol/ml \pm 47.2 de nitratos en líquido cefalorraquídeo; los sujetos con epilepsia, 117.01 nmol/ml \pm 66.68; y el paciente con miopatía tuvo 101.75 nmol/ml de nitratos. Se obtuvo una p de 0.967 (ANOVA).



Gráfica 4. Niveles de nitratos en los subgrupos diagnósticos del grupo de comparación.

4. Exposición al tratamiento y niveles de nitratos.

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes esquizofrénicos que habían recibido tratamiento antipsicótico (n=8, media de 65.99 nmol/ml, \pm 24.67) y aquellos virgenes al tratamiento farmacológico (n=3, media de 77.43 nmol/ml \pm 14.39). Se realizó una prueba de t, obteniéndose un valor de 0.742, con una p de 0.477.



Gráfica 3. Niveles de nitratos y exposición al tratamiento antipsicótico.

VIII.DISCUSIÓN.

Los resultados del presente estudio muestran niveles bajos de nitratos en el LCR de sujetos esquizofrénicos y apoyan la idea de que estos pacientes cursan con una deficiencia de ON. Esto es congruente con el estudio neuropatológico de Akbarian, según el cual existe una deficiencia de neuronas que contienen sintasa de óxido nítrico en la corteza prefrontal y en regiones temporolímbicas (Akbarian, 1993); dado que el óxido nítrico es uno de los mediadores químicos que controlan el flujo sanguíneo cerebral, es posible que una deficiencia de este factor esté relacionada con el fenómeno de hipoperfusión frontal observado en estudios previos mediante tomografía de positrones y tomografía computada por emisión de fotón único (Franzen, 1975; Andreasen, 1992; Wolkin, 1992; Rubin, 1994; Liddle, 1992; Lewis, 1992; Ebmeier 1993). Desafortunadamente, en el presente estudio no hemos podido realizar alguna medición del flujo sanguíneo cerebral, ya que ello hubiese requerido recursos tecnológicos ausentes en el INNNMVS.

Dentro del marco teórico general de la esquizofrenia, nos parece que los resultados de este estudio son congruentes con la teoría del neurodesarrollo, la cual es en la actualidad la más aceptada, y según la cual diferentes factores han podido ocasionar alteraciones de la migración neuronal en el cerebro de pacientes esquizofrénicos. De hecho, el estudio de Akbarian (en estrecha correlación teórica con el nuestro), ha sido considerado una de las evidencias patológicas para apoyar la hipótesis del neurodesarrollo. La deficiencia de óxido nítrico sería una expresión más de la alteración microestructural básica de la esquizofrenia (al igual que las probables alteraciones en la conectividad sináptica y en los sistemas de glutamato y dopamina). Sin embargo, la deficiencia de óxido nítrico, a la vez que expresión de una anomalía de fondo, podría ser un elemento fisiopatológico importante, al provocar deficiencias del flujo sanguíneo cerebral. En estudios ulteriores, sería formidable buscar una correlación entre los niveles de metabolitos del óxido nítrico

y las características del flujo sanguíneo cerebral medidas con tomografía computada por emisión de fotón único, como una manera de verificar si la deficiencia de óxido nítrico se asocia a deficiencias regionales (por ejemplo, en el lóbulo frontal).

En el presente estudio no hemos hallado una correlación entre los niveles bajos de metabolitos del óxido nítrico, y la intensidad del síndrome negativo, tal y como esperábamos encontrarla. Una interpretación de este resultado sería la siguiente: de existir, la deficiencia en la función del óxido nítrico es un fenómeno que no está restringido a los sistemas neurofuncionales que se han asociado al síndrome negativo (principalmente la corteza prefrontal dorsolateral). Por otra parte, es imprescindible señalar que las limitaciones metodológicas de nuestro estudio (tamaño de la muestra, análisis bioquímico del líquido cefalorraquídeo, que contiene información recogida de todo el sistema nervioso central y no exclusivamente de una región) impiden establecer conclusiones en este tema.

Los datos obtenidos por nosotros no sugieren que la disminución se deba a la medicación antipsicótica, pues no hay una diferencia significativa desde el punto de vista estadístico en los niveles de nitratos en el líquido cefalorraquídeo entre el subgrupo de esquizofrénicos expuestos al tratamiento y los no expuestos (aún cuando la potencia de nuestra prueba es muy baja, por el tamaño de la muestra). Esto se encuentra en concordancia con estudios previos (Das, 1996), en los cuales el tratamiento antipsicótico no disminuyó los niveles séricos de nitritos y nitratos, sino que, por el contrario, los incrementó.

