



UNIVERSIDAD CATÓLICA
SILVA HENRÍQUEZ

Facultad de Ciencias de la Salud

Departamento de Kinesiología

**COMPORTAMIENTO DEL SISTEMA AUTÓNOMO A
TRAVES DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA
CARDIACA EN SUJETOS ESQUIZOFÉNICOS EN
TRATAMIENTO CON ANTIPSICOTICOS DE SEGUNDA
GENERACION Y CONSUMO DE DROGAS**

**SEMINARIO DE TITULO PARA OPTAR AL
GRADO DE LICENCIADO EN KINESIOLOGIA**

ABRAHAM ESTEBAN VARGAS CERDA

MARJORIE ANDREA FELIU GARRIDO

Profesor Guía: Cristian Aravena Díaz

Kinesiólogo

Santiago, Chile

Año 2016



UNIVERSIDAD CATÓLICA
SILVA HENRÍQUEZ

Facultad de Ciencias de la Salud

Departamento de Kinesiología

**COMPORTAMIENTO DEL SISTEMA AUTÓNOMO A
TRAVES DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA
CARDIACA EN SUJETOS ESQUIZOFRÉNICOS CON
TRATAMIENTO DE ANTIPSICOTICOS DE SEGUNDA
GENERACION Y CONSUMO DE DROGAS.**

**SEMINARIO DE TITULO PARA OPTAR AL
GRADO DE LICENCIADO EN KINESIOLOGIA**

Firma

Calificación

Santiago, Chile

Año 2016

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1
I. MARCO TEÓRICO.....	3
1. ESQUIZOFRENIA	3
1.1 Etiología.....	4
1.2 Fisiopatología	5
1.3 Tipos de Esquizofrenia	7
1.4 Esquizofrenia y Estrés Oxidativo	9
1.5 Tratamiento Farmacológico	9
2. VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA	11
2.1 Antecedentes	11
2.2 Concepto y funcionamiento de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiac.....	11
2.3 Parámetros para la Alta Frecuencia y Baja Frecuencia	12
2.4 Utilidad de la identificación de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiac	13
3. VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y SU RELACION CON LA ESQUIZOFRENIA ...	13
4. FACTORES QUE INCIDEN EN LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA	14
4.1 Ejercicio Físico	14
4.2 Fármacos	16
4.3 Dosis / Tiempo	17
4.4 Alimentación	18
4.5 Drogas	19
5. RIESGO CARDIOVASCULAR.....	22
II. MARCO METODOLÓGICO	23
1. Enfoque de la investigación	23
2. Diseño y alcance de la investigación.....	23
3. Universo y muestra	23
3.1 Criterios de inclusión.....	23
3.2 Criterios de exclusión	23
4. Variables.....	24
5. Técnicas de recolección y análisis de información	25
6. Consideraciones éticas.....	26
III. RESULTADOS	27
IV. DISCUSIÓN	33
V. CONCLUSIÓN.....	41
VI. BIBLIOGRAFIA	43
ANEXOS	50
ANEXO 1: Fármacos Antipsicóticos de segunda generación para el tratamiento de Esquizofrenia.....	50
ANEXO 2: Protocolo para la aplicación y análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardiac realizado por Sannino et. al (2014).....	51
ANEXO 3: Carta de Consentimiento Informado.....	53

ANEXO 4: Síntomas de la Esquizofrenia.....	54
ANEXO 5: Resultados Kubios.....	55
ANEXO 6: Datos del estudio de Investigación.....	62

INDICE DE TABLAS

Tabla N°1: Tipos y descripción de variables	24
Tabla N°2: Resumen de resultados	32
Tabla N°3: Tramos de Alta Frecuencia	33
Tabla N°4: Tramos de Baja Frecuencia	35
Tabla N°5: Tramos para el Coeficiente AF/BF	38
Tabla N°6: Fármacos Antipsicóticos Atípicos de segunda generación.	50
Tabla N°7: Lista de síntomas de la Esquizofrenia.....	54
Tabla N°8: Valores normales del análisis espectral de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.....	62
Tabla N°9: Nombres de fármacos antipsicóticos de segunda generación consumidos por sujetos y drogas, estas últimas se incluyen a través del siguiente criterio: Consume/No Consume.....	62

ABREVIATURAS

AF	Alta Frecuencia
BF/AF	Coeficiente de baja y alta frecuencia
BF	Baja Frecuencia
CV	Cardiovascular
EZQ	Esquizofrenia
FC	Frecuencia Cardiaca
IAM	Infarto Agudo al Miocardio
ICC	Insuficiencia Cardiaca Congestiva
PA	Presión Arterial
RCA	Riesgo Cardiovascular
SNA	Sistema Nervioso Autónomo
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Parasimpático
SNS	Sistema Nervioso Simpático
THC	Tetrahidrocannabinol
VFC	Variabilidad de la Frecuencia Cardiaca

RESUMEN

En el presente estudio se buscó identificar el comportamiento del sistema autónomo de sujetos esquizofrénicos en tratamiento farmacológico con antipsicóticos de segunda generación y consumidores de drogas. El análisis fue llevado a cabo en una población por conveniencia de 7 usuarios de un total de 22 sujetos. Para la medición se utilizó un instrumento validado llamado Pulsómetro Polar modelo V800, utilizando un protocolo de 15 minutos. Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes: en relación para la BF una media de $279,83 \pm 192,77$ con una significancia de ($P \leq 0,0163$); para la AF una media de $288,38 \pm 271,71$ con significancia de ($P \leq 0,0468$); y finalizando con el coeficiente de AF/BF una media de $1,54 \pm 1,12$. En conclusión todos los resultados de las categorías de medición para la VFC estuvieron bajo los parámetros normales, lo cual nos indica que existe un riesgo real de sufrir un evento de tipo cardiovascular en la población de estudio.

ABSTRACT

In the present study we sought to identify the behavior of the autonomous system of subjects in pharmacological treatment with second generation antipsychotics and drug users. The analysis was conducted in a population for convenience 7 from a total of 22 subjects. A validated instrument called Polar Heart Rate Monitor V800 model, using a 15 minute protocol was used for medication. The results obtained were as follows: in relation to the BF $279.83 \pm$ average 192.77 with a significance ($P \leq 0.0163$); AF for an average of 288.38 ± 271.71 with significance ($P \leq 0.0468$); and ending with the coefficient of AF / BF an average of 1.54 ± 1.12 . In conclusion all results of the measurement categories for HRV parameters were below normal, which indicates that there is a real risk of a cardiovascular event rate in the study population.

INTRODUCCIÓN

La identificación y análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca es utilizada como un marcador de la función autonómica y por ende del equilibrio simpático/parasimpático (Le Heuzey, 1992). La variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) consiste en el análisis de las variaciones en la duración del intervalo de tiempo que transcurre entre latido y latido consecutivos del corazón (los intervalos RR). Este método ha sido utilizado como un factor de predicción de riesgo después de un infarto de miocardio y como una señal de alerta temprana de la neuropatía diabética, como también en el pronóstico en los pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, entre otras afecciones del corazón (Akay, 1998 y Deboer et. al., 1985).

Según Druss B. et. al. (2011) las personas con trastornos mentales graves como la Esquizofrenia mueren hasta dieciocho años antes que el promedio de la población general. Esta expectativa de vida reducida en gran medida se ha atribuido a las enfermedades cardiovasculares, siendo dos veces más propensos a presentar factores de riesgo cardiovascular que la población general, índice que en la actualidad se encuentran en aumento tal como el tabaquismo, la obesidad y el síndrome metabólico. Sin embargo la disminución de la función parasimpática en el corazón provoca una reducción del umbral para la taquicardia ventricular, lo que permite un aumento de riesgo de muerte cardiaca repentina en trastornos mentales graves como la Esquizofrenia, por ello, la disminución de la frecuencia cardiaca se asocia con un mayor riesgo de eventos cardiacos.

La evidencia científica indica que además, la disminución de la frecuencia cardiaca es agravada por los medicamentos antipsicóticos utilizados en pacientes con Esquizofrenia. En marzo de 2004, la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) alertó sobre el incremento de la mortalidad y del riesgo de accidentes cerebro vasculares asociados al uso de Olanzapina, así como el aumento de accidentes cerebro vasculares con Risperidona, medicamentos utilizados para el tratamiento de la Esquizofrenia (Cohen H. et. al., 2011).

Esta información nos hace comprender que usuarios en tratamiento de Esquizofrenia poseen un alto riesgo de sufrir enfermedades cardiacas no solo por la naturaleza de su enfermedad, sino que también por los medicamentos que les son suministrados en su tratamiento.

La información descrita y recopilada crea el interés de realizar una identificación del sistema autónomo de sujetos esquizofrénicos tratados con fármacos

antipsicóticos de segunda generación y consumidores de drogas. En el contexto de que en la actualidad no existe información sobre el sistema autónomo del público objetivo mencionado, se planteó realizar esta investigación y caracterizar a estos sujetos, con la finalidad de aportar con información brindada por los resultados y que contribuiría a determinar en qué condiciones se encuentra el funcionamiento Cardiovascular de estos usuarios, elementos que podrían mejorar su calidad de vida durante el proceso de tratamiento. De acuerdo a la teoría y a la falta de información, nace la siguiente pregunta de investigación y las hipótesis planteadas para responderla:

¿Cuál es el comportamiento del sistema autónomo en sujetos esquizofrénicos con tratamiento farmacológico de antipsicóticos de segunda generación y consumo de drogas?

H0: Existe un equilibrio entre los sistemas simpáticos y parasimpático de los sujetos esquizofrénicos en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación y consumidores de drogas.

H1: Existe predominancia del sistema nervioso simpático sobre el sistema nervioso parasimpático, en sujetos esquizofrénicos en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación y consumidores de drogas.

H2: Existe predominancia del sistema nervioso parasimpático sobre el sistema nervioso simpático, en sujetos esquizofrénicos en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación y consumidores de drogas.

Objetivos

General: Identificar el comportamiento del sistema autónomo de sujetos esquizofrénicos en tratamiento con antipsicóticos de segunda generación y consumidores de drogas.

Específicos:

- Analizar a través de la variabilidad de la frecuencia cardiaca los sistemas simpático y vagal de los sujetos en estudio a través de un análisis espectral.
- Identificar predominancia de los sistemas autónomos estudiados por cada sujeto.

Operacionales:

- Recolectar datos en los usuarios relacionados con fármacos antipsicóticos de segunda generación utilizados en su tratamiento y drogas consumidas.
- Registro de variabilidad cardiaca a través del instrumento Pulsómetro Polar V800.

I. MARCO TEÓRICO

1. ESQUIZOFRENIA

Se denomina esquizofrenia a un conjunto de trastornos mentales, caracterizados por alteraciones sustanciales y específicas de la percepción, del pensamiento y de las emociones, que comprometen las funciones esenciales que dan a la persona normal la vivencia de su individualidad, singularidad y dominio de sí misma y suelen, por tanto, alterar de forma muy importante la vida de las personas que las padecen y también la de sus familiares y amigos (García Parajuá, 2000). Estudios epidemiológicos a nivel mundial han mostrado que las tasas de incidencia de la esquizofrenia son de aproximadamente 15,2 por 100.000 habitantes al año. Esta enfermedad por lo general comienza durante la adolescencia o la adultez temprana y tiende a presentar un curso crónico fluctuante acompañado de incapacidad. Por otra parte se conoce que una minoría de pacientes con esquizofrenia es capaz de trabajar, estudiar, mantener vidas independientes, o tener relaciones familiares normales, la esquizofrenia se asocia frecuentemente con disfunción familiar y social, global y profunda. La tasa de mortalidad de los enfermos con esquizofrenia es elevada, una característica observada en los últimos años (McGrath. S. 2008).

National Institutes of Health, (2016) describe tres síntomas característicos de la esquizofrenia (Positivos-Negativos-Cognitivos) que se presentan a continuación:

Positivos

a) Alucinaciones: son cosas que una persona puede ver, escuchar, oler o sentir. Las voces son el tipo de alucinación más común relacionado con la esquizofrenia. Estas voces pueden hablarle sobre su comportamiento, ordenarle a hacer algo o advertirlas de algún peligro. Los pacientes pueden escuchar voces por mucho tiempo antes de que sus familiares o amigos lo noten.

b) Delirios: Las personas con esquizofrenia pueden tener delirios que parecen extraños, como creer que los vecinos pueden controlar su comportamiento mediante ondas magnéticas. También pueden creer que los individuos que aparecen en televisión les están enviando mensajes especiales o que las emisoras de radio están transmitiendo sus pensamientos en voz alta para los demás. A veces piensan que son otra persona, como una figura histórica famosa. Estas personas también pueden tener delirios paranoicos y creer que los demás intentan hacerles daño, engañándolas, acosándolas, envenenándolas, espíandolas o confabulándose contra ellas o contra quienes las rodean. Estas creencias se denominan “delirios de persecución”.

c) Trastornos del pensamiento: son maneras inusuales o disfuncionales de pensar. Una forma de este trastorno es el “pensamiento desorganizado”, que se da cuando una persona tiene dificultad para organizar sus pensamientos o conectarlos en una secuencia lógica. Otra forma es el “bloqueo del pensamiento”, que se da cuando una persona deja de hablar repentinamente en medio de una idea. Cuando se le pregunta por qué dejó de hablar, la persona puede responder que sintió como que le sacaron la idea de su cabeza. Por último, una persona con un trastorno del pensamiento puede inventar palabras sin sentido o “neologismos”.

d) Trastornos del Movimiento: se pueden manifestar como movimientos agitados del cuerpo. Una persona con este tipo de trastorno puede repetir ciertos movimientos una y otra vez

Negativos

Se asocian con la interrupción de las emociones y los comportamientos normales. Estos síntomas son más difíciles de reconocer como parte de este trastorno, ya que muchas veces se confunden con los de la depresión u otras condiciones. Estos síntomas incluyen: “Afecto plano” (la persona no mueve el rostro o habla con una voz desanimada y monótona), falta de satisfacción en la vida diaria, falta de habilidad para iniciar y mantener actividades planificadas falta de comunicación, incluso cuando la persona se ve forzada a interactuar.

Cognitivos

Los síntomas cognitivos son más sutiles. Al igual que los síntomas negativos, estos síntomas son difíciles de reconocer como parte de este trastorno. Con frecuencia, sólo se detectan cuando se realizan pruebas por otras razones. Estos síntomas incluyen: “Funcionamiento ejecutivo” (habilidad para comprender información y utilizarla para tomar decisiones) deficiente Problemas para concentrarse o prestar atención Problemas con la “memoria de trabajo” (habilidad para utilizar información inmediatamente después de haberla aprendido). Por lo general, los síntomas cognitivos hacen que sea difícil llevar una vida normal y ganarse la vida. Además, pueden causar gran angustia emocional.

1.1 Etiología

La etiología de las enfermedades mentales severas es compleja. Participan tanto factores genéticos como ambientales. Dentro de los factores genéticos en la actualidad los genes con mayor relevancia en la esquizofrenia son la Disbindina (dysbandin) localizada en el cromosoma 6, la Neuroregulina 1 en el cromosoma 8, el gen DAAO ubicado en el cromosoma 12 y finalmente, el gen G7 2 en el cromosoma 13 (Hyman, 2003). Por otra parte los factores ambientales como el

lugar de nacimiento urbano confieren riesgo así como el nacimiento en invierno, posiblemente vinculado a exposiciones infecciosas. Además se han estudiado complicaciones obstétricas pre- y peri-natales tales como incompatibilidad Rh, bajo peso al nacer y deficiencias nutricionales de la madre en el primer trimestre, se han asociado con el riesgo posterior de desarrollar la enfermedad (Bahn, 2002). La edad de los padres también participa dentro de los factores ambientales, en un meta análisis reciente se ha puesto de manifiesto que los padres de edad avanzada, independientemente del sexo, tienen más riesgo de tener hijos con Esquizofrenia, y que este riesgo también es mayor en los padres jóvenes menores de 25 años (Miller, 2010) Por último la historia familiar de esquizofrenia es el factor de riesgo individual más grande (hermano con esquizofrenia, padre, madre, o los dos con esquizofrenia) (Mortensen & Pedersen, 2010).

1.2 Fisiopatología

Los pacientes esquizofrénicos muestran modificaciones del metabolismo dopaminérgico, glutamatérgico, gabaérgico, serotoninérgica y colinérgico; alteraciones neuroquímicas que podrían explicar, la diversidad de síntomas que presentan estos pacientes (Javitt & Spencer, 2008).

Hipótesis Dopaminérgica

Esta surge porque el tratamiento de los síntomas positivos (ANEXO 4) de la esquizofrenia, se hace con antagonistas dopaminérgicos, y algunos de estos síntomas pueden ser reproducidos por drogas como las anfetaminas, que aumentan el tono dopaminérgico. Según esta hipótesis, la hipofunción dopaminérgica mesocortical es responsable de los síntomas negativos (ANEXO 4), y como consecuencia de este déficit se produciría una hiperactividad mesolímbica responsable de los síntomas positivos (Carlsson, 1990). Las principales vías dopaminérgicas cerebrales que nos interesa señalar son:

- Mesolímbica: Teóricamente la hiperactividad dopaminérgica de esta vía explicaría la producción de los síntomas positivos en las psicosis. Además, este circuito es importante para la regulación de las respuestas emocionales, la motivación, el placer y la recompensa, por lo que una disfunción a este nivel, podría explicar parte de los síntomas negativos observados en la Esquizofrenia. En este caso, existiría un déficit en la función dopaminérgica (Saiz Ruiz, 2010). Quizás, la mayor incidencia de abuso de sustancias en la Esquizofrenia, podría explicarse como un intento de potenciar la función deficitaria de este sistema de recompensa o centro del placer mesolímbico. (Grace, A. A, 1991).

- Mesocortical: se han relacionado con funciones de regulación de emociones y afectividad, por lo que, un déficit dopaminérgico en esta vía podría explicar parte de los síntomas negativos y afectivos observados en la Esquizofrenia (Saiz Ruiz, 2010).
- Nigroestriada: Cuando la dopamina está en exceso en esta vía, se producen movimientos hiperkinéticos como corea, tics o discinesias (Saiz Ruiz, 2010).

Hipótesis Glutamatérgica

El glutamato es un neurotransmisor excitatorio capaz de actuar sobre cualquier neurona cerebral. Existen cinco vías glutamatérgicas específicas, con relevancia en la fisiopatología de la Esquizofrenia.

- Vías corticotroncoencefálicas: Vía descendente que tiene un papel esencial en la regulación de liberación de neurotransmisores. Se proyecta desde las neuronas piramidales del cortex prefrontal a centros del troncoencéfalo:
 - ❖ Núcleos del rafe: responsables de la neurotransmisión serotoninérgica.
 - ❖ Locus coeruleus: encargado de la neurotransmisión noradrenérgica
 - ❖ Sustancia negra: con neurotransmisión dopaminérgica.
 - ❖ Área tegmental ventral: con neurotransmisión dopaminérgica. Actúa indirectamente en este área a través de interneuronas inhibitorias gabaérgicas, frenando de esta manera la vía dopaminérgica mesolímbica con una inhibición tónica de la liberación de dopamina. Tras varias observaciones, se desarrolló una hipótesis en la que los receptores NMDA, específicamente en las proyecciones corticoencefálicas, podrían ser hipoactivos en la Esquizofrenia, resultando una hiperactividad dopaminérgica Mesolímbica con aparición de sintomatología positiva. (Javitt y Coyle, 2004).
- Vía córtico-estriada y córtico-accumbens y vías tálamocorticales: Las dos primeras forman parte del brazo descendente del haz córtico-estriado-tálamocortical (CSTC), mientras que las terceras constituyen el brazo ascendente de vuelta del mismo.

La hipofunción del receptor NMDA en los haces CSTC provoca síntomas positivos de la Esquizofrenia. Además de esto, cabe señalar el efecto de la hiperactividad dopaminérgica mesolímbica ya que, produce alucinaciones y otros síntomas corticales como los negativos, afectivos y cognitivos (ANEXO 4) (Saiz Ruiz, 2010).
- Vías corticotalámicas: Es una vía glutamatérgica que aporta entradas sensoriales al tálamo desde el córtex. Una hipofunción de los receptores

de NMDA a este nivel provoca una disregulación de la información que llega al córtex debido a una sobrecarga y malfuncionamiento de las entradas glutamatérgicas corticales directamente desde el filtro talámico.

- Vías corticocorticales: Las neuronas piramidales se conectan entre sí mediante glutamato. Teniendo en cuenta la hipótesis de la Esquizofrenia del receptor glutamatérgico hipofuncionante, existiría una comunicación corticocortical disfuncional caótica, pudiendo dar lugar a la aparición de síntomas de esquizofrenia (Saiz Ruiz, 2010).

Hipótesis Serotoninérgicos

Las hipótesis que implican a la serotonina en la Esquizofrenia, señalan su papel trófico en el neurodesarrollo, su interacción con el sistema dopaminérgico y los efectos de la serotonina en la corteza prefrontal a través de sus receptores 5HT2 (Kapur, 2000). Diversos autores han sugerido que la sintomatología negativa de la Esquizofrenia reflejaría en parte, una hipofunción dopaminérgica en la corteza prefrontal, debida al efecto inhibitor que tendría la serotonina a ese nivel (Weinberger y Berman, 1988). Se basa en el efecto antipsicótico de los fármacos atípicos que actúan sobre estos receptores en la esquizofrenia (Gutierrez y Cols, 2002)

Hipótesis Colinérgica

La administración de agonistas colinérgicos provoca un aumento de sintomatología negativa en los pacientes con Esquizofrenia y una aparición de estos síntomas en los sanos (Peralta y Cuesta, 1995), sosteniendo algunos autores, que la hiperactividad colinérgica media en la sintomatología negativa de la Esquizofrenia. (Davis et al., 1991).