Un punto decisivo en la discusión de este trabajo es si los controles que hemos utilizado representan un buen grupo de comparación. Aunque algunos estudios previos sugieren de manera indirecta alteraciones del ON en pacientes con cefalea tensional (lo cual cuestionaría su validez como controles), en nuestro estudio los sujetos de este subgrupo diagnóstico no presentaron diferencias significativas en las concentraciones de nitratos con respecto a los sujetos con epilepsia o migraña. Por otra parte, también se ha sugerido que los pacientes con

cefalea tensional pueden cursar con alteraciones en los sistemas de óxido nítrico, esto no significa forzosamente que se trate de una disfunción en el sistema nervioso central, ya que, como sabemos, numerosas evidencias sugieren que en la cefalea tensional el origen del dolor se localiza en músculos extracraneales (si bien en la actualidad de esto es controvertido y se discute aún la participación de alteraciones vasculares). Finalmente, consideramos más probable que los sujetos de un solo grupo (esquizofrenia), con características clínicas y probablemente neurobiológicas similares, cursen con niveles bajos, a que los sujetos de tres subgrupos distintos (cefalea tensional, epilepsia y miopalía), con características clínicas y fisiopatológicas diferentes, cursen con niveles altos. Hemos excluido de este grupo a sujetos con enfermedades inflamatorias o degenerativas del sistema nervioso central, por la evidencia actual de posibles alteraciones en sistemas de óxido nítrico. Desde luego, lo ideal sería realizar el estudio en sujetos sanos o por lo menos sin enfermedades neurológicas. Pero esto es poco viable por las contraindicaciones éticas, ya que es innecesario realizar un estudio de punción lumbar a sujetos sanos o enfermos no neurológicos.

Este es un estudio pionero a nivel mundial; sin embargo, presenta varias limitaciones, entre las cuales destaca el tamaño de muestra muy pequeño, por lo cual nos parece imprescindible la realización de mayor investigación que corrobore o nos permita descartar la conclusión presentada en este texto.

VII.REFERENCIAS

1. LAKSHARIAN S, Bunney WE Jr, Potkin SG, Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, Jones EG: Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50: 169-177.
2. ANDREASEN NC, Rezaei K, Alliger R, Swayze II VW, Flaum M, Kirchner P, Cohen G, O'Leary DS: Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon-133 single-photon emission computed tomography and the tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:943-958.
3. ANGGARD, Erik: Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994; 343: 1199-206.
4. ARNDT S, Alliger RJ, Andreasen NC: The distinction of positive and negative symptoms: the failure of a two-dimensional model. *Br J Psychiatry* 1991; 158:317-322.
5. ASOCIACION PSIQUIÁTRICA AMERICANA: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Cuarta edición. Ed. Masson, 1996. pp. 280-284.
6. BACHNEFF SA: Regional Cerebral Blood Flow in Schizophrenia and the Local Circuit Neurons Hypothesis. *Schizophr Bull* 1995; 22:163-182.
7. BERMAN KE, Zee RE, Weinberger DR: Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: II. Role of neuroleptic treatment, attention, and mental effort. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 126-135.
8. DAS I, Khan NS, Puri BK, Sooranna SR, de-Belleroche J, Hirsch SR: Elevated platelet calcium mobilization and nitric oxide synthase activity may reflect abnormalities in schizophrenic brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 212 (2): 365-380.
9. DAS I, Khan NS, Puri BK, Hirsch SR: Elevated endogenous nitric oxide synthase inhibitor in schizophrenic plasma may reflect abnormalities in brain nitric oxide production. *Neurosci Lett* 1996; 215 (3): 209-211.
10. DAWSON TM, Brecht DS, Fotuhi M, Hwang PM, Snyder SH: Nitric oxide synthase and neuronal NADPH diatorase are identical in brain and peripheral tissues. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 88: 7797-7801.
11. DEUTSCH SI, Rosse RB, Schwartz BL, Fay-McCarthy M, Rosenberg PB, Fearing K: Methylene blue adjuvant therapy of schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20 (4): 357-63.
12. DOYLE CA, Slater P: Application of ³H L-N(G)-nitro-arginine labelling to measure cerebellar nitric oxide synthase in patients with schizophrenia. *Neurosci Lett* 1995; 202 (1-2): 49-52.

13. EBMEIER KP, Blackwood DHR, Murray C: Single photon emission tomography with ^{99m}Tc -exametazime in unmedicated schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1993; 33: 487-495.
14. FARREL AJ, Blake DR, Palmer RMJ, Moncada S: Increased concentration of nitrite in synovial fluid and serum samples suggest increased nitric oxide synthesis in rheumatic diseases. *Annu Rheum Dis* 1992; 51: 1219-1222.
15. FRANZEN, G, Ingvar, DH: Absence of activation in frontal structures during psychological testing of chronic schizophrenics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38:1027-1032.
16. GALLY JA, Montague P, Reeke GN, Edelman GM. The NO hypothesis: Possible effects of a short-lived, rapidly diffusible signal in the development and function of the nervous system. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87:3547-3551.
17. GARNICA, Rodrigo: Esquizofrenia. Diagnóstico y tratamiento en la práctica médica. Segunda edición. JCH editores, México DF, 1996, p. 49-52.
18. HERRERA ESTRELLA M, Torner C, Gonzalez C, Olivares M, Calzada JL, Guzmán I, Delgado V, Vazquez S, Castaneda-González CJ: Estudio de confiabilidad de la traducción al español de la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) para valorar esquizofrenia. *Psiquis* 1993; 2 (2): 47-51.
19. IADICOLA C, Pelligrino DA, Moskowitz MA, Lassen NA. Nitric oxide synthase inhibition and cerebrovascular regulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14: 175-192.
20. IKEDA M, Sato I, Yuasa T, Miyatake T, Murota S. Nitrite, nitrate and GMPc in the cerebrospinal fluid in degenerative neurologic diseases. *J Neural Transm (Gen Sect)* 100: 263-267.
21. KARSON CN, Grifun WS, Mrak RE, Husain M, Dawson TM, Snyder SH, Moore NC, Sturner WQ: Nitric oxide synthase (NOS) in schizophrenia: increases in cerebellar vermis. *Mol Chem Neuropathol* 1996, 27 (3): 275-284.
22. KAY SR, Fiszbein A, Opler LA: The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-275.
23. KULHARA P, Kota SK, Joseph S: Positive and negative subtypes of schizophrenia: a study from India. *Acta Psychiatr Scand* 1986, 74: 353-379.
24. LEWIS SW, Ford RA, Syed GM, Revely AM, Toone BK: A controlled study of ^{99m}Tc -HMPAO single-photon emission imaging in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 1992, 22:27-35.
25. LIDDLE PF, Friston KJ, Frith CD, Hirsch SR, Jones T, Frackowiack. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1992; 160; 179-186.
26. LIDDLE PF: The multidimensional phenotype of schizophrenia. En Tamminga CA (de.): Schizophrenia in a Molecular Age (Review of Psychiatry Series; Oldham JO and Riba MB, series eds.). Washington, DC, American Psychiatric Press 1999, p. 5-17.
27. MALLA AK, Norman RMC, Williamson P: Three-syndrome concept of schizophrenia, a factor analytic study. *Schizophr Res* 1993; 10(1): 150.

28.MILSTEIN S, Sakai N, Brew BJ, Krieger C, Vickers JJ, Saito K, Heyes MP: Cerebrospinal fluid nitrite/nitrate levels in neurological disease. *J Neurochem* 1994; 63: 1178-1180.

29.MONCADA S, Higgs A: The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002-2012.

30.MORIKAWA Y, Moskowitz MA, Huang Z, Yoshida T, Irikura K, Daikara T: L-arginine infusion promotes nitric oxide dependent vasodilatation, increases regional cerebral blood flow, and reduces infarction volume in the rat. *Stroke* 1994; 25 (2): 429-35.

31.PAULMAN RG, Devous MD, Gregory RR, Herman JH, Jennings L, Bonte FJ, Nasrallah, HA, Raese JD: Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: Dynamic single-photon tomography and neuropsychological assesment of schizophrenic brain function. *Biol psychiatry* 1990, 27:377-399.

32.PERALTA V, deLeon J, Cuesta MJ: Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 1992; 161: 335-343.