1.3 Tipos de Esquizofrenia

Paranoide: Es el tipo más frecuente de esquizofrenia en la mayor parte del mundo. En el cuadro clínico predominan las ideas delirantes relativamente estables, a menudo paranoides, que suelen acompañarse de alucinaciones, en especial de tipo auditivo y de otros trastornos de la percepción. Sin embargo, los trastornos afectivos, de la voluntad, del lenguaje y los síntomas catatónicos pueden ser poco llamativos.

Las ideas delirantes y alucinaciones paranoides más características son las siguientes:

- a) Ideas delirantes de persecución, de referencia, de celos, genealógicas, de tener una misión especial o de transformación corporal.

b) Voces alucinatorias que increpan al enfermo dándole órdenes, o alucinaciones auditivas sin contenido verbal, por ejemplo, silbidos, risas o murmullos.

c) Alucinaciones olfatorias, gustatorias, sexuales o de otro tipo de sensaciones corporales. Pueden presentarse también alucinaciones visuales, aunque rara vez dominan (Coover y Cols, 1994).

Catatónica o Hebefrénica: Forma de esquizofrenia en la que los trastornos afectivos son importantes, las ideas delirantes y las alucinaciones son transitorias y fragmentarias y es frecuente el comportamiento irresponsable e imprevisible y los manierismos. La afectividad es superficial e inadecuada y se acompaña con frecuencia de risas insulsas o sonrisas absortas como de satisfacción de sí mismo, de un modo despectivo de actuar, de muecas, manierismos, burlas, quejas hipocondriacas y de frases repetitivas. El pensamiento aparece desorganizado y el lenguaje es divagatorio e incoherente. Hay una tendencia a permanecer solitario y el comportamiento carece de propósito y de resonancia afectiva. Esta forma de esquizofrenia comienza por lo general entre los 15 y los 25 años de edad y tiene un pronóstico malo por la rápida aparición de síntomas negativos, en especial de embotamiento afectivo y de abulia.

Además de las alteraciones afectivas y de la voluntad, destaca el trastorno del pensamiento. Pueden aparecer alucinaciones e ideas delirantes pero no son predominantes. Se pierden la iniciativa y la determinación, se pierde cualquier tipo de finalidad de tal forma que el comportamiento del enfermo parece errático y vacío de contenido. Además, la preocupación superficial y manierista por temas religiosos, filosóficos o abstractos puede hacer difícil al que escucha seguir el hilo del pensamiento (Coover y Cols, 1994).

Indiferenciada: Conjunto de trastornos que satisfacen las pautas generales para el diagnóstico de esquizofrenia pero que no se ajustan a ninguno de los tipos o presentan rasgos de más de uno de ellos, sin que haya un claro predominio de uno en particular (Coover y Cols, 1994).

Residual: Estado crónico del curso de la enfermedad esquizofrénica, en el que se ha producido una clara evolución progresiva desde los estados iniciales (que incluyen uno o más episodios con síntomas psicóticos que han satisfecho las pautas generales de la esquizofrenia) hacia los estadios finales caracterizados por la presencia de síntomas "negativos" y de deterioro persistente, aunque no necesariamente irreversibles (Coover y Cols, 1994).

Simple: Trastorno no muy frecuente en el cual se presenta un desarrollo insidioso aunque progresivo, de un comportamiento extravagante, de una incapacidad

para satisfacer las demandas de la vida social y de una disminución del rendimiento en general. No hay evidencia de alucinaciones y ni de ideas delirantes y el trastorno es no tan claramente psicótico como los tipos hebefrénico, paranoide y catatónico. Los rasgos "negativos" característicos de la esquizofrenia residual (por ejemplo, embotamiento afectivo, abulia) aparecen sin haber sido precedidos de síntomas psicóticos claramente manifiestos. El creciente empobrecimiento social puede conducir a un vagabundeo, los enfermos se encierran en sí mismos, se vuelven ociosos y pierden sus objetivos (Coover y Cols, 1994).

1.4 Esquizofrenia y Estrés Oxidativo

Existe evidencia de que el balance entre la producción de radicales libres y el sistema de defensa antioxidante está alterado en la esquizofrenia (Mahadik. S 1996). En 1954, se propuso por primera vez que los radicales tóxicos están involucrados en la etiología de la esquizofrenia (Hoffer. A, 1954). Cuando se genera un exceso de radicales libres o el sistema de defensa antioxidante es deficiente, los radicales pueden interactuar con lípidos, ácidos nucleicos y proteínas, causando daño e incluso muerte celular (Mahadik. S 1996). Los productos de estas reacciones son utilizados como índices del daño oxidativo, tal es el caso de los ácidos grasos polinsaturados, mayores componentes de fosfolípidos de membrana y cuyos niveles se utilizan para medir el daño peroxidativo (Yao. J, 2001).

El cerebro es más sensible al ataque de ROS que otros órganos, debido a su alto consumo de oxígeno, bajos niveles de enzimas antioxidantes, altos niveles de hierro y ascorbato (la mezcla de Fe/ascorbato puede ser un potente prooxidante para las membranas del cerebro) y alto contenido de ácidos grasos (Floyd. R 1999).

1.5 Tratamiento Farmacológico

A continuación se presenta la descripción específica de los fármacos utilizados en el tratamiento de la Esquizofrenia de importancia en este estudio, por lo cual comenzaremos con la descripción de la Clozapina ya que, Davis. J (2003) refiere que posee la mejor eficacia antipsicótica. Sin embargo en el ANEXO 1 se encuentran las tablas con los antipsicóticos atípicos recomendados de la patología en general.

Clozapina: Fue la primera molécula en mostrar mayor eficacia que otros antipsicóticos en el tratamiento de los pacientes refractarios con menor número de ingresos hospitalarios y mayor grado de rehabilitación (Casarotti. H 2003). Posee una débil actividad bloqueadora de los receptores dopaminérgicos D1, D2, D3 y D5, mostrando una actividad elevada para el receptor D4. Posee potentes

efectos moradrenalíticos, anticolinérgicos, antihistamínicos e inhibidores de la reacción del despertar. Se ha demostrado que posee propiedades antiserotoninérgicas (Laboratorio Rospaw S.R.L, 2016). En relación a los efectos adversos se presenta sedación, taquicardia e hipotensión, hipersalivación, (Casarotti. H, 2003).

Risperidona: es el prototipo de una nueva clase de psicofármacos: los derivados benzisoxazólicos. Es un antagonista de múltiples receptores, con una alta afinidad por los serotoninérgicos 5-HT₂, dopaminérgicos D₂ y también por noradrenérgicos α ₁ y α ₂ e histamínicos H₁ sin actividad anticolinérgica. Se postula que la coexistencia del antagonismo 5-HT₂ y D₂ es la base de su efecto terapéutico (Ortiz Lobo, 2001). Como efectos secundarios se describe prolongación del intervalo QT y aumento de peso, (Casarotti. H, 2003).

Olanzapina: es un derivado tienobenzodiazepínico que tiene unas propiedades estructurales y farmacológicas parecidas a la Clozapina con una actividad mixta sobre múltiples receptores (Fulton y Cols, 1997). Este fármaco tiene una actividad no selectiva sobre todos los receptores de dopamina, preferentemente sobre D₁, D₂ y D₄. También tiene una importante afinidad por los receptores de serotonina 5HT_{2a} y 5HT_{2c} y 5HT₆, y en menor medida el 5HT₃. La alta afinidad por los receptores H₁ de la histamina determina más el perfil de los efectos secundarios que los terapéuticos, como la sedación y probablemente el incremento de peso. Por último su afinidad por los receptores adrenérgicos α ₁ y α ₂ es alta, aunque menor que la Clozapina, lo que podría implicar menos problemas cardiovasculares (Ortiz Lobo, 2001). Entre los efectos secundarios se jerarquiza el aumento de peso, con incremento marcados en algunos casos y prolongación del intervalo QT, (Casarotti. H, 2003).

Quetiapina: Actúa sobre el sistema dopaminérgico. La Quetiapina induce un aumento de la liberación de dopamina prefrontal gracias principalmente a su acción antagonista 5-HT_{2A}, agonista parcial 5-HT_{1A} y antagonista α ₂ adrenérgico. Mejora también la neurotransmisión serotoninérgica mediante el aumento de la densidad de receptores 5-HT_{1A} en el córtex prefrontal y el antagonismo 5-HT_{2A} y α ₂ adrenérgico. Por su parte, el principal metabolito activo de la Quetiapina, norquetiapina, actúa como antagonista 5-HT_{2C} y es un potente inhibidor del transportador de noradrenalina (NET). La inhibición del NET se traduce en un aumento de la noradrenalina sináptica que, unido al aumento de dopamina prefrontal y de serotonina explicaría el efecto antidepresivo demostrado por la Quetiapina en diferentes ensayos clínicos (Prieto & Cols., 2010). El efecto adverso más común es la sedación, que en general es transitoria.

2. VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

2.1 Antecedentes

La enfermedad cardiovascular es la causa más común de muerte en el mundo occidental. La muerte súbita, tiene una frecuencia de 0,1 a 0,2 % en la población global, y su presentación se incrementa dramáticamente en los individuos que sufren de enfermedad coronaria (Lown, 1979).

El primer interés clínico sobre la VFC nace cuando en 1965 Hon y Lee observaron que el sufrimiento fetal era precedido de alteraciones en los intervalos de tiempo entre un latido y otro, antes de algún cambio apreciable en la frecuencia cardíaca. Uno de los grandes hallazgos en relación a la VFC ocurre cuando Wolf y colaboradores (1978) encontraron una asociación entre la disminución de la VFC y el alto riesgo de mortalidad luego de un infarto; para luego confirmar en los años 80 que la VFC es un predictor potente e independiente de mortalidad, luego de un infarto agudo de miocardio (Bigger, 1987 y Camm, 1989).

2.2 Concepto y funcionamiento de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

Variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es definida por Álvarez et. al. (1999) como la variación que ocurre en el intervalo de tiempo entre latidos consecutivos. Normalmente se calcula analizando el tiempo de los intervalos entre latido y latido.

El funcionamiento de la VFC se basa principalmente en el ritmo del corazón, el cual está controlado por el nódulo sinusal. Este modula por ramas simpáticas y parasimpáticas pertenecientes al sistema nervioso autónomo. La actividad simpática tiende a aumentar la frecuencia cardíaca (FC ↑) y su respuesta es lenta (unos segundos). La actividad parasimpática, por otra parte, tiende a disminuir la frecuencia cardíaca (FC ↓) y su respuesta es más rápida (0,2-0,6 segundos).

Según Álvarez et. al. (1999) la aceleración de la despolarización del nodo sinusal es causada por la estimulación simpática, produciendo una disminución de la VFC. Mientras que la liberación de acetilcolina disminuye el ritmo de descarga del nodo sinusal por parte del sistema parasimpático, lo que generará un aumento de la VFC.

Además del control central, hay algunos mecanismos de retroalimentación que pueden proporcionar reflejos rápidos. Entre estos mecanismo encontramos el barorreflejo arterial. Este reflejo se basa en barorreceptores que se encuentran en las paredes de algunos vasos grandes y pueden censar al estiramiento de las paredes del vaso causadas por aumento de presión. Tanto la actividad simpático y parasimpático están influenciadas por la estimulación de los barorreceptores a través de un arco barorreflejo específica (Mika, 2004).

2.3 Parámetros para la Alta Frecuencia y Baja Frecuencia

La modulación continua de la inervación simpática y parasimpática produce la variación tanto en la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Uno de los componentes más importantes en la VFC es la arritmia sinusal respiratoria que puede ser de alta frecuencia (AF) de origen es parasimpático y cuyo intervalo es de 0,15 a 0,4 Hz. Mientras que el otro componente es la baja frecuencia (BF) y que por lo general va desde 0,04 a 0,15 Hz. Los ritmos de baja frecuencia se han pensado que son de origen simpático y parasimpático, a pesar de que algunos investigadores sugieren que su origen podría ser simpático (Mika, 2004).

De acuerdo a lo indicado por Benn, Hernández y Jeria (2011) y Schumacher A. (2004), la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca es representada de la siguiente forma:

Alta Frecuencia (AF) = 0,15 a 0,4 Hz - 975 ± 203 ms². Refleja la modulación del sistema parasimpático (tono vagal) sobre la VFC.

Baja Frecuencia (BF) = 0,04 a 0,15 Hz - 1170 ± 416 ms². Refleja la estimulación o tono simpático, con modulación del parasimpático y en menor medida por el sistema renina-angiotensina, vasopresina y óxido nítrico.

Cociente BF/AF = 1.5-2.0. Es un indicador fiable de la modulación autonómica. Los valores sobre este rango normal indicarán un mayor predominio simpático y valores por debajo reflejarán un mayor predominio parasimpático.

Según García (1998), si la potencia en la banda BF es elevada, se puede suponer una excesiva preponderancia del sistema simpático lo cual es un indicador de riesgo de taquicardias y arritmias que pueden provocar muerte cardíaca súbita. Asimismo, una degradación de los Sistemas Simpático y Parasimpático es mortal, por lo que, un índice BF/AF elevado es un indicador de peligro, mientras que un índice BF/AF disminuido en un registro donde el sujeto respira con normalidad, indica una degeneración del sistema vagal.

Un aumento de la VFC es un indicativo de un mecanismo de control cardiovascular más saludable, mientras que una significativa disminución de la VFC es observable en varias poblaciones clínicas y predice un mal pronóstico (Stein et. al., 1994). De igual forma, Molgaard et. al.(1991) y Tsuji et. al (1994) indican que una alta VFC indica altos consumos de oxígeno, mientras que una baja VFC denota incrementos en la mortalidad y un alto riesgo en el desarrollo de patologías cardíacas en pacientes asintomáticos.

2.4 Utilidad de la identificación de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca

El uso práctico de la VFC se puede encontrar en su utilización como un factor de predicción de riesgo después de un infarto de miocardio y como una señal de alerta temprana de la neuropatía diabética (Akay, 1998 y Deboer et. al., 1985). Así como pronóstico en los pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, síncope o en los que han sido sometidos a trasplante cardíaco. Otros métodos auxiliares que también se han utilizado en la evaluación del sistema nervioso autónomo incluyen variabilidad de la presión arterial, sensibilidad barorrefleja, velocidad de onda de pulso, variabilidad del intervalo QT, entre otros (Gutiérrez et. al., 2000).

La VFC tiene la capacidad de proveer información sobre las condiciones fisiológicas y patológicas, con la posibilidad de estratificar el riesgo, tal y como Kleiger (2005) y Yoshiuchi (2004) destacan a la VFC como un indicador de funcionamiento cardiovascular normal y patológico o, entre muchos otros, como indicador de eficacia de medicamentos cardiovasculares sobre el sistema nervioso autónomo.

El análisis de la VFC es una técnica cada vez más utilizada en el ámbito clínico, ya que permite obtener de una forma no invasiva indicadores que se relacionan con la salud en la población general y que son sensibles a trastornos tanto fisiológicos (Bjerregaard et. al., 1991) como psicológicos (Blair et. al., 2000 y Friedman, 1998).

3. VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA Y SU RELACION CON LA ESQUIZOFRENIA

Tal y como se mencionaba con anterioridad, la reducción en la esperanza de vida de personas con Esquizofrenia se ha atribuido a que estos pacientes son dos veces más propensos a exhibir factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares que la población general (Hidebrandt et. al., 1998). La disminución de la aferencia del sistema nervioso parasimpático al nodo sinoatrial reduce el umbral para la taquicardia y puede contribuir al mayor riesgo de muerte súbita cardíaca en los trastornos mentales graves (Bleil et. al., 2008).

La evidencia científica indica que la Esquizofrenia está asociada a una reducción de la VFC y que esta es exacerbada por los medicamentos antipsicóticos (Boettger, 2006).

4. FACTORES QUE INCIDEN EN LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA CARDIACA

Según el Dr. Phyllis Stein de la Escuela de Washington, una mayor variabilidad en la frecuencia cardiaca significa que el corazón es capaz de ajustarse con mayor facilidad a cambios en las necesidades. La flexibilidad del aparato cardiovascular dependerá de qué tan saludable es el estilo de vida adoptado por cada persona. Existen ciertos factores que pueden propiciar un estilo de vida saludable, tal como realizar ejercicio físico y mantener una buena alimentación, así como existen factores que pueden perjudicar un estilo de vida saludable, como lo es el consumo de drogas. Estos factores podrían incidir directamente en la VFC y por tanto, en la salud general de los pacientes. Es por ello que una mejor variabilidad en la frecuencia cardiaca podría ser un signo de que muchas otras funciones del cuerpo también funcionan mejor (Stein, en línea).

4.1 Ejercicio Físico

El ejercicio físico es definido como la actividad física planificada, estructurada y repetida, cuyo objetivo es adquirir, mantener o mejorar la condición física y que permite a las personas llevar a cabo las tareas habituales de la vida diaria, disfrutar del tiempo de ocio activo y afrontar las posibles emergencias imprevistas sin una fatiga excesiva, a la vez que ayuda a evitar enfermedades hipocinéticas y a desarrollar el máximo de capacidad intelectual (Bouchard et. al., 1994).

El ejercicio físico puede disminuir la mortalidad cardiovascular y los eventos de muerte súbita. Se cree que el ejercicio realizado en forma regular es capaz de modificar el balance autonómico y por tanto la VFC (Álvarez et. al., 1999).

Hull y otros autores (1994), trabajando con perros a quienes se les había diagnosticado estaban en alto riesgo, debido al antecedente de fibrilación ventricular durante isquemia miocárdica aguda, los separaron en dos grupos; a uno de ellos se lo sometió durante seis semanas a ejercicio regular y al otro grupo a reposo en una jaula. Después del entrenamiento, la VFC aumentó en un 74% y todos los animales sobrevivieron a un nuevo test isquémico. Lo anterior sugiere que el entrenamiento físico en individuos sanos puede disminuir la probabilidad de desarrollar arritmias letales durante la isquemia miocárdica aguda.

El ejercicio también puede acelerar la recuperación de las interacciones fisiológicas vagales y simpáticas, como se ha podido demostrar en los pacientes después de un infarto agudo de miocardio. La Rovere et. al. (1992) apreciaron que 4 semanas de acondicionamiento físico pueden inducir una mejoría en el balance autonómico con un restablecimiento hacia lo normal de la actividad refleja del Sistema nervioso autónomo. Asimismo, Adamopoulos y colaboradores (1995), encontraron que los programas de acondicionamiento físico en pacientes

con falla cardíaca mantienen y mejoran las variaciones circadianas en las mediciones de la VFC.

Se puede concluir que los deportistas tienen una mayor VFC que las personas sedentarias. Esto es debido a las adaptaciones producidas en el nodo sinusal y en el balance simpático-vagal, como resultado del proceso de entrenamiento, lo que se puede apreciar en las Figuras 1 y 2 (Álvarez et. al., 1999).

FIGURA N° 1.

Tacogramas de registros de corta duración, en la posición decúbito supino en reposo.

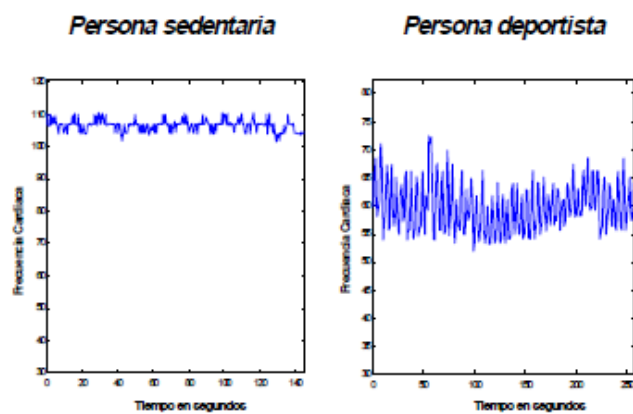
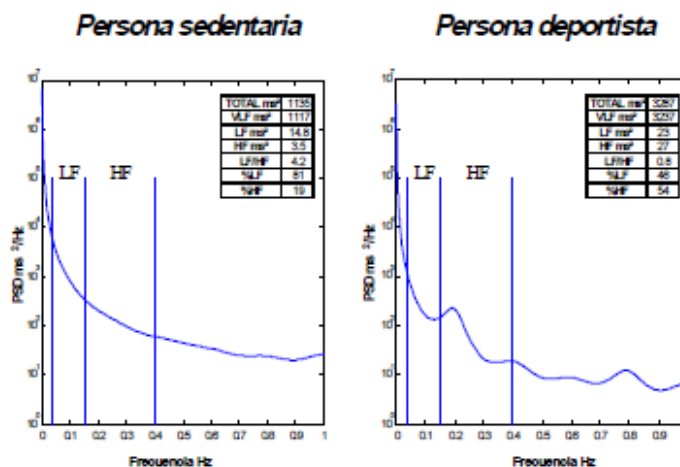


FIGURA N° 2.

Análisis Espectral de los tacogramas de la Figura 1.



Chung-Yin Hsu(2015) realizó una revisión sistemática donde se juntaron 8 ensayos, dentro de estos 8 ensayos las pautas de ejercicio físico contaban con entrenamiento aeróbico los cuales duraban aproximadamente 12 semanas, cuyas intervenciones fueron de caminatas y bicicleta. El tiempo del programa de ejercicio diario duraba entre 30 a 60 minutos con una frecuencia de 2 a 5 veces por semana, trabajando a una intensidad moderada, dando instrucciones a los participantes de alcanzar el 50 a 80% de la frecuencia cardíaca de reserva. Se concluyó que todos estos programas fueron de calidad y que el ejercicio aeróbico

de intensidad moderada tuvo para los 280 participantes de los ensayos en general, efectos beneficiosos sobre su función autonómica, como se indica por el aumento de la FCR y así los parámetros de VFC.

4.2 Fármacos

Un estudio realizado por Hall et. al. (2009) en pacientes con antipsicóticos evidenció que la relación de la tasa de incidencia de la muerte súbita cardíaca se duplicó en los individuos tratados con antipsicóticos de primera o de segunda generación en el último mes de vida. El efecto dependiente de la dosis de antipsicóticos en la repolarización de las células miocárdicas se considera que provoca torsades de pointes (tipo de taquicardia ventricular), arritmias, y, por último, a la fibrilación ventricular y la muerte súbita cardíaca; lo que hace que la Esquizofrenia represente un trastorno con una vulnerabilidad cardíaca específica a la muerte súbita cardíaca. Las anomalías se encontraron en resultados de pacientes que sufren de depresión, trastornos de ansiedad, dependencia del alcohol, y, en particular, los pacientes que sufren de esquizofrenia.

La VFC es capaz de evaluar el potencial de toxicidad de los fármacos antipsicóticos y de otros productos farmacéuticos en el corazón.

Para el caso de pacientes con Esquizofrenia, existiría un relación entre el aumento de peso de los pacientes y el uso de algunos psicotrópicos, que en el caso de los antipsicóticos que inducen un promedio de 9.9 kg. de aumento de peso en 6 meses (Rodriguez y Solano, 2008). El sobrepeso o la obesidad es un efecto secundario común de la Olanzapina, es también un importante factor de riesgo cardiovascular (Srihari, 2013).

Un estudio realizado por Fu-quan Zhang y colaboradores (2014) demostró que el aumento de peso, incluso modesto a corto plazo, puede conducir a cambios en el equilibrio autonómico cardíaco. Los resultados indicaron que los pacientes con esquizofrenia y medicados con Olanzapina mostrarían una reducción de la VFC, la que se correlaciona con el aumento de peso; es decir, los pacientes con aumento de peso sustancial tendrían una VFC inferior. A medida que el aumento de peso temprano puede ser un predictor de ganancia de peso sustancial en el futuro, la VFC cambia causado por el aumento de peso inducido por la Olanzapina. Es de destacar que el efecto de aumento de peso ocurre en un tratamiento con Olanzapina, puesto que una sola administración de Olanzapina no es suficiente para causar aumento de peso aparente, que puede ejercer efectos indirectos sobre la VFC.

La Olanzapina tiene un alto potencial para el aumento de peso en comparación con otros fármacos antipsicóticos (Anath J. et al., 2003), y la ganancia de peso inducida por Olanzapina más importante jamás reportado aumento del IMC en un

58% (Bryden K. E. y Kopala L., 1999). Por lo tanto, la Olanzapina puede ejercer un impacto negativo sobre la VFC para los pacientes que son sensibles a su efecto inductor de peso, por lo tanto, es importante prestar atención a su riesgo de enfermedad cardiovascular. Afortunadamente, la investigación ha encontrado que los cambios adversos de la VFC son reversibles por la pérdida de peso (Adachi et. al. 2011 y Karason et. al., 1999), y el riesgo de aumento de peso sustancial o aumento del IMC para los pacientes tratados con Olanzapina puede ser predicha por el aumento de peso temprano y características de la línea de base (Hardy T. A. et. al. 2008 y Bobo W. et. al. 2011). No obstante, según un estudio realizado por Campbell et. al. (2002) a personas sanas demostraría que la Olanzapina aumentaría la VFC.

En relación al fármaco Quetiapina, un estudio realizado por Chang. et. al. (2016) en 94 pacientes psiquiátricos demostró que el uso de Quetiapina se relacionaba con la disminución del componente de Baja Frecuencia y que además causaría una disminución en la VFC. Asimismo, concluyen que el uso de Quetiapina no estaba relacionado con el componente de Alta Frecuencia.

Por otra parte, de acuerdo a una investigación realizada por Campbell C., King D. y Silke B. (2002), la Risperidona es un fármaco neutral, que prácticamente no generó cambios en la VFC, fármaco que a diferencia de la Olanzapina y la Tioridazina, tiene poco o ningún efecto secundario clínico (Lieberman, 1993 y Schotte et. al., 1996).

Para el caso del fármaco Clozapina, Cohen y colaboradores (2001) refieren que El uso de la Clozapina en los pacientes esquizofrénicos se asocia con un ritmo cardíaco significativamente mayor, menor VFC, componente de Baja Frecuencia superior, y componente de Alta Frecuencia inferior.

Estos resultados hacen necesaria la observación de los efectos de los fármacos en las etapas tempranas del tratamiento de la Esquizofrenia.

4.3 Dosis / Tiempo

Los fármacos antipsicóticos se consideran un factor desencadenante de la desregulación autonómica, que se ha demostrado para predecir arritmias potencialmente fatales en la esquizofrenia. Sin embargo, el efecto dependiente de la dosis de los fármacos antipsicóticos y otros medicamentos psicotrópicos sobre la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) siguen sin estar claros; sin embargo, investigaciones han sugerido que los medicamentos antipsicóticos se asocian con tasas significativas de arritmias letales y los casos de muerte súbita. Esto dado que ambos fármacos antipsicóticos típicos y atípicos afectan el sistema nervioso autónomo (SNA) a través de efectos neurolépticos sobre diversos receptores de neurotransmisores, por lo que se creería que los fármacos

antipsicóticos constituyen un factor desencadenante de la desregulación autonómica.

Chiaki Kawanishi y colaboradores (2012) realizaron un estudio cuyo objetivo fue investigar el efecto dependiente de la dosis de los fármacos antipsicóticos en la actividad del SNA en 200 pacientes con esquizofrenia bajo medicación durante largos períodos considerando aspectos como los síntomas psicóticos, duración de la enfermedad, y otras drogas psicotrópicas, que podrían afectar a la actividad del SNA.

El análisis de regresión múltiple realizado para el grupo de esquizofrenia mostró una asociación estadísticamente significativa entre ambos componentes BF y AF de la VFC y la dosis del fármaco antipsicótico, no obstante, no se encontró asociación significativa entre los componentes espectrales de la VFC y la dosis del fármaco antiparkinsoniano anticolinérgico o dosis del fármaco ansiolítico benzodiazepina.

Una de las conclusiones planteadas por Chiaki et. al., es que existe una asociación estadísticamente significativa entre la dosis diaria de los fármacos antipsicóticos y la actividad del nervio parasimpático, demostrada a partir de la regresión múltiple desarrollada. Por último, concluyen que la dosis diaria de los fármacos antipsicóticos es ≤ 500 mg / día, la actividad del SNA en pacientes con esquizofrenia no es significativamente más bajo que en los controles. Si la dosis diaria de los fármacos antipsicóticos es 501 a 1000 mg / día, los fármacos antipsicóticos ejercen un gran efecto sobre la actividad de SNA y disminuyen la actividad de este. Si la dosis diaria de los fármacos antipsicóticos es ≥ 1001 mg / día, los fármacos antipsicóticos ejercen un efecto muy grande sobre la actividad del SNA y su actividad se ve disminuida significativamente. En resumen, el efecto podría ser grande si la dosis del fármaco antipsicótico es alta, y que el análisis espectral de potencia de la VFC, como una medida de diagnóstico del SNA, puede permitir la identificación de pacientes con alto riesgo de muerte cardíaca súbita.

4.4 Alimentación

Un estilo de vida saludable conlleva una alimentación saludable, la que incidiría directamente en la VFC. Investigadores de Italia y Estados Unidos han descubierto que quienes consumen menos calorías para cuidar su salud tienen corazones que funcionan como los de personas veinte años más jóvenes. Según Stein (en línea), la VFC es mejor entre quienes consumen menos calorías.

La obesidad altera la actividad del sistema nervioso autónomo haciendo que la VFC disminuya generalmente con el aumento de la circunferencia de la cintura (Kiviniemi, 2014). El sistema nervioso autónomo (SNA) es un importante

regulador del sistema cardiovascular y el equilibrio de la energía. Un aumento en la relación entre los dos componentes de los SNA, el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNP), constituiría un factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular; a ello se le agrega la alta probabilidad de obesidad ya mencionada con anterioridad en pacientes con Esquizofrenia medicados con fármacos como la Olanzapina.

Un estudio realizado por De Jonge y colaboradores (2010) demostró que una restricción calórica de seis meses en individuos con sobrepeso indicó la existencia de una disminución general de la componente de SNS, mientras que el componente de SNP aumentó, lo que indica una mejora de la balanza SNS / SNP. Otro estudio realizado por Pigozi et. al. Demostró mejoras después de un plan de reducción de peso por dos meses, el que implicó tanto una reducción calórica y un aumento en la actividad física.

Tanto la obesidad y el envejecimiento están asociados con este tipo de desequilibrio, pero la pérdida de peso y el ejercicio regular parece tener un efecto de normalización.

4.5 Drogas

4.5.1 Cocaína

La cocaína es una sustancia que se extrae de las hojas de la coca (arbusto eritroxiláceo) y que tras ser sometida a diversos tratamientos químicos se utiliza como droga o como anestésico local en medicina; como droga suele presentarse en forma de polvo blanco que se esnifa y es muy tóxica y adictiva. La Revista Iberoamericana de Arritmología hace refiere que el sistema cardiovascular es uno de los aparatos más afectados tanto por su uso habitual como esporádico. Según Lizasoain et. al. (2001) la cocaína penetra directamente en el sistema nervioso central (S.N.C.) a través del torrente sanguíneo produciendo una sensación agradable, anestésica y estimulante. Los efectos por aumento de la actividad simpática, a través del estímulo de receptores α y β adrenérgicos, se manifiestan fundamentalmente sobre el aparato cardiovascular. El mecanismo de acción de esta sustancia provoca la alteración del tono simpático mediante el bloqueo de la recaptación de norepinefrina y dopamina en la neurona preganglionar, por lo que hay una sobre estimulación de los receptores postsinápticos. Estos procesos permiten la disminución de la actividad vagal, de la VFC y, en su finalidad aumenta la acción del sistema simpático. Así, la cocaína produce: vasoconstricción por su efecto simpaticomimético periférico y aumento de la presión arterial por su efecto inotrópico y cronotrópico positivo unido al efecto vasoconstrictor. Bradicardia a dosis bajas por depresión del nodo sinusal y más frecuentemente taquicardia por estímulo sinusal, como consecuencia directa del

estímulo simpático, tanto central como periférico. Aumento de la fuerza de contracción y de la frecuencia cardíaca por un estímulo de los receptores β_1 fundamentalmente. También produce midriasis, temblor y sudoración por estímulo simpático.

La toxicidad aguda por cocaína puede llegar a producir palpitaciones, bradicardia, taquicardia, arritmias (fibrilación auricular la más frecuente; taquicardia ventricular y fibrilación ventricular que es la causa más frecuente de muerte súbita por cocaína), hipertensión e infarto de miocardio. El consumo simultáneo de cocaína y alcohol produce el cocaetileno que es un metabolito activo y de mayor toxicidad cardíaca que la cocaína. Su potencial arritmogénico y de producción de muerte súbita es superior a la de la cocaína.

Los síntomas psicóticos son una de las complicaciones más habituales producidas por el consumo de cocaína, ya sea agudo o crónico. La psicosis del cocainómano suele estar precedida de un periodo de suspicacia, recelo, conductas compulsivas y ánimo disfórico. Habitualmente cursa con un importante componente de agresividad y agitación.

La prevalencia del consumo de cocaína en los esquizofrénicos varía entre el 22% y el 31%, según estudios (Batel, 2000), aunque hay autores que lo elevan en el 50% (Buckley, 1998). La realización del diagnóstico diferencial entre psicosis inducida por cocaína y el esquizofrénico consumidor de cocaína, puede ser clínicamente compleja en algunas situaciones. El impacto de la cocaína en el sistema dopaminérgico puede ser tan importante que desencadene un episodio psicótico agudo en pacientes psicóticos crónicos y aumente los síntomas de ansiedad y depresión. Paradójicamente se ha sugerido que la cocaína podría reducir la sintomatología positiva y negativa de los pacientes esquizofrénicos y mejorar la sintomatología depresiva, pudiendo ser usado para mejorar su estado afectivo (Laudet et al, 2000). Por último, según Casas (2001) los cocainómanos con un diagnóstico inicial de esquizofrenia presentarían serios problemas de abuso y dependencia del alcohol.

4.5.2 Marihuana

Según Schmid y colaboradores (2009), la frecuencia cardíaca aumenta significativamente al aumentar la dosis de tetrahidrocannabinol (THC). Después de una administración aguda de THC, hay una disminución en el tono vagal que se acompaña de un aumento de la actividad simpática. Estos hallazgos sugieren que el aumento de la frecuencia cardíaca provocada por la administración aguda de THC puede ser debido a una interacción con el sistema nervioso autónomo. Con la administración repetitiva de THC hay una transición de una mayor actividad a una disminución de la actividad simpática y de la disminución de

actividad al aumento de la actividad parasimpática. (Benowitz NL., Jones RT., 1981 y Mukhopadhyay P. et. al., 2008)

En los seres humanos, fumar marihuana por lo general provoca un aumento agudo de la frecuencia cardíaca sin un cambio significativo de la presión arterial. El uso prolongado de cannabis normalmente conduce a una disminución de larga duración en la tasa de la presión arterial y el corazón (Báçtkai S. et. al., 2000).

El estudio realizado por Schmid y colaboradores (2009) dio como resultado que existe una ligera disminución en la frecuencia cardíaca entre los consumidores de cannabis, sin embargo, el uso de cannabis con claridad condujo a un aumento de la VFC, reflejando un cambio en el equilibrio simpático, mostrando una tendencia hacia el predominio parasimpático.

4.5.3 Alcohol

Junichi Minami y colaboradores (2002) realizaron un estudio cuyo objetivo fue investigar los efectos de la restricción del alcohol sobre la determinación ambulatoria de la presión arterial (PA), frecuencia cardíaca y variabilidad de la frecuencia cardíaca en 33 voluntarios japoneses que eran bebedores habituales. Solicitaron a los sujetos de estudio que mantuvieran sus hábitos de bebida habituales durante 3 semanas (periodo de ingesta habitual de alcohol) o que redujeran la ingesta de alcohol al menos a la mitad de su ingesta habitual (periodo de reducción de la ingesta de alcohol). Los resultados mostraron que la presión arterial sistólica diurna fue significativamente más baja en el periodo de reducción de la ingesta de alcohol que en el periodo de ingesta habitual de alcohol en 4 ± 1 mm Hg ($p < 0,05$). La frecuencia cardíaca diurna y nocturna fue significativamente más baja en el periodo de reducción de la ingesta de alcohol que en el periodo de ingesta habitual ($p < 0,001$ en cada uno). El componente FA (Alta Frecuencia) fue significativamente más alto en el periodo de reducción de la ingesta de alcohol que en el periodo de ingesta habitual ($p < 0,001$ para cada uno). El cociente FB/FA (Baja Frecuencia/Alta Frecuencia) fue significativamente más bajo en el periodo de reducción de la ingesta de alcohol que en el periodo de ingesta habitual ($p < 0,01$). Estos resultados demuestran que la restricción de alcohol durante 3 semanas produce reducciones de la presión arterial sistólica, de la frecuencia cardíaca y del índice de balance simpatovagal y aumentos de los índices parasimpáticos de variabilidad de la frecuencia cardíaca en hombres bebedores japoneses.

4.5.4 Tabaco

El Tabaco es una hoja de planta que, curada y preparada, se fuma, se masca o se aspira en forma de rapé. Se define hábito como costumbre adquirida por repetición que, si bien se puede automatizar, es posible abandonar sin mayores

dificultades, si así se decide. La condición del fumador tiene estas características sólo en sus etapas iniciales o en personas que fuman poco u ocasionalmente. En el fumador regular se desarrolla una adicción progresiva a la nicotina que dificulta marcadamente o impide la cesación del consumo, de manera que ya no se trata de un hábito sino de una enfermedad adictiva, denominada tabaquismo.

Es llamativa la magnitud que el fumar ha alcanzado en la sociedad, a pesar de que su efecto dañino ha sido demostrado y que éste es reconocido por la mayor parte de la población. Martins (2011) realizó un estudio en 25 voluntarios jóvenes, que consumían 10 cigarrillos/día. Esta investigación demostró que al analizar la VFC, el tabaco produjo modificaciones en los índices de la VFC de forma aguda, la cual se caracterizó por una disminución de la actividad parasimpática y aumento de la simpática, confirmando alteración en la automaticidad del nódulo sinusal, disminuyendo la VFC a 30 minutos posteriores del acto tabáquico.

5. RIESGO CARDIOVASCULAR

Se define como probabilidad que tiene un individuo de contraer una enfermedad cardiovascular en los próximos 5 a 10 años, basado en el número de factores de riesgo presentes en el mismo individuo (riesgo cualitativo) o teniendo en cuenta la magnitud de cada uno de ellos (riesgo cuantitativo) (Hernández García & Ruíz Pardo, 2016).

Los factores de riesgo CV clásicos tales como hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes, tabaquismo, obesidad y sedentarismo, continúan siendo los de mayor impacto en la enfermedad cardiovascular, tal como se demuestra en el estudio InterHeart en que solo 9 factores explican el 90% de los infartos en hombres y el 94% en la mujer (Yusuf & Hawken, 2004).

Utiliza un método de puntuación en base a las siguientes variables: edad (35-74 años), sexo, HDL colesterol, colesterol total, presión arterial sistólica, tabaquismo (sí/no), diabetes (sí/no) e hipertrofia ventricular izquierda (sí/no); con ello podemos calcular el riesgo coronario a los 10 años que incluye: angina estable, infarto de miocardio (IAM) y muerte coronaria (Álvarez Cosmea, 2001).

Desde el año 2002, Chile cuenta con el Programa de Salud Cardiovascular del Ministerio de Salud, mediante el cual se cambió el enfoque terapéutico, desde uno dirigido a tratar factores de riesgos aislados (HTA, diabetes, tabaquismo o dislipidemia), a otro que considera el riesgo global de ECV del individuo

II. MARCO METODOLÓGICO

1. Enfoque de la investigación

Se utilizara un enfoque cuantitativo, el cual usa la recolección de datos para probar hipótesis con base en la medición numérica y el análisis estadísticos. La variabilidad de la frecuencia cardiaca es posible de definir y limitar de forma cuantificable, mediante la utilización de datos duros; lo cual permite establecer en la población de estudio una conclusión o predicción respecto del estado del comportamiento autonómico de los pacientes del Centro Cerro Navia Joven.

2. Diseño y alcance de la investigación

La investigación es de tipo transversal, donde los datos de la población de estudio representan un momento de tiempo. Por lo cual veremos la relación de diferentes variables en la población definida en un tiempo determinado. El alcance de este estudio es descriptivo – observacional porque no se busca evaluar una relación causa-efecto, si no que los datos serán utilizados para describir las características de los resultados de la medición realizada, buscando especificar propiedades, características y/o rasgos importantes de los usuarios, información que posteriormente será sometida a análisis para poder determinar estado del comportamiento del sistema autónomo de los sujetos estudiados.

3. Universo y muestra

El universo de nuestro estudio será el número total de usuarios en tratamiento de Esquizofrenia, el que es de 22 personas. Los participantes del estudio fueron finalmente de 7, debido a que es una muestra por conveniencia. Los usuarios restantes se encontraban en situaciones que no les permitían participar (1 hospitalizado, 3 por asuntos laborales y 10 inubicables, actualmente inactivos del tratamiento en Centro Comunitario Cerro Navia Joven).

3.1 Criterios de inclusión

- Sujetos usuarios del Centro Cerro Navia Joven
- Sujetos diagnosticados con Esquizofrenia
- Sujetos en tratamiento con fármacos antipsicóticos de segunda generación con un mínimo de tiempo de seis meses
- Sujetos consumidores de drogas con un mínimo de tiempo de seis meses

3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que no se presentaron a la medición
- Pacientes en situación de hospitalización
- Pacientes en situación laboral activa

- Pacientes inactivos e inubicables por el centro comunitario Cerro Navia Joven

4. Variables

Tabla N°1: Tipos y descripción de variables

Tipo de Variable	Nombre	Definición Conceptual
Dependiente	Variabilidad Frecuencia Cardiaca	Rodas, G. (2008, 06) define VFC como la variación de la frecuencia del latido cardiaco durante un intervalo de tiempo definido con anterioridad (nunca superior a 24 horas) en un análisis de períodos circadianos consecutivos.
Independiente	Esquizofrenia	La esquizofrenia es una enfermedad mental grave que afecta algunas funciones cerebrales tales como el pensamiento, la percepción, las emociones y la conducta. (Janssen-Cilag, 2016).
Independiente Nominal	Drogas Activadoras	Son sustancias que producen un efecto estimulante exacerbando las funciones psíquicas y biológicas (Hourmiloué. M, 1997)
Independiente Nominal	Drogas Depresoras	Son sustancias que producen un efecto depresor o de retardo en las funciones psíquicas y biológicas (Hourmiloué. M, 1997)
Confundentes	Alimentación	Es el conjunto de acciones que permiten introducir en el organismo humano los alimentos, o fuentes de las materias primas que precisa obtener, para llevar a cabo sus funciones vitales. La alimentación incluye varias etapas: Selección, Preparación e Ingestión de los alimentos. Consiste en un proceso voluntario. (Palencia, Y. 2012).
Independiente Cualitativa	Tiempo de uso Antipsicóticos Atípicos de Segunda Generación	Periodo de tratamiento farmacológico con antipsicóticos de segunda generación.
Confundentes	Índice de Masa Corporal	La OMS la define como un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m ²). (Obesidad y sobrepeso, 2016)
Confundentes	Síntomas positivos	Los síntomas positivos son rasgos que aparecen de nuevo en el paciente y son los delirios, las alucinaciones, los cambios en su pensamiento y en su conducta. (Díaz, M. 2015)

Confundentes	Síntomas Negativos	Los síntomas negativos son aquellos que nos indican un empobrecimiento de la personalidad del paciente principalmente en su estado anímico y en sus relaciones sociales. (Díaz, M. 2015).
--------------	--------------------	---

5. Técnicas de recolección y análisis de información

Se utilizarán tres técnicas para recabar la información:

- 1- Revisión documental mediante el análisis de los textos utilizados como referencia.
- 2- Pulsometro Polar modelo V800 con función de análisis R-R para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.
- 3- Indicaciones a través de llamados telefónicos a los usuarios, los cuales consisten en solicitar que los pacientes eviten las siguientes conductas: beber líquidos que contengan cafeína (bebidas cola-bebidas energéticas-café ya sea en polvo o de grano). Evitar hábitos tabáquico, alcohólico y de otras sustancias ilícitas. Estas indicaciones son entregadas con 48 horas de anticipación previa a la toma de datos.
- 4- La evaluación se realizó en una sala temperada (24°C), donde se solicita al paciente que se recueste en unas colchonetas. Acá se le entrega un antifaz y tapones para aislar ruidos y luces. En el momento que comienza la toma de muestra se apaga la luz. Los pacientes fueron citados a las 09:00 horas de la mañana.
- 5- Protocolo para la aplicación y análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca: Para realizar un análisis de variabilidad cardiaca se deben establecer ciertas condiciones de registro y estructurar un protocolo. El protocolo de registro utiliza una primera fase de reposo, una fase de estimulación del reflejo barorreceptor y una tercera fase de reposo (Anexo N° 2).
- 6- Análisis de los parámetros de la variabilidad de la frecuencia cardiaca mediante el Programa Kubios HRV Software (University of Kuopio. Kuopio, Finland). Para la aplicación de este Programa se utilizará un método de

análisis espectral para el análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Los datos a utilizar para el análisis son los siguientes.

- BF (baja frecuencia): Situada entre 0,04 y 0,15 Hz. 1170 ± 416 ms².
- AF (alta frecuencia): Se encuentra situada entre 0,15 y 0,4 Hz. 975 ± 203 ms².
- Proporción BF/AF: 1.5-2.0. De esta proporción entre las bajas frecuencias y las altas del resultado del análisis espectral de la VFC.

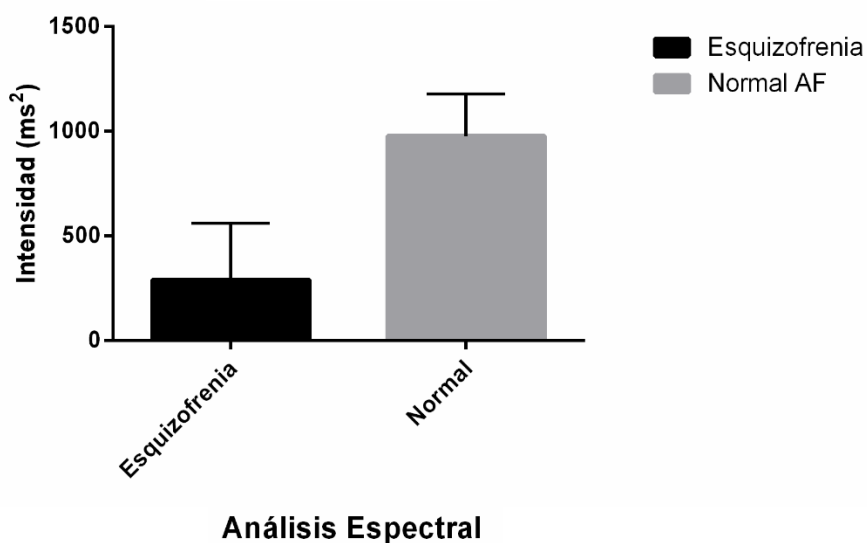
6. Consideraciones éticas

Para el desarrollo de la investigación se diseñará una Carta de Consentimiento Informado con el objetivo de dar a conocer a los usuarios (as) las características de las intervención a realizar y el propósito de este estudio. Esto asegurará que las personas participarán de manera voluntaria en el estudio. (ANEXO 3)

III. RESULTADOS

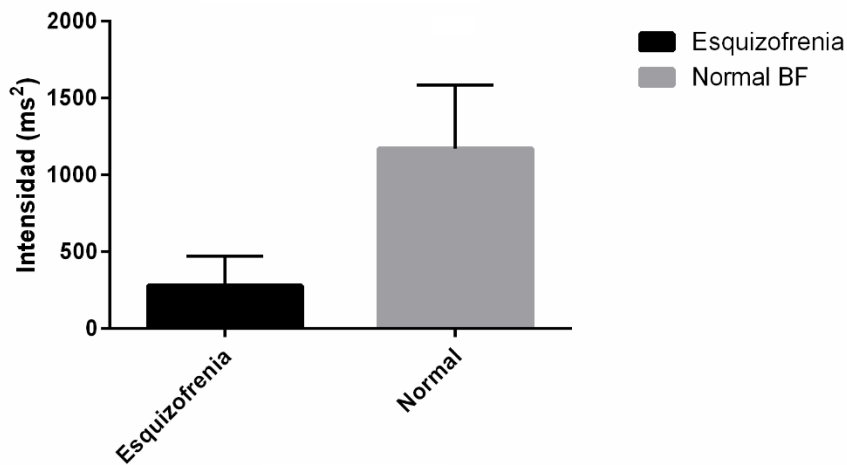
De acuerdo a lo obtenido según el análisis espectral, se pueden expresar para los valores de la alta frecuencia se obtuvo una media de 288.387 ± 271.714 en la muestra, lo que indico un grado de significancia de $P \leq 0,0468$ se encuentran bajo los valores normales. En el grafico N°1 se puede apreciar la disminución de la intensidad del componente de Alta Frecuencia de 686.613 ms^2 de los sujetos con esquizofrenia consumidores de antipsicóticos de segunda generación y drogas, en comparación a los rangos de una población sana.

Grafico 1: Resultados de Análisis Espectral de Alta Frecuencia



Los valores encontrados para la baja frecuencia se encontraron en una media de 279.833 ± 192.778 en la muestra, lo que indico que para un grado de significancia de $P \leq 0,0163$ se encuentran bajo los valores normales para este parámetro. En el grafico N°2 se puede apreciar la disminución de la intensidad del componente de Baja Frecuencia en 890.117 ms^2 de los sujetos con esquizofrenia consumidores de antipsicóticos de segunda generación y drogas, en comparación a los rangos de una población sana.

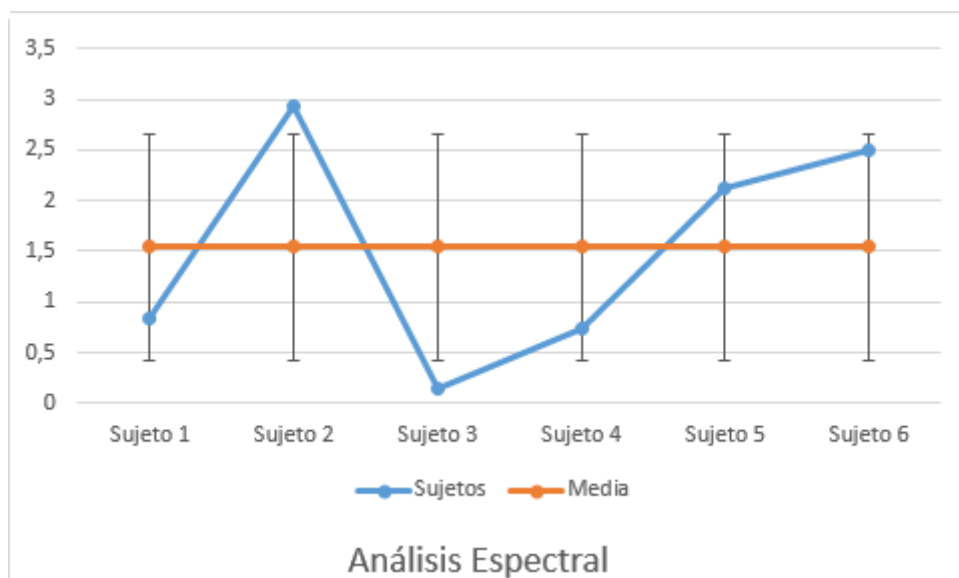
Gráfico 2: Resultados de Análisis Espectral de Baja Frecuencia



Análisis Espectral

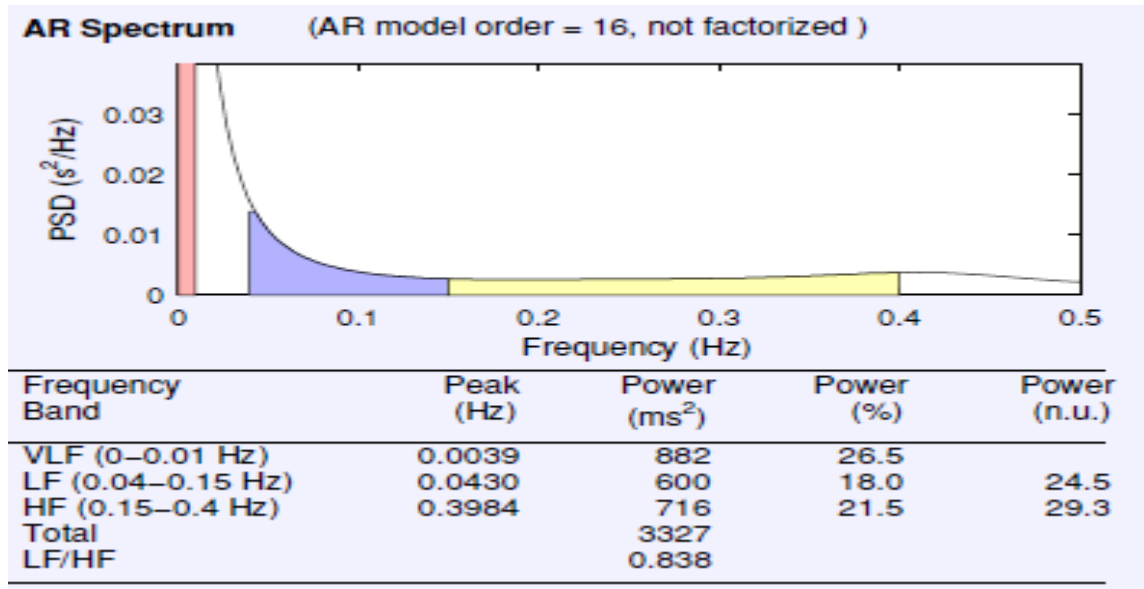
El coeficiente BF/AF arroja una media de 1.544 ± 1.118 en la muestra, por lo cual los valores se encuentran bajo lo normal. En el gráfico N°3 se puede apreciar el comportamiento del coeficiente BF/AF, que indica un coeficiente medio de 1.54 ± 1.12 , esta media se encontraría dentro de los valores normales del coeficiente BF/AF, sin embargo ninguno de los sujetos se encontraría en este rango. De los sujetos evaluados, dos de ellos se encuentran sobre los valores de la desviación estándar. Uno de ellos se encuentra 0.3 puntos sobre el límite superior de la desviación estándar; esto se debe a que presenta una intensidad del componente BF mayor que el componente de AF. El segundo caso se encuentra 0.3 puntos bajo el límite inferior de la desviación estándar, producto que su componente de AF es mayor a su componente de BF.

Gráfico 3: Resultados de Coeficiente BF/AF

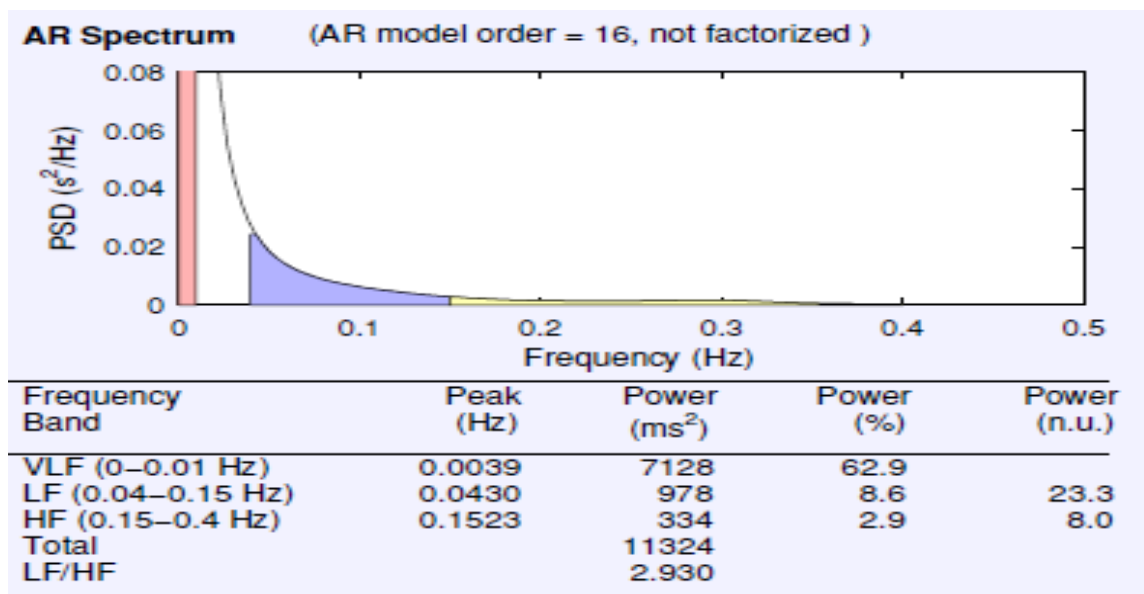


Análisis Espectral

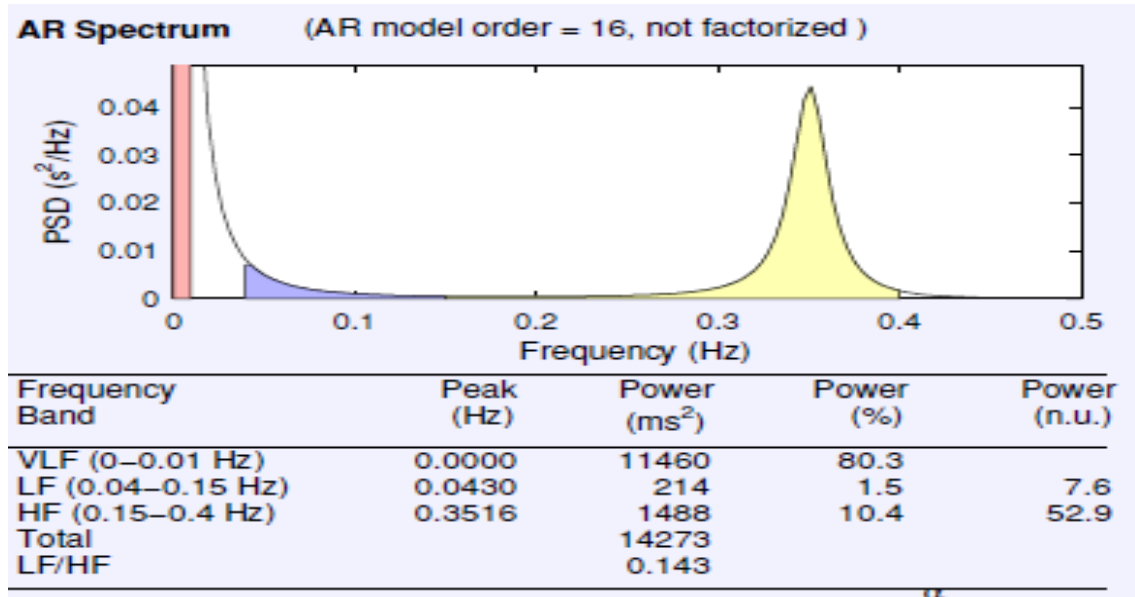
Sujeto N°1



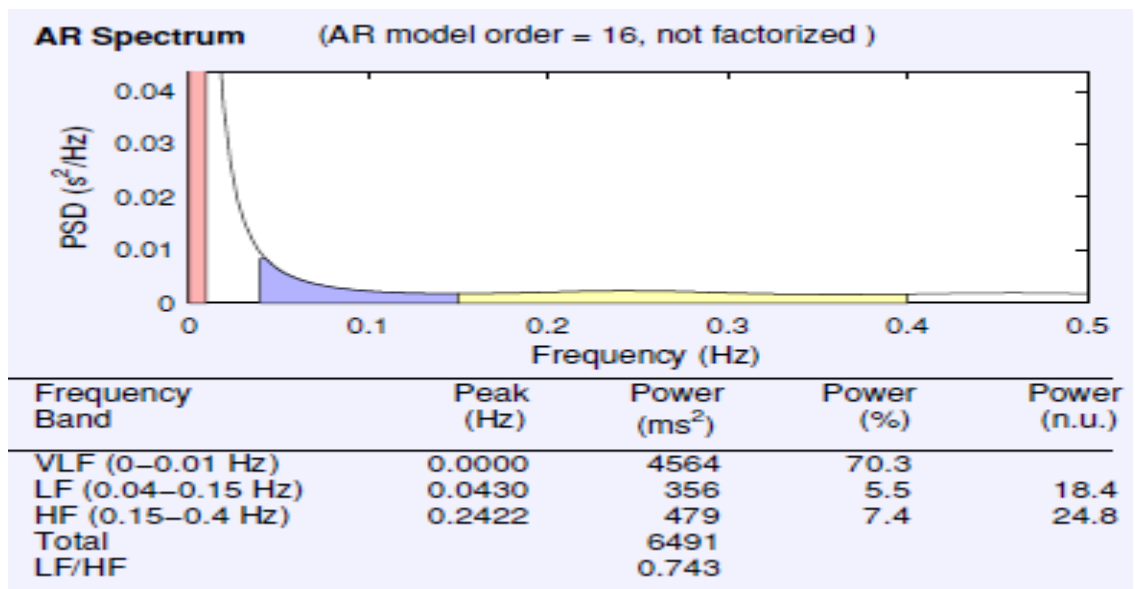
Sujeto N°2



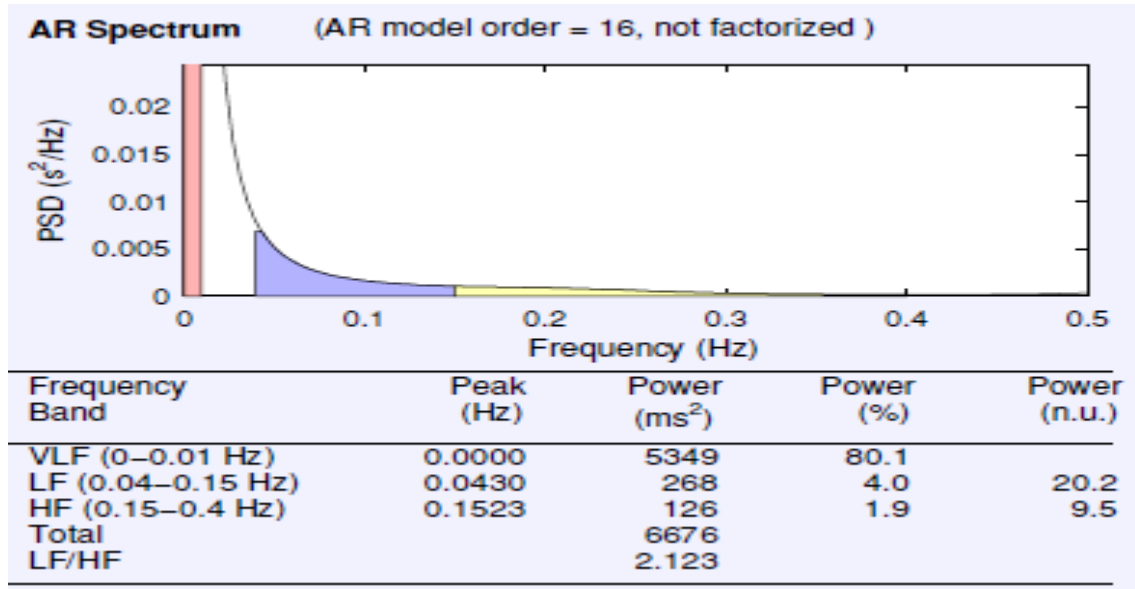
Sujeto N°3



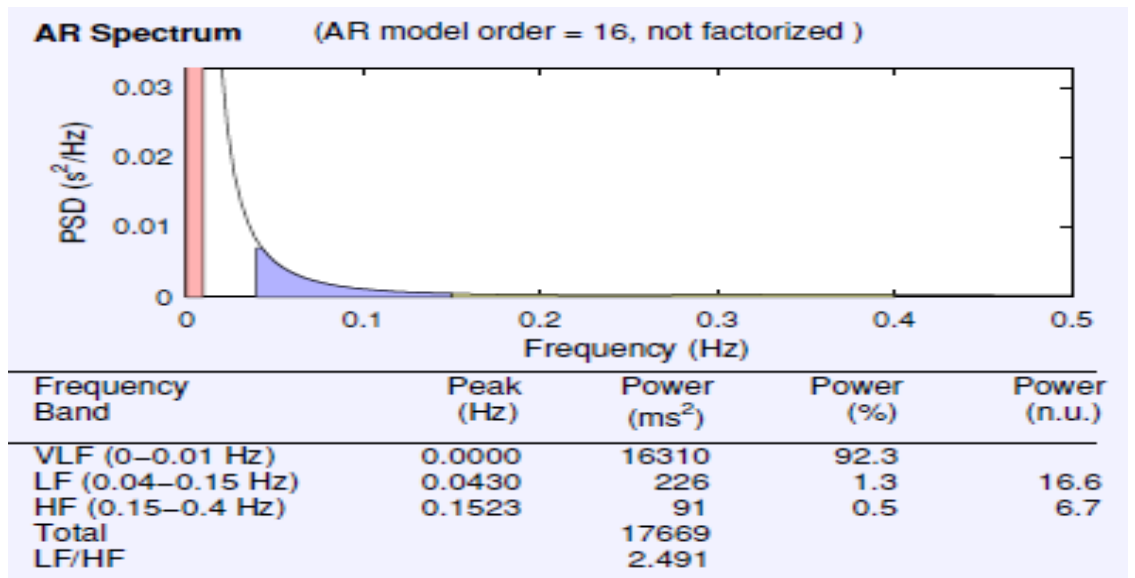
Sujeto N°4



Sujeto N°5



Sujeto N°6



Sujeto N°7

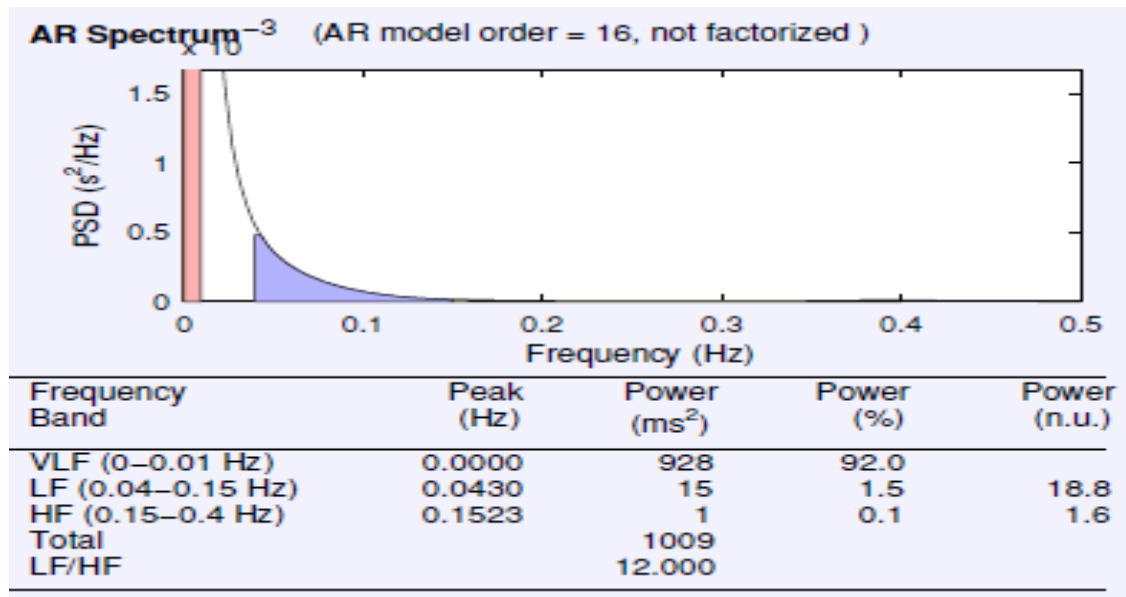


Tabla N°2: Resumen de resultados

Sujeto	Baja Frecuencia	Alta Frecuencia	Coefficiente BF/AF
Sujeto N°1	600 ms ²	716 ms ²	0.83
Sujeto N°2	978 ms ²	334 ms ²	2.93
Sujeto N°3	214 ms ²	1488 ms ²	0.14
Sujeto N°4	356 ms ²	479 ms ²	0.74
Sujeto N°5	268 ms ²	126 ms ²	2.12
Sujeto N°6	226 ms ²	91 ms ²	2.49
Sujeto N°7	15 ms ²	1 ms ²	12

IV. DISCUSIÓN

Al identificar el comportamiento del sistema autónomo de los sujetos en estudio, se obtuvo que el 57,1% presenta un predominio simpático del sistema autónomo. Por otra parte tenemos que el 42.9% tiene un predominio parasimpático del sistema autónomo. De acuerdo a estas cifras, el comportamiento del sistema autónomo de los sujetos se puede ver dividido entre aquellos con predominancia del sistema parasimpático y aquellos con predominancias en el sistema simpático, respondiendo a nuestra pregunta de investigación y por tanto, a nuestro objetivo general. Estos resultados nos indican que tanto la hipótesis 1 y 2 fueron comprobadas. No obstante, a partir del siguiente análisis es posible notar que existe una gran disminución de los componentes de alta y baja frecuencia con respecto a los valores normales.

De acuerdo a cada componente del análisis espectral se realizaron tablas que agrupan a los sujetos estudiados en diferentes tramos, el cual los asocia a un riesgo cardiovascular en relación a las variables.

Tabla N°3: Tramos de Alta Frecuencia

Tramo	I (0-150 ms ²)	II (150-300 ms ²)	III (300-450 ms ²)	IV (450-600 ms ²)	V (600-750 ms ²)	VI (750-900 ms ²)
Nivel de Riesgo Cardiovascular	Severo	Moderado	Moderado	Leve	Leve	Normal (Sin riesgo)
N° Sujeto	N°7-N°6-N°5	Ninguno	N° 2	N°4	N° 1	Ninguno

VII (900-1050 ms ²)	VIII (1050-1200 ms ²)	IX (1200-1350 ms ²)	X (1350-1500 ms ²)
Normal (Sin riesgo)	Normal (Sin riesgo)		
Ninguno	Ninguno	Ninguno	N°3

En relación a la Alta Frecuencia se pueden distinguir tramos, en este caso diez, los cuales se dividen en tramos, por rangos que van de 150 en 150. Vale recordar los valores normales del componente de alta frecuencia, los cuales son 975 + - 203 ms² de intensidad, siendo la normal alta de 1178 ms² y la normal baja de 772 ms².

En el tramo X se encontró el sujeto N° 3 cuyo valor de intensidad es mayor a la “normal alta” de la Alta Frecuencia. Este usuario posee consumo de drogas como

marihuana y tabaco, este último disminuye la VFC según un estudio realizado por Martins (2011). En el caso de los fármacos, en el sujeto 3 existía consumo de Risperidona, la cual no causa ningún cambio en la VFC y es sedante (McCaffrey et al., 1987). Con respecto a la Quetiapina disminuye la VFC según un estudio realizado por Chang L. et. al. (2016). Este sujeto no posee riesgo cardiovascular según la tabla N°3, al momento de la evaluación mantiene 88 latidos por minuto al mantenerse de pie, por lo cual mantiene una frecuencia cardíaca normal. Si bien el predominio de factores que no alteran la VFC de forma negativa es evidente, el resultado no es concluyente porque no justifica que este mayor a la normal de los valores de intensidad de alta frecuencia.

Luego en el tramo VIII, VII, VI que son las casillas de rangos normales de Alta Frecuencia no encaja ningún sujeto. Por consiguiente en el tramo V se encuentra en usuario N° 1, el cual posee consumo de tabaco y alcohol, además de fármacos como la Quetiapina la cual disminuye la VFC según un estudio realizado por Chang L. et. al. (2016) y la Clozapina que se le ha atribuido por su efecto anticolinérgico en el sistema parasimpático la disminución de regulación de la función cardíaca (Silke, Campbell, & King, 2002). Por otra parte el riesgo cardiovascular en este usuario es leve ya que, su FC de pie es de 103, por lo cual posterior al estímulo este usuario no retorna a una frecuencia cardíaca normal dejando a la vista el predominio simpático tomando en cuenta los valores normales de 60-100 latidos por minutos.

En el tramo IV encontramos al sujeto N° 4, el cual consume drogas como tabaco, marihuana la cual disminuye la VFC según un estudio realizado por Schmid y colaboradores (2009), además alcohol y cocaína la cual aumenta la acción del sistema simpático, disminuyendo la VFC, Lizasoain et. al. (2001). Con respecto a los fármacos eran Quetiapina y Olanzapina, este último fármaco la cual aumenta la VFC según (Silke, Campbell, & King, 2002). Sin embargo su riesgo cardiovascular es leve, ya que mantuvo una frecuencia cardíaca normal al momento de la evaluación en la posición de pie de 75 latidos por minuto.

Dentro del tramo III encontramos al sujeto N° 2 el cual solo consume alcohol y el fármaco Risperidona que posee un efecto neutral en la función cardíaca (Silke, Campbell, & King, 2002). No obstante posee un nivel de riesgo cardiovascular moderado, a pesar de su frecuencia cardíaca de pie, que es de 86 latidos por minuto. En el tramo II no se encasilla ningún usuario.

Para finalizar en el tramo I, encontramos a los sujetos N° 7-6-5 los cuales tienen en común el consumo de drogas como el tabaco, marihuana y alcohol, cabe recordar que la marihuana según Schmid y colaboradores (2009), después de una administración aguda de THC, hay una disminución en el tono vagal que se

acompaña de un aumento de la actividad simpática, el tabaco por su parte provoca una disminución de la actividad parasimpática y aumento de la simpática, confirmando alteración en la automaticidad del nudo sinusal, disminuyendo la VFC según Martins (2011) y para finalizar el alcohol también provoca la disminución del componente vagal de los individuos . Al usuario 5 si bien tenía en común las drogas nombradas anteriormente, también consume cocaína y comparte este solo con el usuario 6. A lo que respecta a los fármacos los sujetos N° 6 y 5 tienen en común la Risperidona, pero cabe destacar que el usuario 5 además de ese medicamento también consume Quetiapina. El sujeto N° 7 es el único de este tramo que consume Clozapina, este fármaco según Cohen. et. al. (2001), aumentaría el componente de Baja Frecuencia lo cual muestra su predominio simpático ya que, se refleja la tendencia a la disminución de los valores de alta frecuencia. Además esos tres sujetos poseen un riesgo cardiovascular severo que se traduce en que todos mantienen una frecuencia cardiaca alta de pie (N° 5 de 122 latidos por minutos, N°6 de 108 y el sujeto N° 7 de 118), por lo cual el predominio del sistema nervioso simpático tomando en cuenta todos los componentes de estos tres sujetos es evidente.

Tabla N°4: Tramos de Baja Frecuencia

Tramo	I (0-150 ms ²)	II (151- 300 ms ²)	III (301-450 ms ²)	IV (451 -600 ms ²)	V (601- 750 ms ²)	VI (751- 900 ms ²)	VII (901- 1050 ms ²)
Nivel de Riesgo Cardiovascular	Severo	Severo	Moderado	Leve	Leve	Normal (sin riesgo)	Normal (sin riesgo)
N° Sujeto	7	3, 5 y 6	4	1	Ninguno	Ninguno	2

En el componente de Baja Frecuencia, se pueden distinguir siete tramos en los que podemos encasillar a los usuarios. El tramo I, representa a los usuarios que poseen una intensidad de entre 0 a 150 ms²; el tramo II representa a los usuarios que poseen una intensidad de entre 151 a 300 ms²; ambos tramos reflejan un riesgo cardiovascular catalogado como “Severo”. El tramo III representa a los usuarios que poseen una intensidad entre 301 a 450 ms²; lo que refleja un riesgo catalogado como “Moderado”. El tramo IV representa a los usuarios que poseen una intensidad entre 451 a 600 ms²; y el tramo V representa a los usuarios que poseen una intensidad entre 601 a 750 ms²; ambos tramos reflejan un riesgo catalogado como “Leve”. El tramo VI que representa a los usuarios que poseen una intensidad entre 751 a 900 ms²; y finalmente el tramo VII que representa a

los usuarios que poseen una intensidad entre 901 a 1050 ms²., y que son aquellos que reflejan una intensidad normal de acuerdo a lo planteado por los autores Benn, Hernández y Jeria (2011) y Schumacher A. (2004). Estos tramos nos podrán indicar que aquellos que estén más cercanos al VI y VII (color verde) tendrán una intensidad más cercana a lo normal y por ello un menor riesgo cardiovascular, mientras que aquellos que se encuentren más distantes a dichos tramos, es decir, más cercanos al tramo I (color rojo), reflejan una intensidad más alejada de lo normal, y por lo tanto, representan un mayor riesgo cardiovascular.

Según lo que se puede observar en la Tabla N°4 podemos inferir que el único usuario cercano a los índices normales de intensidad para el componente de Baja Frecuencia (BF) es el sujeto N°2, cuyo tramo corresponde al VII y que se encuentra fuera de riesgo cardiovascular. De acuerdo a los resultados arrojados en su evaluación, el sujeto N°2 arroja una intensidad de 978 ms², lo que indica que se encuentra con una intensidad dentro de lo normal. Ello se podría explicar ya que el usuario es el único que no presenta policonsumo de drogas, registrando solo el consumo de una droga, el Alcohol; asimismo, también se podría asociar al consumo de un solo fármaco, la Risperidona, y que de acuerdo a lo expuesto en la teoría, no genera cambios en la VFC y cuyos efectos secundarios clínicos son bastante reducidos o nulos (Lieberman, 1993 y Schotte et. al., 1996). Se podría suponer que ello explicaría que el sujeto posea una Frecuencia Cardíaca normal, es decir, de 60 – 100 latidos por minuto, dentro de las fases de reposo y de pie. Los índices normales del componente de Baja Frecuencia nos indicarían que no existiría degeneración del sistema Simpático.

En cuanto al tramo IV, se puede observar al sujeto N°1, cuyo riesgo cardiovascular es “leve”, pues arroja una intensidad de 600 ms², o sea, bajo los índices normales del componente de Baja Frecuencia. Ello se podría explicar, ya que el usuario consume el fármaco Quetiapina, el que se encuentra relacionado a la disminución del componente de Baja Frecuencia según Chang et. al. (2016). Sin embargo, estos bajos niveles en el Componente de Baja Frecuencia no se podrían asociar al uso del fármaco Clozapina, que es parte del tratamiento del sujeto N° 1, pues según Cohen. et. al. (2001), la Clozapina aumentaría el componente de Baja Frecuencia. Asimismo, tampoco se podría asociar estos bajos índices del componente BF al consumo de Tabaco, pues según Martins (2011) el Tabaco provocaría una disminución de la actividad parasimpática y un aumento de la actividad simpática.

Cabe destacar que la Frecuencia Cardíaca del sujeto N°1 en fase de pie es de 103, considerada como una frecuencia cardíaca elevada, la que se podría explicar por el uso de Clozapina (Cohen et. al., 2001).

En relación al tramo III, se puede encontrar al sujeto N°4, cuyo riesgo cardiovascular es “moderado”, ya que arroja una intensidad de 356 ms², también bajo los índices normales del componente de Baja Frecuencia. Ello se podría explicar por el uso del fármaco Quietapina, de acuerdo a lo señalado con anterioridad. Por otra parte, el consumo de Olanzapina sin considerar el aumento sustancial de peso, reflejaría un aumento de la VFC (Campbell C., King D. y Silke B., 2002) y por tanto de un aumento del componente de Alta Frecuencia, por ello es que la Olanzapina no se relaciona con el componente de Baja Frecuencia, por lo que no se podría explicar los bajos índices de este componente al uso de Olanzapina.

En cuanto al consumo de drogas, el Tabaco no produciría disminución del componente de BF. Sin embargo, se podría explicar la disminución del componente de Baja Frecuencia debido al consumo de Marihuana, puesto que según lo concluido por Schmid y colaboradores (2009), el consumo repetitivo de Marihuana produciría una disminución de la actividad simpática, lo que explicaría los bajos índices en el componente de Baja Frecuencia de los usuarios que se encuentran en este tramo. En cuanto al consumo de Cocaína y Alcohol, no existiría una correlación entre la disminución del componente de BJ y estas drogas, ya que estas drogas son estimuladoras del sistema nervioso simpático.

Con respecto a la Frecuencia Cardíaca, el sujeto N°4 se mantiene dentro de los valores normales durante toda la evaluación, esto se podría deber a que existe un predominio del sistema simpático en este usuario.

Por otra parte, destaca el tramo II, en donde la mayoría de los usuarios se encuentra, catalogado dentro de un riesgo “severo”. El factor común para el caso de las drogas, es el consumo de Marihuana y Tabaco. Sin embargo, según lo planteado, no se podría relacionar la disminución del componente de Baja Frecuencia con el Tabaco. No obstante, se podría explicar la disminución del componente de Baja Frecuencia debido al consumo de Marihuana, según lo concluido por Schmid y colaboradores (2009).

Asimismo, se destaca en este tramo el uso de Quetiapina para dos de los tres usuarios, lo que podría explicar una disminución del componente de Baja Frecuencia; ello se condice con los resultados que obtuvo Chang L. et. al. (2016) en su investigación respecto a los efectos de los antidepresivos y la Quetiapina sobre la VFC.

En cuanto a la Frecuencia Cardíaca, todos los sujetos se encontrarían dentro de los índices normales durante la fase de reposo, es decir, entre 60 – 100 latidos por minuto; y dos estos sujetos (sujeto N°5 y 6) presentarían una frecuencia cardíaca sobre lo normal durante la fase de pie, mientras que el sujeto N°3

mantendría índices normales durante esta fase. Se podría asumir que existe una predominancia del sistema simpático, a excepción del sujeto N°3, cuya predominancia es el sistema parasimpático.

Finalmente, para el tramo I, nos encontraríamos con el sujeto N°7, cuyo riesgo cardiovascular es “severo”, pues arroja una intensidad de 15 ms², o sea, bastante más bajo de los índices normales del componente de Baja Frecuencia. Este caso representaría una excepción en comparación al resto de los sujetos evaluados, puesto que sus índices tanto del Componente de BF y componente de AF son muy disminuidos. Para este caso, al presentar resultados tan aislados al resto de los usuarios, no se podría entregar una explicación asociada al uso de fármacos y consumo de drogas, puesto que en el resto de los usuarios, ni el uso de Clozapina, ni el consumo de THC, Tabaco, Cocaína y PBC provocaron una disminución tal en el componente de BF y AF.

En general, la mayoría de los sujetos presentaron una disminución del componente de Baja Frecuencia, quiere decir, menor a 1170 +- 416 ms².

Tabla N°5: Tramos para el Coeficiente BF/AF

Tramo	I (0-0,5)	II (0,51-0,99)	III (1-1,49)	IV (1,5-2)	V (2,1-2,5)	VI (2,51-3)	VII (> a 3)
Nivel de Riesgo	Severo	Moderado	Leve	Normal	Leve	Moderado	Severo
N° Sujeto	3	1 y 4	Ninguno	Ninguno	5 y 6	2	7

Finalmente, para el Coeficiente BF/AF, según lo expuesto por la Tabla 5 no existe ningún usuario que posea índices normales, es decir, 1,5 a 2.

De acuerdo a lo expuesto en dicha tabla, los primeros tres tramos nos indicarían que los sujetos N°3, 1 y 4, tendrían una predominancia por el sistema parasimpático; puesto que los índices son inferiores a la normalidad del coeficiente de BF/AF, es decir, inferior a 1,5; mientras que los sujetos N° 5, 6, 2 y 7 encontrados en los tramos V, VI y VII demostrarían una predominancia por el sistema simpático, pues sus índices de coeficiente BF/AF son superiores a los normales, es decir, mayor a 2.

Con respecto al tramo I, podemos identificar en él al sujeto N°3, uno de los casos aislados en relación al resto de los usuarios, junto con el caso N°7. El sujeto N°3

presentó un coeficiente de 0,143 y una predominancia por el sistema parasimpático; mientras que el usuario N°7, quien se encuentra en el tramo VII, presentó un coeficiente de 12, cuya predominancia fue del sistema parasimpático. Ambos casos se encontrarían en un nivel de riesgo “severo”, pues el sujeto N°3 presenta un coeficiente mucho menor a los índices normales, mientras que el sujeto N°7 presenta un coeficiente mucho mayor a lo normal, y su tendencia es hacia el sistema simpático. Al igual que el caso aislado mencionado con anterioridad, ambos representarían una excepcionalidad en comparación al resto de sujetos evaluados, por lo que no se podría explicar las razones de tales resultados, ya que el uso de fármacos como la Quetiapina y Risperidona no provocaron una disminución tal en el resto de usuarios, no obstante, se podría atribuir el uso de Clozapina a la disminución de la VFC según (Cohen, 2002) en el caso del sujeto N°7. Por otro lado, no se puede atribuir el consumo de drogas a estos índices tan extremos, puesto que el consumo de THC y Tabaco se presentó en la mayoría de los usuarios, quienes no reflejaron estos índices.

En relación al tramo II, nos encontramos con los sujetos N°1 y 4, cuyo nivel de riesgo corresponde a “moderado”, ya que ambos sujetos obtuvieron un coeficiente disminuido (0,838 y 0,743 correspondientemente). Ambos sujetos poseen una predominancia del sistema parasimpático, y por tanto se podría deducir que la VFC se encontraría aumentada, lo que no se podría atribuir al uso de Quetiapina. De acuerdo a los autores, se podría asociar el aumento de la VFC al uso de Olanzapina y THC para el sujeto N°4; no obstante no se podría explicar la predominancia del sistema parasimpático, y por tanto un aumento de la VFC al sujeto n°1, pues mantiene un uso fármacos como Clozapina y Quetiapina, y el consumo de Tabaco y Alcohol, que disminuirían la VFC.

Según los autores, el aumento de la VFC representaría un mecanismo de control cardiovascular más saludable (Stein et. al., 1994), sin embargo, en el caso de los usuarios evaluados, a pesar de que poseerían una VFC aumentada, poseen índices disminuidos del componente de BF y AF, que se alejan de lo normal, lo que no es reflejo de una buena salud cardíaca, puesto que una degradación de los dos sistemas (simpático y parasimpático) sería mortal.

Por otro lado, ambos sujetos presentan frecuencias cardíacas distintas, con una diferencia de aproximadamente 25 latidos por minuto, los que no escaparían de una frecuencia cardíaca normal, lo que concuerda con el predominio parasimpático que presentan los sujetos.

Para el tramo V, nos encontramos con los sujetos N°5 y 6, lo que poseen un nivel de riesgo “leve”, ya que ambos obtuvieron un coeficiente ligeramente aumentado

en relación a los índices normales (2,123 y 2,491 correspondientemente). Ambos sujetos mantienen una predominancia por el sistema simpático, y por consiguiente, se podría deducir que su VFC es disminuida. A pesar de que ambos sujetos se encuentran ubicados en el mismo tramo, no se les puede atribuir su coeficiente al uso de fármacos, puesto que en el caso del sujeto N°5, los dos fármacos que utiliza poseen efectos contrarios con respecto a la VFC, ya que la Olanzapina aumentaría la VFC y la Quetiapina la disminuiría. Por otra parte, de acuerdo a la teoría, la Risperidona no causaría algún efecto sobre la VFC.

En cuanto a las drogas, aquellas consumidas por los sujetos demuestran que existiría una preponderancia en drogas que estimularían el sistema nervioso simpático (Tabaco, OH, PBC y Cocaína), lo que podría explicar por qué es que la VFC de estos usuarios se encuentra disminuida.

Por otro lado, los sujetos N°5 y 6 al encontrarse en la fase de reposo en decúbito supino presentan frecuencia cardíacas que están dentro de lo normal (90 y 73 correspondientemente). No obstante, en la fase de bípedo los sujetos presentan frecuencias cardíacas elevadas (122 y 108 correspondientemente). Ello demostraría una predominancia del sistema nervioso simpático, que además manifestarían la presencia de taquicardia.

Por último, encontramos en el tramo VI al sujeto N°2, cuyo nivel de riesgo es “moderado” puesto que su coeficiente resultante fue de 2,93, cuyo índice es mayor a los valores normales. El sistema nervioso autónomo de predisposición es el simpático, pudiéndose inferir que su VFC es aún más disminuida que en el tramo anteriormente descrito. No se podría atribuir su coeficiente al uso de fármacos, pues sabemos que la Risperidona no tendría efectos sobre VFC. Sin embargo, la única droga consumida por el sujeto es el alcohol, lo que según la teoría estimularía el sistema simpático, lo que produciría una disminución en la VFC.

La frecuencia cardíaca del sujeto se encuentra dentro de lo normal, pues en la fase de reposo decúbito supino presenta una frecuencia cardíaca de 72, y en la fase bípedo esta frecuencia se ve aumentada a 86.

Dentro de lo observado en la tabla N°5, ningún sujeto se encontraría en los índices normales para el coeficiente de BF/AF.

V. CONCLUSIÓN

En esta investigación se logró identificar el comportamiento del sistema autónomo de sujetos esquizofrénicos en tratamiento farmacológico con antipsicóticos de segunda generación y consumo de drogas. De acuerdo a los resultados, se reconocieron dos tipos de comportamientos del sistema autónomo: por una parte los sujetos con predominio simpático y por otra aquellos con predominio parasimpático, lo cual aprobó tanto la hipótesis uno como la hipótesis dos. Sin embargo, se descubrió que para todos los parámetros de variabilidad de la frecuencia cardíaca los valores arrojados por el análisis espectral estuvieron bajo las intensidades normales, lo que según García (1998) significaría una degeneración del sistema autónomo, produciendo que todas las funciones del organismo que trabajan de manera automática se vean severamente afectadas y que puedan aparecer dentro de estas alteraciones, el síndrome de taquicardia ortostática postural, síncope de origen neurocardiogénico, intolerancia ortostática, inestabilidad autonómica y el fallo autonómico puro (Köllensperger y Cols, 2007). Las variables implicadas en esta investigación tuvieron gran relevancia en el comportamiento del sistema autónomo de la población estudiada ya que, como se pudo apreciar la propia esquizofrenia disminuye la variabilidad de frecuencia cardíaca, generando al mismo tiempo un aumento de especies reactivas del oxígeno a nivel sistémico en estos sujetos, lo que incrementa el deterioro del sistema autónomo, y por consiguiente produciendo alteración del reflejo barorreceptor, provocando respuestas anormales al no poder censar correctamente los cambios posturales (Velásquez E., 2011). Los fármacos implicados para el tratamiento de la patología también generan alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y en especial en el grupo estudiado, pues el consumo de los antipsicóticos utilizados en el tratamiento de los sujetos refieren altos índices de cardiotoxicidad, como la Clozapina y Quetiapina particularmente. El consumo de drogas por otra parte, tales como el tabaco, alcohol y cocaína actuaron de forma negativa, disminuyendo también los valores de la VFC, a excepción de la marihuana que según investigaciones no disminuye los números de este indicador, y que no tuvo mayor implicancia en los resultados de la población de estudio, porque aun existiendo su consumo, fue mayor el consumo de drogas que exacerbaron el sistema nervioso central mencionadas con anterioridad. Los sujetos cuyos valores están tanto sobre como bajo los parámetros del coeficiente BF/AF, independiente tengan un predominio simpático o parasimpático, poseen una alta probabilidad de sufrir algún evento de tipo cardiovascular, haciendo que sujetos con estas características tengan una mayor probabilidad de sufrir arritmias, infarto agudo al miocardio, cardiopatía isquémica,

insuficiencia cardiaca o una muerte súbita, hecho que colabora en aumentar la actual tasa de morbilidad en esquizofrenicos.

Frente a lo expuesto anteriormente, este estudio buscó proporcionar información de la condición de salud de esta población en especial, contribuyendo en el diseño de un posible plan de intervención en salud. Según nuestra percepción, un plan de intervención óptimo debiese incluir ejercicio físico ya que, según un estudio realizado por Álvarez et. al. (1999), este tipo de intervenciones pueden disminuir la mortalidad cardiovascular y los eventos de muerte súbita, modificando el balance autonómico y por tanto la variabilidad de la frecuencia cardiaca. A través del protocolo de 15 minutos fue posible apreciar cómo se comporta el sistema autónomo frente a estímulos, lo que podría contribuir en el diseño de un plan de tratamiento para disminuir el riesgo cardiovascular en estos sujetos, tomando en cuenta los cambios posicionales a la hora de ejecutar el ejercicio físico.

Finalmente es importante mencionar la utilidad del instrumento Pulsómetro utilizado para medir a través de la variabilidad de la frecuencia cardiaca el comportamiento del sistema autónomo, ya que al no ser un instrumento invasivo, nos entrega datos directos de cómo se comportan estos sistemas, teniendo una estrecha relación para predecir el riesgo cardiovascular.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Akay (1998). W.J. Williams. Biological applications and interpretations of time-frequency signal analysis. In M. Akay, editor, Time Frequency and Wavelets in Biomedical Signal Processing, pages 45–72.
2. Álvarez D., Farbiarz J., Gallo J. (1999), Análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Revista Iatreia, vol.12.
3. Anath J. et al (2003). Weight gain associated with atypical antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Expert Rev Neurother* 3, 59–68.
4. Bahn, S. (2002). Gene expression in bipolar disorder and schizophrenia: new approaches to old problems. *Bipolar Disord*, 70-72.
5. Batel P. (2000) Addiction and schizophrenia. *European Psychiatry*. 15,115 22.
6. Benn C., Hernández R. y Jeria C. (2011). “Alteración de la variabilidad del ritmo cardíaco en pacientes con síndrome coronario agudo sin supradesnivel del segmento ST. Experiencia preliminar”. Hospital Clínico FACH Y Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.
7. BenowitzNL , Jones RT (1981) . Cardiovascular and metabolic considerations in prolonged cannabinoid administration in man .*J ClinPharmacol* ; 21 : S214 – S223
8. Bigger JT, Kleiger RE., Miller JP., Moss AJ., Multicenter Post-Infarction Research Group. (1987). “Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction”. *R. Am J Cardiol* 1987.
9. Bjerregaard P., Molgaard H., Sorensen KE. (1991). “Attenuated 24-h heart rate variability in apparently healthy subjects, subsequently suffering sudden cardiac death”. *Clin Auton Res*.
10. Blair SN., Dishman RK., Dunn AL., Garcia ME., Nakamura Y., Thompson RW. (2000). “Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women”. *Int J Psychophysiol*.
11. Bleil ME, Gianaros PJ, Jennings JR, Flory JD, Manuck SB. (2008). Trait negative affect: toward an integrated model of understanding psychological risk for impairment in cardiac autonomic function. *PsychosomMed*.;70;328-337
12. Bobo W. V., Bonaccorso S., Jayathilake K. & Meltzer H. Y. (2011). Prediction of long-term metabolic effects of olanzapine and risperidone treatment from baseline body mass index in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Res* 189, 200–207

13. Bouchard C, Shepard RJ, Stephens T. (1994). "Physical activity, fitness, and health". Champaign: Human Kinetics
14. Bryden K. E. & Kopala L. C. (1999). Body mass index increase of 58% associated with olanzapine. *Am J Psychiatry* 156, 1835–1836
15. Buckley P. (1998) Substance abuse in Schizophrenia: A Review. *J Clin Psychiatry* 59; (suppl 3)26-30
16. Camm AJ., Cripps T., Farrell T., Malik M. (1989). "Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques". Ed. *Eur Heart J*
17. Campbell C., King D., y Silke B. (2002). "The potential cardiotoxicity of antipsychotic drugs as assessed by heart rate variability". British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* N16.
18. Carlsson, M., & Carlsson, A. (1990). Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia--implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends in neurosciences*, 272.
19. Casarotti, H. (2003, 08). Pautas actuales del tratamiento de los trastornos psicóticos. *Pautas de Tratamiento*, 67, 76-80.
20. Casas M, Roncero C, Rubio Valladolid G. (2001) Esquizofrenia y abuso de drogas (en prensa).
21. Chang L. Huang W., Liao S., Kuo T., Chen T., Chen I., Yang C. (2016). "Los efectos de los antidepresivos y la quetiapina sobre variabilidad del ritmo cardíaco". Editorial Georg Thieme Stuttgart KG, Nueva York.
22. Chiaki Kawanishi, ohko Iwamoto, Chie Ishii, Ikuko Kishida, Taku Furuno, Mami Fujibayashi, Norio Ishii, Toshio Moritani, Masataka Taguri and Yoshio Hirayasu. (2012). Dose-dependent effect of antipsychotic drugs on autonomic nervous system activity in schizophrenia. *BMC Psychiatry*
23. Cohen H., Loewenthal U., Matar M., Kotler M. (2001). "Association of autonomic dysfunction and clozapine. Heart rate variability and risk for sudden death in patients with schizophrenia on long-term psychotropic medication". *The British Journal of Psychiatry: The journal of mental science*.
24. Coover, N., & Cols, y. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington DC: British Library.
25. Davis, J. (2003). A Meta-analysis of the Efficacy of Second-Generation antipsychotics. *Arch. Gen Psychiatry*, 60, 553-600.
26. Davis, K. L. et al. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, 148, 1474-1486.

27. De Jonge L., DeLany JP., Frisard MI., Heilbronn LK., Larson-Meyer DE., Rood J. (2006). "Effect of 6-Month Calorie Restriction on Biomarkers of Longevity, Metabolic Adaptation, and Oxidative Stress in Overweight Individuals". A Randomized Controlled Trial.
28. Druss BG , Zhao L , Von Esenwein S , Morrato EH , Marcus SC. (2011). "Exceso de mortalidad entendimiento de las personas con enfermedad mental: 17 años de seguimiento de una encuesta representativa a nivel nacional de Estados Unidos". Med Care, Estados Unidos.
29. Floyd R. (1999) Antioxidants, oxidative stress and degenerative neurological disorders. PSEBM; 222: 236-245.
30. Friedman BH, Thayer JF. (1998). "Autonomic balance revisited: Panic anxiety and heart rate variability". J. Psychosom Res.
31. Fulton, B., & L. Goa, K. (1997). Olanzapine. AdisDrugEvaluation, 281-298.
32. Fu-quan Zhang, Jun Wang, Yan-song Liu, Wen-xian Zhu, and Zhen-he Zhou. (2014). Olanzapine- induced weight gain plays a key role in the potential cardiovascular risk: evidence from heart rate variability analysis
33. García Parajuá, D., & Magariños López, D. (2000). Guía de bolsillo de la Clasificación CIE-10. Paramericana.
34. Grace, A. A. (1991). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. Neuroscience, 41, 1-24.
35. Gutierrez O., Putvinsky A., Padilla J., Ramirez C., Mora C. (2000). "Utilidad del Análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca en la Valoración de Neuropatía Autonómica Diabética". Revista Costarricense de Cardiología. Costa Rica.
36. Hall K, Ray WA, Chung CP, Murray KT, Stein CM. (2009) . Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. N Engl J Med 360:225–35.
37. Hildebrandt G, Steinbrenner B, et al. (1998). Increased heart rate in depressed subjects in spite of unchanged autonomic balance . Affect Disord ;48;115-124.
38. Hourmiloué, M. (1997). Clasificación de las sustancias por su efecto y posible consecuencias. Temáticas del uso indebido de drogas, -1.
39. Hull SS Jr, Vanoli E, Adamson PB, Verrier RL, Foreman RD, Schwartz PJ. (1994). Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. Circulation; 89: 548-552.
40. Hyman, S. (2003). Diagnosing Disorders. Scientific American, 98-99.

41. Laudet A.B. Magura S., Vogel H.S., Knight E. (2000). "Recovery challenges among dually diagnosed individuals". *Journal of Substance abuse treatment*.
42. Lizasoain, M.A. Moro, P. Lorenzo.(2001). Cocaína: aspectos farmacológicos. volumen (13), 37-45.
43. Javitt, D. C. y Coyle, J. T. (2004). Decoding schizophrenia.
44. Javitt, D., & Spencer, K. (2008). Neurophysiological biomarkers for drug development in schizophrenia. *NatRevDrugDiscov*, 68-83.
45. Junichi Minami, MasayoshiYoshii, MasakatsuTodoroki, ToshioNishikimi, ToshihikoShimitsu, TatsushigeFukunaga, KiroakiMatsuoka,(2002). Efectos de la restricción de alcohol sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la variabilidad de la frecuencia cardíaca medidas de forma ambulatoria en hombres japoneses
46. Kapur, S. (2000). Relationship Between Dopamine D2 Occupancy,. *Am J Psychiatry*, 514-516.
47. Kiviniemi AM, Stuckey MI ,Tulppo MP , ,Petrella RJ.(2014) Variabilidad de la frecuencia cardíaca y el síndrome metabólico: una revisión sistemática de la literatura . *Diabetes Metab Res Rev* ; 30 : 784 - 793
48. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility.
49. Köllensperger M, Stampfer-Kountchev M, Seppi K, et al (2007). Progression of dysautonomia in multiple system atrophy: a prospective study of self-perceived impairment. *Eur. J. Neurol.* 14 (1): 66-72
50. La Rovere MT, Mortara A, Sandrone C, Lombardi F.(1992).Autonomic nervous system adaptations to short-term exercise training. (5 Suppl):299S-303S.
51. Laudet A.B. Magura S., Vogel H.S., Knight E. (2000) Recovery challenges among dually diagnosed individuals. *Journal of Substance abuse treatment.* 18;321-329.
52. Le Heuzey JY. (1992). "La Variabilité sinusales: intérêt en rythmologie". *Arch Mal Coeur Vaiss*.
53. Lewis, D. A. et al. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 312-324.
54. Lieberman J. A. (1993). "Understanding the mechanism of action of atypical antipsychotic drugs: a review of compounds in use and development". *Br J Psychiatry* 163.
55. Lipkovich I., Jacobson J. G., Hardy T. A. & Hoffmann V. P. (2008). Early evaluation of patient risk for substantial weight gain during olanzapine treatment for schizophrenia, schizophreniform, or schizoaffective disorder. *BMC Psychiatry* 8, 78

56. Lown B. (1979). "Sudden cardiac death: the major challenge confronting contemporary Cardiology". *Am J Cardiol.*
57. Mahalik S, Scheffer R. (1996) Oxidative injury and potential use of antioxidants in schizophrenia. *Prostagland, Leukotr and Essenc Fat Ac.* pag 55: 45-54
58. McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews*, 67-76.
59. Mika Tarvainem, (2004). Estimation Methods for Nonstationary Biosignals
60. Miller, B. (2010). Meta-analysis of Paternal Age and Schizophrenia Risk in Male Versus Female. *Schizophrenia Bulletin*, 1-8.
61. Molgaard H, Sorensen KE, Bjerregaard P. "Attenuated 24-h heart rate variability in apparently healthy subjects, subsequently suffering sudden cardiac death". *Clin Auton Res.*
62. Mortensen, P., & Pedersen, C. (2010). EFFECTS OF FAMILY HISTORY AND PLACE AND SEASON OF BIRTH. *The New England Journal of Medicine*, 603-607.
63. Mukhopadhyay P , Mohanraj R et al. (2008). Modulation of the endocannabinoid system in cardiovascular disease. Therapeutic potential and limitations .*Hypertension* ; 52 : 601 – 607
64. Ortiz Lobo, A. (2001). Nuevos Antipsicóticos. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 3-5.
65. Peralta, V. y Cuesta, M. J. (1995). Negative symptoms in schizophrenia: a confirmatory factor analysis of competing models. *American Journal of Psychiatry* , 152, 1450-1457.
66. Prieto, E., & Cols., y. (2010). Bases neurobiológicas del efecto antidepresivo de la quetiapina en el trastorno bipolar. *Actas Esp Psiquiatria*, 22-32.
67. Rodriguez A. y Solano M. (2008). "Nutrición y salud mental: Revisión bibliográfica". *Revista del Postgrado de Psiquiatría UNAH vol.1, no.3.*
68. Saiz Ruiz, J. (2010, 01). The Neurobiological Basis of Schizophrenia. *Clínica y Salud*, 21, 235-254
69. Sannino et. al , G. (2014, 07). To What Extent It Is Possible to Predict Falls due to Standing Hypotension by Using HRV and Wearable Devices? Study Design and Preliminary Results from a Proof-of-Concept Study. *Ambient Assisted Living and Daily Activities* , 167-170.
70. Schmid, J. Schö nlebe, H. Drexler, M. Mueck-Weymann, (2009) The Effects of Cannabis on Heart Rate Variability and Well-Being in Young Men.

71. Schumacher A. (2004). *“Linear and Nonlinear Approaches to the Analysis of R-R Interval Variability”*. University of Chicago.
72. Soto, M. (2007, 01). Papel del estrés oxidativo en la esquizofrenia. *AMC*, 50, 197-201.
73. Stein, and B.B. Lerman. (1994). Comparison of methods for removal of ectopy in measurement of heart rate variability. *Am J Physiol*, 267(1):H411–H418
74. Srihari V. H. et al.(2013). Cardiovascular mortality in schizophrenia: defining a critical period for prevention. *Schizophr Res* 146, 64–68
75. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL. (1994) “Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. the Framingham heart study”. *Circulation*.
76. Velásquez, E. (2011). *Arritmias: Clasificación, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento* (ed., Vol., pp.). México, Manual Moderno.
77. Yao J, Reddy R, van Kammen D. (2001) Oxidative damage and schizophrenia: an overview of the evidence and its therapeutic implications. *CNS Drugs*; 15: 287-310.
78. Yoshiuchi K, Quigley KS, Ohashi K, Yamamoto Y, Natelson BH. (2004). “Use of time-frequency analysis to investigate temporal patterns of cardiac autonomic response during head-up tilt in chronic fatigue syndrome”. *Auton Neurosci*.
79. Yusuf, S., & Hawken, S. (2004). Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 937-952.
80. Weinberger, D. R. y Berman, K. F. (1988). Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 14, 157-168.
81. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. (1978). Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aus*; 2: 52-53.

Recursos Electrónicos

1. Esquizofrenia, trastorno esquizotípico y trastornos de ideas delirantes. (2015). *PsicoMed-CIE* 10. Obtenido 01, 2016, de http://www.psicomed.net/cie_10/cie10_F20-F29.html
2. Hernández Garcica, F., & Ruíz Pardo, A. (29 de Junio de 2016). Riesgo cardiovascular global y estimación del filtrado glomerular en pacientes del Profilactorio Nacional Obrero de Cuba. Obtenido de Biblioteca Virtual en Salud de Cuba: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol32_3_13/ibi10313.htm
3. Laboratorio Rospaw S.R.L. (Recuperado 01 de Junio de 2016). Obtenido de ClozapinaRospaw:<http://www.rospaw.com/clozapina/clozapina.pdf>

4. Ministerio de Salud. Programa de Salud Cardiovascular: Reorientación de los programas de hipertensión y diabetes. (Recuperado 29 de Junio 2016) Ministerio de Salud, 2002. Disponible en: [http://www.redsalud.gov.cl/archivos/saludcardiovascular/Reorientacion de los Programas de Hipertension y Diabetes.pdf](http://www.redsalud.gov.cl/archivos/saludcardiovascular/Reorientacion%20de%20los%20Programas%20de%20Hipertension%20y%20Diabetes.pdf)
5. National Institutes of Health. (recuperado 04 de junio de 2016). Obtenido de Schizophrenia: <http://www.nimh.nih.gov/>
6. Obesidad y sobrepeso. Organización Mundial de la Salud. Recuperado el 01 de Abril de 2016; desde: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
7. Stein P. (2012) "La restricción calórica favorece la salud cardiaca". Obtenido el 24-05-2016 desde: [http://cordis.europa.eu/news/rcn/34709 es.html](http://cordis.europa.eu/news/rcn/34709_es.html)
8. Tipos de esquizofrenia (2011). Esquizofrenia 24x7. Obtenido 07, 2015, de <http://esquizofrenia24x7.com/tipos-de-esquizofrenia#>

ANEXOS

ANEXO 1: Fármacos Antipsicóticos de segunda generación para el tratamiento de Esquizofrenia.

Tabla N°6: Fármacos Antipsicóticos de segunda generación.

Listado de Fármacos Antipsicóticos de Segunda Generación
Clozapina
Risperidona
Olanzapina
Quetiapina
Ziprasidona
Aripiprazol
Sertindol

ANEXO 2: Protocolo para la aplicación y análisis de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca realizado por Sannino et. al (2014).

Para realizar un análisis de variabilidad cardíaca se deben establecer ciertas condiciones de registro y estructurar un protocolo. El protocolo de registro a utilizar comprende tres fases, una fase 1 o de reposo, fase 2 o de estimulación del reflejo barorreceptor y fase 3 de mantención posterior al estímulo reflejo.

Fase 1: Reposo. Realizar un registro de reposo en un individuo se debe respetar ciertas condiciones. Una medición de reposo considera que un individuo debe encontrarse en posición decúbito supino, relajado, aislado de ruidos y luces. El sujeto debe educar en no hacer deporte, no beber líquidos que contengan cafeína u alcohol 12 horas antes de la medición.

El registro de intervalos R-R debe ser utilizado por un periodo mínimo de 5 minutos.

Para efectuar el registro en reposo se deberán seguir los siguientes pasos:

- 1.- Seleccionar el sujeto de estudio.
- 2.- Colocar en el sujeto de estudio una cinta de registro POLAR, humedeciéndola en el proceso para asegurar el contacto.
- 3.- Colocar el reloj receptor en un sector de fácil visualización y alejado del sujeto de estudio.
- 4.- Encender el registro presionando el botón rojo. Cuando verifique que la frecuencia cardíaca aparece en pantalla el reloj se encontrará listo para iniciar el proceso de registro. Presione STOP y el reloj volverá a la pantalla inicial.
- 5.- Coloque al sujeto de estudio sobre la camilla, indicándole que mantenga una posición decúbito supino con los brazos a los costados en posición indiferente y que se relaje al máximo posible.
- 6.- Presione nuevamente el botón rojo, cuando usted observe que la frecuencia cardíaca se estabilice, vuelva a presionar el botón rojo y en ese momento se iniciará el registro.
- 7.- En este momento se debe guardar el máximo de silencio posible sin perturbar al sujeto de estudio el cual debe cerrar los ojos y mantenerse en posición hasta que se le indique.
- 8.- Una persona debe consignar el número de respiraciones por minuto que desarrolla el sujeto de estudio, realizar este procedimiento al menos tres veces mientras el sujeto este en reposo.

9.- Otra persona deberá tener un cronómetro funcionando como respaldo al temporizador del reloj.

Fase 2: Reflejo Barorreceptor. El reflejo barorreceptor es un reflejo del sistema cardiovascular que se produce por una disminución de la presión en las arterias carótidas en las cuales se encuentran receptores destinados a sensor mínimos cambios de presión. Si pasamos un tiempo acostados y nos ponemos de pie repentinamente la presión en las arterias carótidas descenderá debido al efecto de la fuerza de gravedad sobre la sangre y el cambio de posición. Esta disminución de presión en las carótidas será percibida por receptores que responderán con un rápido incremento de la frecuencia cardíaca para restablecer el valor normal.

Para reproducir una condición que simule dicha situación una vez finalizado el proceso de reposo instaremos al individuo al minuto 10 que se levante en forma rápida, manteniéndolo en posición de bipedestación por 5 minutos mientras los intervalos R-R son registrados.

Fase 3: Mantención posterior al estímulo: El sujeto ya en bipedestación se mantiene en esta posición por 5 minutos más. Una vez que se cumpla con el tiempo presione el botón STOP y con los botones de la izquierda vaya a la opción salir. Es en esta etapa que concluye la fase de registro. Las fases 2 y 3 se repiten por 4 veces.

ANEXO 3: Carta de Consentimiento Informado

Consentimiento Informado Hoja de Información al Paciente

Estimado Paciente:

Queremos contar con su participación voluntaria y a través de esta carta les informamos la realización de un estudio de investigación que estamos llevando a cabo dos alumnos de la Universidad Católica Cardenal Raúl Silva Henríquez Abraham Vargas Cerda 17.008.988-K y Marjorie Feliú Garrido 18.082.570-3 representantes de la Escuela de Kinesiología, con el fin de identificar en que situación cardiovascular en la que se encuentran, a través de un método el cual ocupa la variabilidad cardiaca como factor principal.

Los beneficios que aporta este estudio es dar a conocer la situación actual de su estado de salud cardiovascular, con el fin de buscar métodos de concientización de salud que ayuden y generen herramientas para el equipo multidisciplinario que trabaja en Centro Cerro Navia Joven. Todas las personas involucradas en esta investigación serán respetadas y valoradas por igual condición buscando el bien común de cada una de ellas.

Gracias por su colaboración.

**Equipo de Investigación
Abraham Vargas Cerda-Marjorie Feliú Garrido
Universidad Católica Cardenal Raúl Silva Henríquez**

Sr. /Srta.: _____ RUT: _____

Manifiesto haber leído el documento y estoy de acuerdo en participar **voluntariamente** de la investigación, por lo tanto doy mi consentimiento para la realización la intervención y responder las preguntas del equipo a cargo.

Firma de la paciente

Firma del Equipo de Investigación

ANEXO 4: Síntomas de la Esquizofrenia

Tabla N°7: Lista de síntomas de la Esquizofrenia

Síntomas Positivos	Síntomas Negativos	Síntomas Cognitivos
Ideas Delirantes	Aplanamiento Afectivo	Déficit de atención
Alucinaciones	Discurso	Déficit en la memoria
Síntomas Catatónicos	Desorganizado	Déficit en el
Agitación Corporal	Retraimiento	procesamiento de la
Disforia	Emocional	información
Impulsividad	Retraimiento Social	
	Apatía	
	Pasividad	

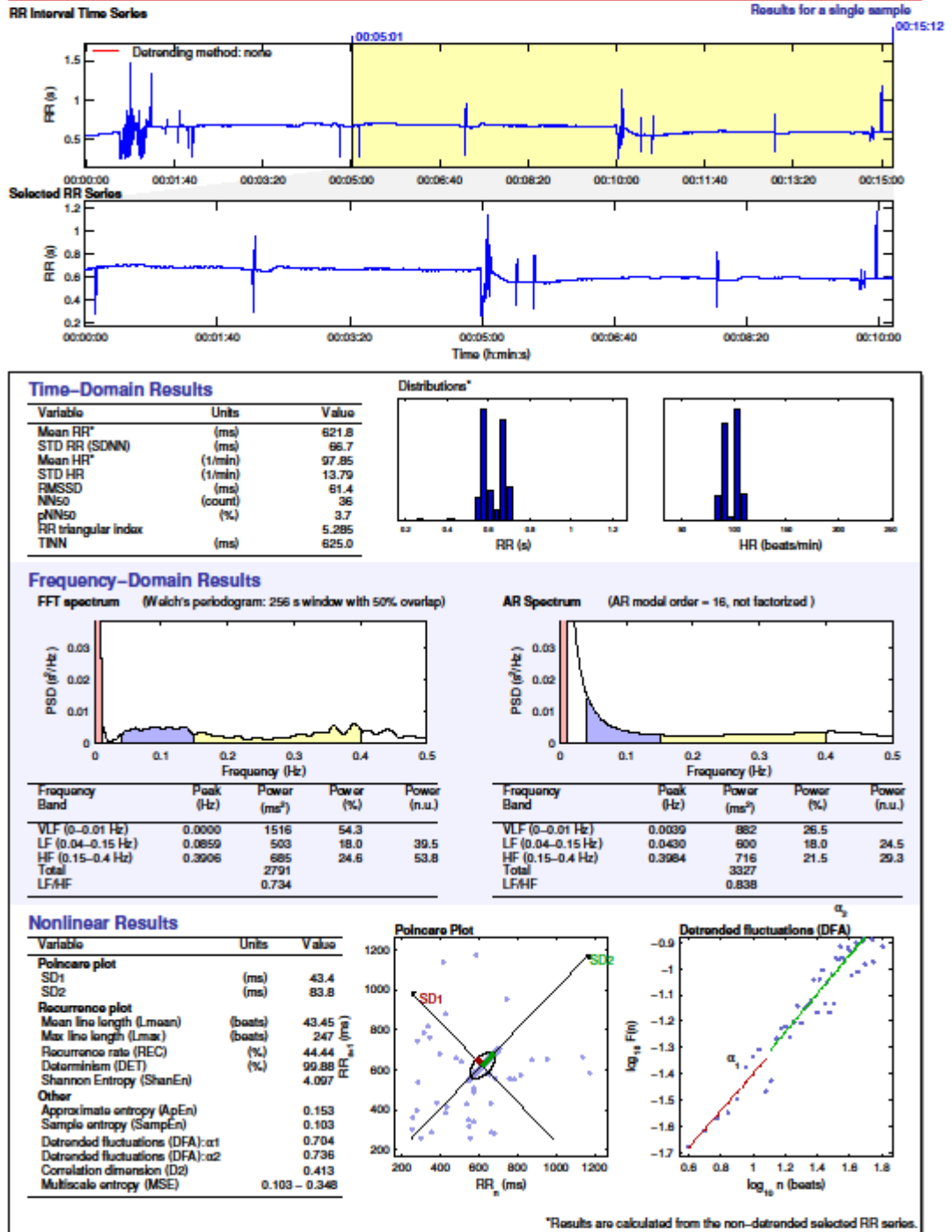
ANEXO 5: Resultados Kubios

Sujeto N°1

HRV Analysis Results

eduardo urzua2016-05-17_10-01-40.txt - xx/xx/xx - xx:xx:xx

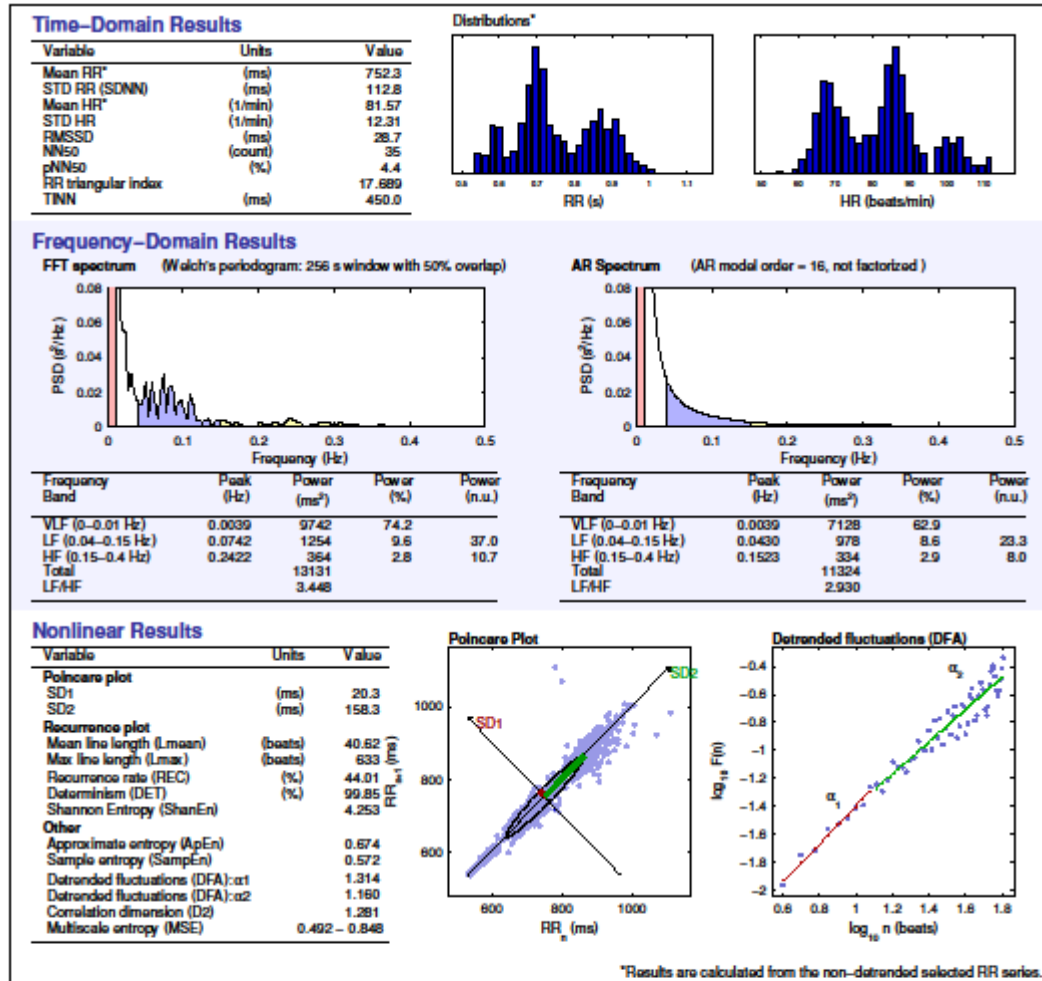
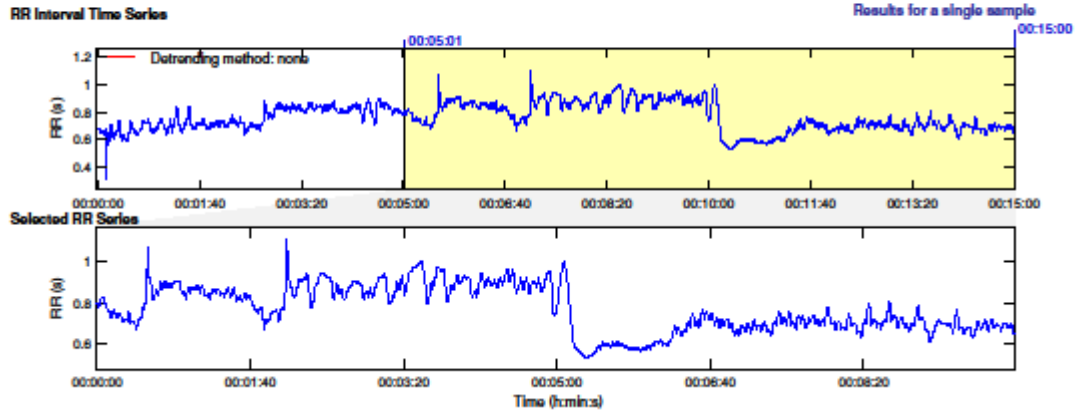
Page 1/1



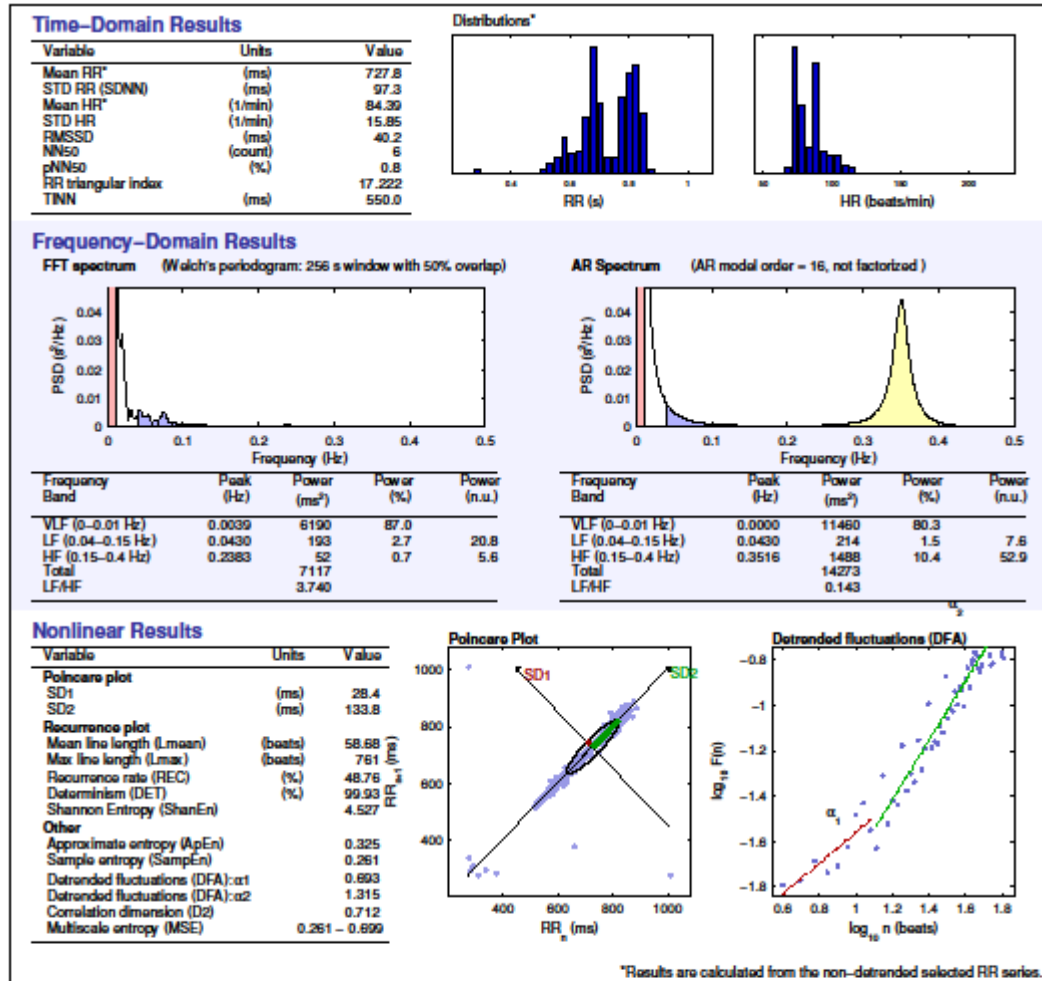
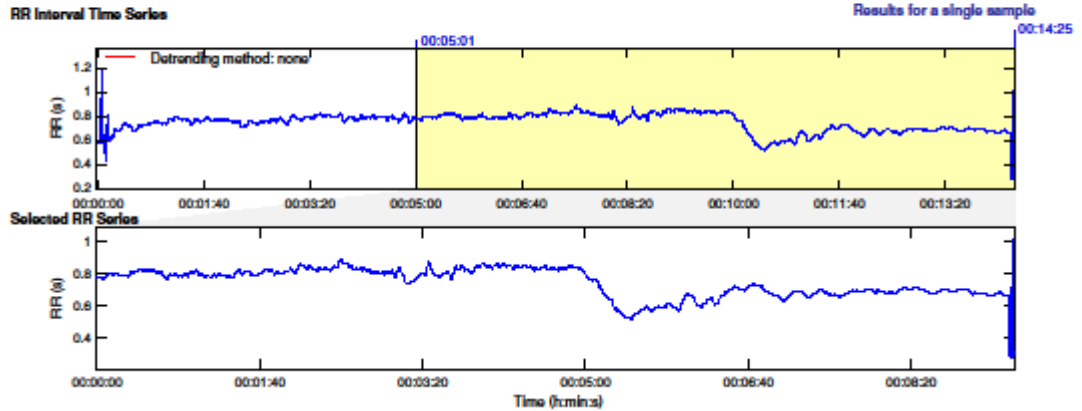
19-May-2016 09:47:41
 abraham
 Tests UCSH, variabilidad

Kubios HRV, 2.2
 Department of Applied Physics
 University of Eastern Finland, Kuopio, Finland

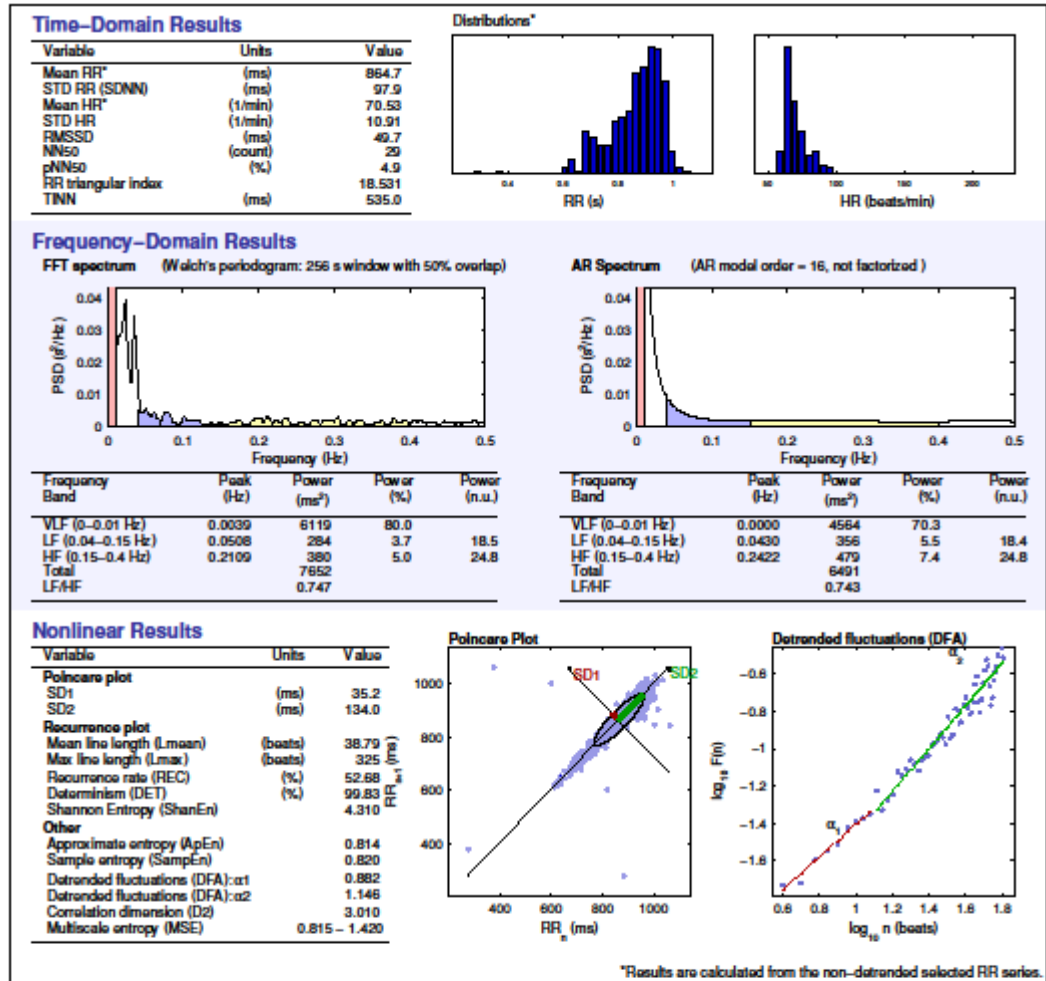
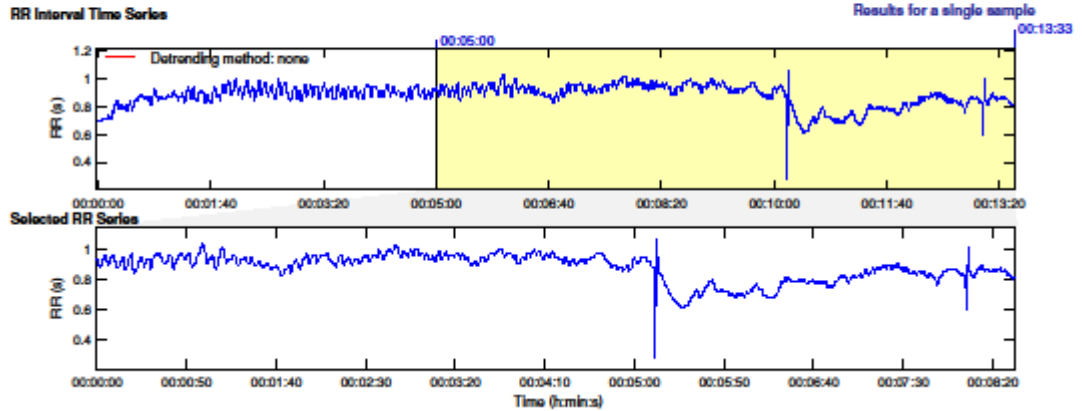
HRV Analysis Results



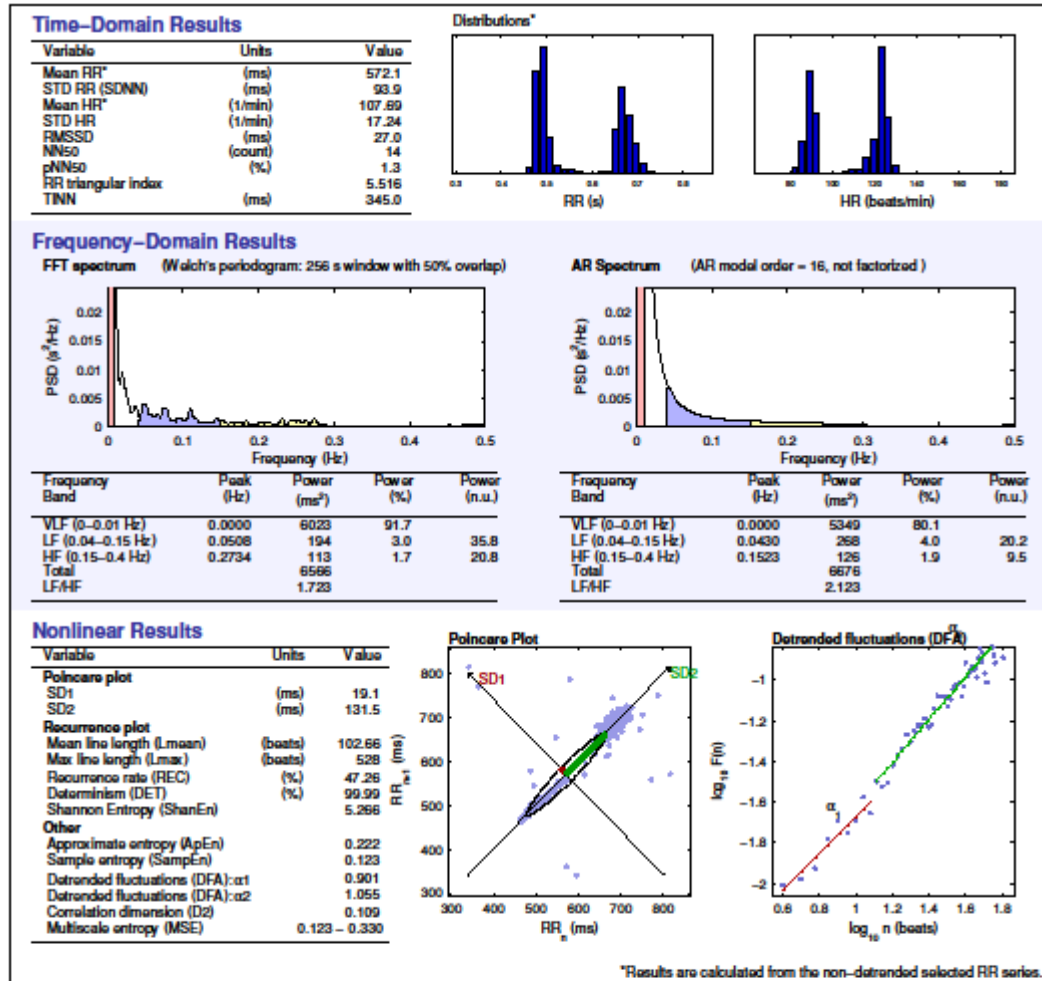
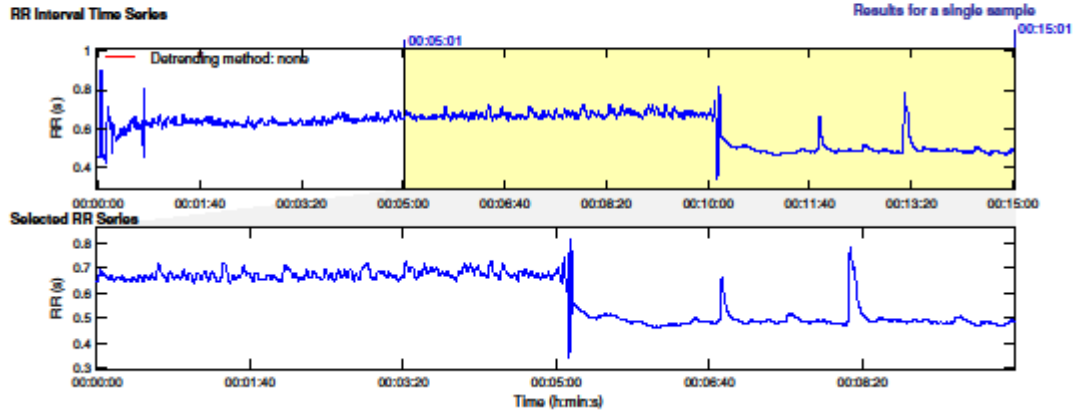
HRV Analysis Results



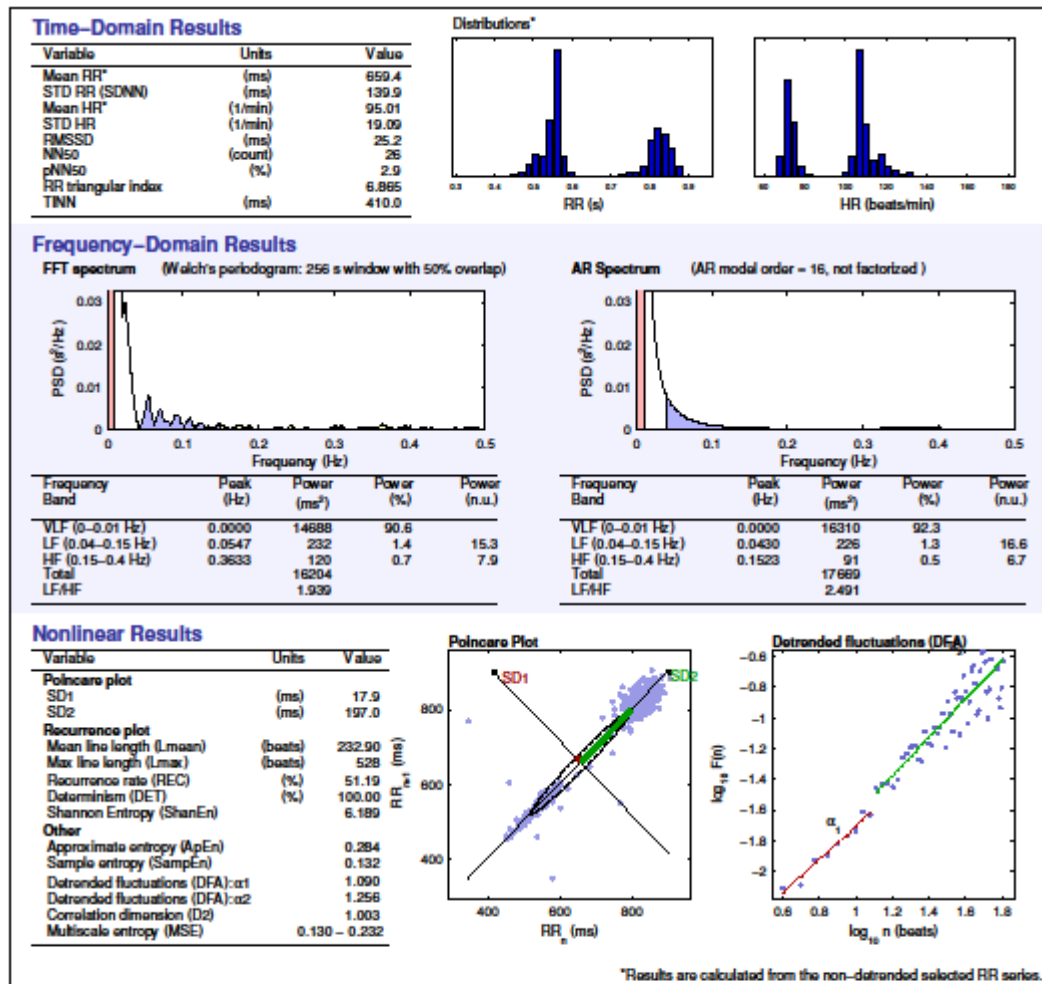
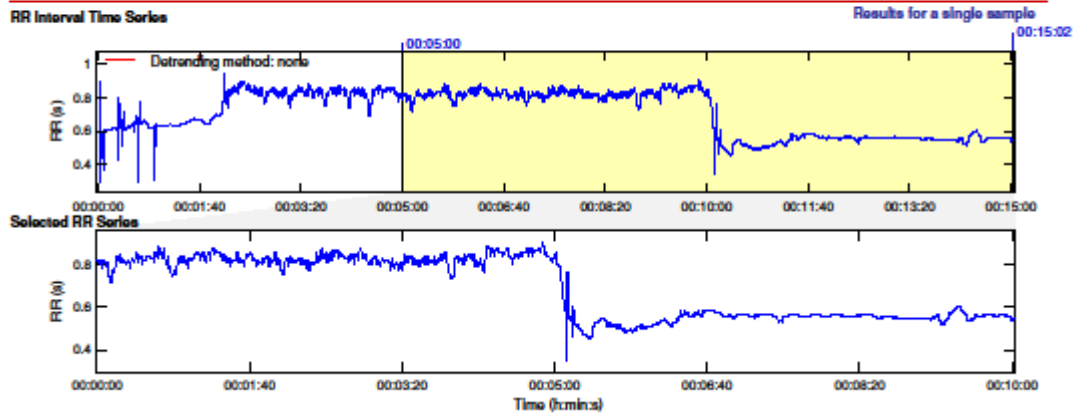
HRV Analysis Results



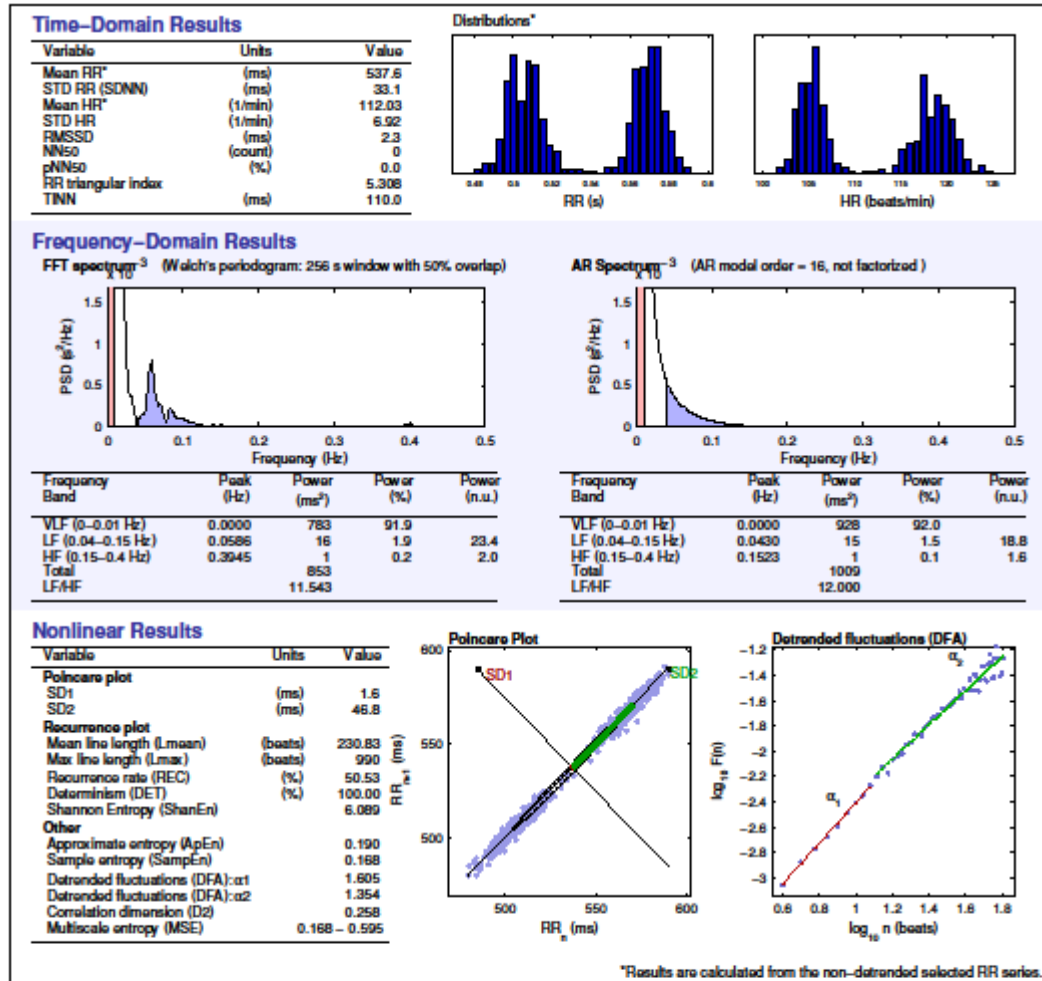
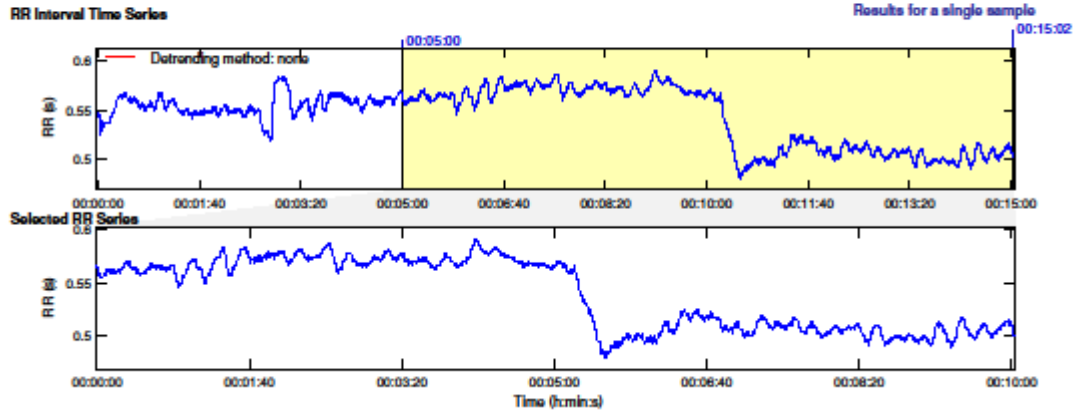
HRV Analysis Results



HRV Analysis Results



HRV Analysis Results



ANEXO 6: Datos del estudio de Investigación

Tabla N°8: Valores normales del análisis espectral de la Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca.

Valores Normales	Desviación Estándar	Alta Normal	Baja Normal
Potencia BF	1170 ± 416 ms ²	1586 ms ²	754 ms ²
Potencia AF	975 ± 203 ms ²	1178 ms ²	772 ms ²
Coefficiente BF/AF	1.5 / 2.0		

Tabla N°9: Nombres de fármacos antipsicóticos de segunda generación consumidos por sujetos y drogas, estas últimas se incluyen a través del siguiente criterio: Consume/No Consume.

	Sujeto N° 1	Sujeto N° 2	Sujeto N° 3	Sujeto N° 4	Sujeto N° 5	Sujeto N° 6	Sujeto N° 7
Fármacos Antipsicóticos	Quetiapina Clozapina	Risperidona	Quetiapina Risperidona	Quetiapina Olanzapina	Quetiapina Olanzapina	Risperidona	Clozapina
Tabaco	Consume	No consume	Consume	Consume	Consume	Consume	Consume
Marihuana	No consume	No consume	Consume	Consume	Consume	Consume	Consume
Alcohol	Consume	Consume	No consume	Consume	Consume	No consume	Consume
Cocaína	No consume	No consume	No consume	Consume	No consume	Consume	No consume
Pasta base	No consume	No consume	No consume	No consume	Consume	Consume	No consume