33.RAESE JD, Paulman RG, Steinberg JL, Devous MD, Judd CR, Gregory RR: Wisconsin Card Sort activated blood flow in dorsolateral frontal cortex in never medicated and previously medicated schizophrenics and normal controls. *Biol Psychiatry* 1989, 25:100.

34.RUBIN P, Hemmingsen R, Holm S, Moller-Madsen S, Hertel C, Polvsen UJ, Karle A: Relationship between brain structure and function in disorders of the schizophrenic spectrum: Single positron emission computerized tomography and psychopathology of first episodes. *Acta Psychiatr Scand* 1994, 90:281-289.

35.SCHROEDER J, Geder FJ, Binkert M: Subsyndromes in chronic schizophrenia: do their psychopathological characteristics correspond to cerebral alterations? *Psychiatry Res* 42: 209-220, 1992.

36.WEINBERGER DR, Berman KF, Zev RF: Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: I.Regional cerebral flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986, 43: 114-124.

37.WOLKIN A, Sanfilippo M, Wolf AP, Angrist B, Brodie JD, Rotrosen J: Negative 25-symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1992, 49: 959-965.

38.ZECCA L, Rosati M, Renella R, Galimberti M, Ambrosini A, Fariello RG: Nitrite and nitrate levels in cerebrospinal fluid of normal subjects. *Journal of Neural Transmission* 1998; 105: 627-633.

VIII. APÉNDICES

1. Criterios diagnósticos del DSM-IV para Esquizofrenia.

- A. Síntomas característicos: Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un periodo de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):
 - 1) ideas delirantes.
 - 2) alucinaciones.
 - 3) Lenguaje desorganizado (por ejemplo, descarrilamiento frecuente o incoherencia).
 - 4) Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado.
 - 5) síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia.
- B. Disfunción social laboral.
- C. Duración: persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este periodo debe incluir al menos un mes de síntomas que cumplan el criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los periodos de síntomas prodrómicos y residuales (durante los cuales la alteración puede manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas del criterio A, presentes en forma atenuada).
- D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo.
- E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica como causas del trastorno.
- F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: si hay historia de trastorno autístico u otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).

3. Carta de consentimiento informado.

Dr. Julio Sotelo Morales.
Director general.
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
Presente.

Por medio del presente documento, expreso mi consentimiento a participar en el protocolo de investigación titulado: "Óxido nítrico y esquizofrenia: determinación de nitritos y nitratos en líquido cefalorraquídeo de pacientes esquizofrénicos."

He recibido una amplia información con respecto a los objetivos y los procedimientos propios del estudio; así mismo, se me han comunicado sus posibles riesgos y los beneficios potenciales; en tales condiciones, expreso mi consentimiento.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del familiar responsable

Nombre y firma de un testigo

Nombre y firma del investigador principal

México, D.F. a ____ de ____ del año ____.

2. Formato para la recolección de datos.

Nombre:
Número de expediente:
Edad:
Sexo:
Diagnóstico:
Exposición a tratamiento antipsicótico:

ESCALA DE PANSS.	
A.	Subescala positiva
	P1. Ideas delirantes:
	P2. Desorganización conceptual:
	P3. Conducta alucinatoria.
	P4. Exaltación.
	P5. Grandiosidad.
	P6. Suspicacia/persecución:
	P7. Hostilidad
B.	Subescala negativa
	N1. Aplanamiento afectivo
	N2. Retraimiento emocional:
	N3. Empatía limitada.
	N4. Retraimiento social.
	N5. Dificultad para el pensamiento abstracto.
	N6. Dificultad para la conversación fluida.
	N7. Pensamiento estereotipado:
C.	Subescala de psicopatología general
	G1. Preocupación somática
	G2. Ansiedad:
	G3. Sentimientos de culpa:
	G4. Tensión:
	G5. Mannerismos y actitud postural.
	G6. Depresión:
	G7. Retardo motor:
	G8. Falta de cooperación:
	G9. Contenidos inusuales del pensamiento.
	G10. Desorientación:
	G11. Atención deficiente:
	G12. Falta de juicio:
	G13. Alteración de la voluntad:
	G14. Pobre control de impulsos:
	G15. Preocupación:
	G16. Evitación social activa:
	Subtotal síntomas positivos:
	Subtotal síntomas negativos:
	Subtotal psicopatología general:
	Total: