



TRABAJO DE FIN DE GRADO

Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA



CONTRIBUCIÓN INFLAMATORIA A LA SUBTIPIFICACIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA

Servicio de Psiquiatría, Hospital Clínico
Universitario de Valladolid.

Autora: Isabel Blanco Yuste

Tutor: Vicente Molina

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
4. RESULTADOS.....	8
5. DISCUSIÓN.....	15
6. LIMITACIONES.....	17
7. BIBLIOGRAFÍA.....	18

ANEXOS

1. RESUMEN

Estudios recientes sugieren que en la esquizofrenia coexisten distintos sustratos biológicos sobre los que actúan un amplio abanico de factores desencadenantes, que acabarían subyaciendo a sus manifestaciones clínicas. Así, lo esperable es que con el avance del conocimiento, la esquizofrenia pase a ser subtipificada, lo que facilitaría el conocimiento de los factores que contribuyen a su presentación en cada paciente. Según el conocimiento actual, existen numerosos factores de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia en la edad adulta, pero que teniendo en cuenta los distintos biotipos propuestos, puede que a no todos los sujetos les afecten por igual. Tiene cada vez más apoyo el papel de la inflamación como mediadora de este proceso.

En nuestro estudio, para el que contamos con 35 pacientes con esquizofrenia y 26 controles sanos, comenzamos haciendo un análisis comparativo entre estos dos grupos, para después centrarnos en el estudio del grupo de pacientes. Hemos dividido a los pacientes entre los que han sufrido trauma o no en la infancia, y hemos hecho un análisis exploratorio de las relaciones que presentan con las concentraciones de citocinas en sangre periférica y el rendimiento cognitivo. Se han valorado distintos tipos de trauma infantil (maltrato emocional, negligencia emocional, maltrato físico, negligencia física y abuso sexual), un gran número de citocinas y varias esferas del rendimiento cognitivo.

Los resultados muestran numerosas diferencias entre pacientes y controles, siendo llamativas las diferencias en experiencia de trauma infantil y rendimiento cognitivo. Por su parte, vemos que la presencia de trauma infantil en los pacientes está relacionada con los niveles de las citocinas IL7, FGF, C-CGF y con el rendimiento cognitivo.

Esto podría contribuir a la actual subtipificación de la esquizofrenia teniendo en cuenta la distinta influencia que tiene el trauma infantil dentro de los pacientes, y el rol que puede tener la inflamación en la etiopatogenia. Como último objetivo, podría ayudar en la prevención y mejora del tratamiento actual, aunque queda un largo camino por recorrer.

2. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia se caracteriza por presentar síntomas positivos, negativos, afectivos y déficits cognitivos. Su etiología es aún desconocida y la literatura existente apoya que la esquizofrenia es un síndrome, un conjunto de síntomas comunes que aparecen en sujetos con distintos sustratos biológicos predisponentes sobre los que actúan numerosos factores desencadenantes (1). La esquizofrenia se expresa de forma diferente entre distintos individuos, e incluso alguno de los síntomas puede aparecer de forma aislada también en la población sana. Esta gran variabilidad, junto con el desconocimiento acerca de la etiología, hacen interesante su estudio.

Existen varias hipótesis acerca de la etiopatogenia de la esquizofrenia. Cada vez hay más evidencia que apoya la hipótesis inflamatoria, que propone un estado proinflamatorio subyacente que actuaría como predisponente durante el neurodesarrollo para el establecimiento de la esquizofrenia(2-4).

La microglía es el conjunto de células gliales que cumplen la función de macrófagos a nivel del sistema nervioso central, mediante fagocitosis y producción de mediadores inflamatorios, contribuyen a la regulación del neurodesarrollo y la neurogénesis. En la esquizofrenia, se ha encontrado un aumento del número de células microgliales y de su activación en imágenes PET, así como una inhibición de su producción de citocinas en sujetos tratados con algunos antipsicóticos atípicos (5), lo cual apoyaría el rol de la inflamación en el desarrollo de la enfermedad y sugiere un efecto antiinflamatorio de algunos antipsicóticos.

Por otro lado, y en relación a la hipótesis inmune, se ha descrito un exceso de comorbilidad de enfermedades infecciosas y autoinmunes con la esquizofrenia. Un estudio demostró la relación entre infecciones en la infancia que requirieron ingreso hospitalario, con el desarrollo posterior de psicosis no afectiva (6). También existe un subgrupo de pacientes en los que existe una alta comorbilidad con enfermedades autoinmunes tales como celiaquía, enfermedad de Graves, psoriasis, anemia perniciosa o lupus eritematoso (7,8).

Dada la evidencia que apoya la hipótesis inflamatoria, se han realizado ensayos clínicos que demuestran un efecto beneficioso del uso de fármacos antiinflamatorios [celecoxib (9) y aspirina (10)] como adyuvantes al tratamiento antipsicótico habitual, en pacientes con una respuesta subóptima al tratamiento. Sin embargo, los metaanálisis posteriores destacan ciertas limitaciones a la hora de comparar estos estudios, así como para distinguir los efectos sobre la propia enfermedad mental o sobre las comorbilidades del paciente (4,11,12),

Como medida del estado proinflamatorio, diversos trabajos han estudiado el perfil de citocinas en sangre periférica. Los resultados de un metaanálisis sugieren una alteración en un perfil concreto de citocinas y además, que estas alteraciones no estaban influidas por el tratamiento antipsicótico de los pacientes (13). En primeros episodios, destacaron las elevaciones de los niveles de las citocinas IL-1 β , IL-6, y TGF- β , mientras que en la fase crónica de la enfermedad, se observó el aumento de IL-12, IFN- γ y TNF- α .(7,13). También hay estudios que han medido la expresión génica de citocinas (mediante el análisis del mRNA necesario para su síntesis) tanto a nivel central, en la sustancia blanca de ciertas regiones cerebrales, como la región prefrontal (14); como a nivel periférico, estudiando la expresión génica de leucocitos (15).

A pesar de haber evidencia que sugiere asociación entre marcadores inflamatorios en sangre periférica y esquizofrenia, los mecanismos por los que ocurre esta asociación son aún desconocidos. En esta línea, se ha sugerido que los antecedentes de trauma infantil (a su vez establecidos como factor de riesgo para las psicosis (1,16,17)), contribuyen al estado proinflamatorio subyacente en la esquizofrenia. Un metaanálisis describió la asociación entre historia de trauma y aumento en los niveles séricos de PCR, IL-6 y TNF- α (18). Sin embargo, se debe destacar que este metaanálisis no fue capaz de analizar los resultados por subgrupos según patología psiquiátrica debido al insuficiente número de estudios. Paralelamente a los estudios en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, un estudio reciente relaciona estos tres mismos ámbitos; trauma infantil, estado proinflamatorio y depresión mayor en la edad adulta (19).

Entender las causas subyacentes a la esquizofrenia es indispensable. Si la presencia de trauma infantil tiene un papel importante en el desarrollo de la esquizofrenia, prevenirlo podría evitar la progresión de sujetos en riesgo a enfermos y su consecuente empeoramiento del rendimiento cognitivo. La identificación de un perfil inflamatorio (al menos en un subgrupo de pacientes), por su lado, además de aportar información sobre la etiología, permitiría mejorar el tratamiento de la esquizofrenia, disminuyendo la necesidad de antipsicóticos o mejorando los resultados como tratamiento adyuvante.

Por todas estas razones, y acorde a la literatura existente, con este estudio **pretendemos observar las diferencias en antecedentes de trauma infantil y rendimiento cognitivo entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos. Así como definir la relación entre los distintos tipos de trauma infantil y marcadores inflamatorios en sangre periférica y rendimiento cognitivo en pacientes.**

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Descripción de la muestra

La muestra del estudio incluye 35 pacientes con esquizofrenia, de los cuales 15 fueron primeros episodios, y 26 controles sanos.

Los pacientes fueron diagnosticados por un médico psiquiatra (V.M.) de acuerdo a los criterios diagnósticos del DSM-V-TR. Todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento antipsicótico y su estado clínico fue valorado por la escala PANSS de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Definimos como primeros episodios aquellos pacientes en los que la duración de la enfermedad en el momento del estudio fue de menos de un año.

Los criterios de exclusión fueron: historia de abuso de sustancias, coexistencia de otras enfermedades que puedan afectar al sistema nervioso central o sistema inmunitario, historia de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia, y cociente intelectual por debajo de 70.

Los controles sanos fueron reclutados a través de un anuncio en la prensa y a petición personal, tratando de asemejarlos en edad y sexo a los

pacientes. Cumplían los mismos criterios de exclusión que los pacientes, incluyendo además otros criterios de exclusión como historia de enfermedad mental y tratamiento psiquiátrico.

Todos los pacientes fueron informados sobre el estudio y firmaron un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (*Anexo 1*), y cumple con los estándares éticos de la declaración de Helsinki.

3.2 Evaluación cognitiva.

Se utilizó la Wechsler Adult Intelligence Scale WAIS-III (20) para calcular el cociente intelectual (CI). Además, la versión Española de Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia Scale (BACS) (21), fue utilizada para medir el rendimiento en las siguientes categorías cognitivas: Memoria verbal, memoria de trabajo, velocidad motora, fluencia verbal, atención y velocidad de procesamiento y función ejecutiva y resolución de problemas.

Finalmente, como medida de función ejecutiva, también se realizó el Wisconsin Card Sorting Test (WCST).

3.3 Evaluación de la cognición social.

La cognición social fue evaluada por un psicólogo experto, con el Mayer, Salovey and Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT) (22). El test incluye caras, diseños y dibujos para reflejar emociones, preguntas y juicios sobre hipotéticas situaciones emocionales, personales y sociales, con el fin de evaluar 4 dimensiones diferentes de la cognición social: percepción, comprensión, facilitación y manejo emocional.

3.4 Evaluación de trauma infantil.

La presencia de experiencias traumáticas en la infancia fue medido con el Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (23). Este cuestionario permite la evaluación de distintos tipos de trauma: maltrato físico, maltrato emocional, abuso sexual, negligencia emocional y negligencia física. En cada tipo de trauma se obtiene un resultado: ninguno, trauma bajo, moderado o severo. Así mismo, el test cuenta con una valoración de minimización que permite descartar aquellos test que hayan sido respondidos según lo socialmente

aceptable. En función del resultado del cuestionario para cada tipo de trauma, hemos determinado si presenta historia de trauma infantil (bajo, moderado o severo) o no (ninguno).

3.5 Determinación de proteínas inflamatorias.

Se obtuvieron muestras de suero a partir de extracciones de sangre en tubos SST. La sangre fue coagulada entre 30 minutos y 2 horas en RT y centrifugada durante 10 minutos a 3500 r.p.m. El suero fue almacenado a -80°C.

Los niveles de marcadores inflamatorios fueron determinados por duplicado usando la plataforma BioPlex 200 con HRF (Bio-Rad, USA), incorporando tecnología Luminex x MAP[®] siguiendo las instrucciones proporcionadas. Se midieron simultáneamente 27 proteínas (Bio-Plex Pro Human Cytokine Group 27-Plex Panel, Bio-Rad, Hercules, California, USA): IL-1RA, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IFN- γ , eotaxin, IP-10, FGF-2, granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α), TNF- α , vascular endothelial growth factor A (VEGF-A), platelet-derived growth factor with two B subunits (PDGF-BB) y RANTES, según las instrucciones del fabricante. El método de Bioplex utiliza esferas magnéticas acopladas con anticuerpos específicos para capturar las sustancias a analizar (analitos). Luego, los anticuerpos de detección biotinilados se unen a los analitos, y un colorante informador con fluorescencia (estreptavidina-ficoeritrina) se une a los anticuerpos de detección de anticuerpos. El administrador de Bioplex cuantifica la fluorescencia y el software calcula las concentraciones en picogramos por mililitro (pg/ml).

3.6 Estadística

Hemos utilizado el programa estadístico SPSS[®] v18.0 para Windows. En primer lugar, mediante tablas de contingencia y test de Mann-Whitney hemos comparado los valores edad, sexo y educación entre pacientes y controles. Asimismo, mediante el test de Mann-Whitney comparamos la duración de la enfermedad, las dosis del tratamiento y los síntomas positivos y negativos entre pacientes crónicos y primeros episodios.

A continuación, hemos realizado un análisis de las diferencias entre pacientes y controles en la experiencia de trauma infantil en sus distintas categorías mediante la prueba χ^2 . Dado que se esperan mayores niveles de trauma y menores cognitivos en el grupo de pacientes, hemos utilizado test unilaterales. Para el estudio de las variables escalares, debido al tamaño muestral, se han utilizado test no paramétricos. De este modo, hemos estudiado la significación de las diferencias entre pacientes y controles en los niveles de IL y en las puntuaciones de las variables cognitivas incluidas, mediante test de Mann-Whitney para dos variables independientes agrupando por tipo de sujeto (grupo 1: Pacientes, grupo 2: Controles).

Posteriormente, hemos realizado un análisis exploratorio dentro del grupo de pacientes, de las relaciones entre los distintos tipos de trauma y los niveles de IL y las puntuaciones en los test de cognición. Al igual que en el análisis anterior, hemos utilizado el test de Mann-Whitney para valorar las diferencias entre grupos, esta vez agrupando por presencia o ausencia de cada tipo de trauma, de manera que para cada tipo de trauma hemos obtenido las diferencias de IL y variables cognitivas entre pacientes con y sin historia de trauma infantil.

Dado el carácter exploratorio del análisis, hemos aceptado dos grados de significación, el habitual de las diferencias significativas a un nivel $p < 0,05$ y otro la tendencia a una diferencia significativa, con un nivel $p < 0,1$. Hemos representado gráficamente todos los resultados que mostraron diferencias o relaciones estadísticamente significativas. Las diferencias entre pacientes y controles en experiencia de trauma han sido representadas mediante diagramas de sectores de las frecuencias relativas, y las relaciones entre variables escalares y nominales (el resto), mediante diagramas de dispersión.

4. RESULTADOS

4.1 Demográficos.

En los sujetos incluidos en nuestro estudio, no existen diferencias entre pacientes y controles en edad ($p=0,98$) ni en la distribución de sexos ($p=0,13$).

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en las siguientes variables:

- Educación de los sujetos, siendo mayor el nivel educativo alcanzado por los controles en el momento del estudio ($p < 0,01$).
- Educación de los padres de los sujetos, siendo mayores los niveles educativos de los padres de los controles ($p < 0,01$).

	Sexo		Edad
	Mujer n	Hombre n	$\bar{x}(DT)$
Pacientes (n=35)	17	18	34,6 (10,6)
Controles (n=26)	8	18	34,7 (11,0)
Diferencias	Prueba Chi ² gl:1 p=0,13		Prueba T gl:59 p=0,98

	Educación sujeto			Educación madre			Educación padre		
	Prima- ria	Secun- daria	Univer- sidad	Prima- ria	Secun- daria	Univer- sidad	Prima- ria	Secun- daria	Univer- sidad
Pacientes (n=32-35)	2	19	14	11	15	6	14	13	6
Controles (n=25-26)	0	2	24	2	12	11	3	12	10
Diferencias	Prueba Chi ² gl:5 p<0,01			Prueba Chi ² gl:4 p=0,10			Prueba Chi ² gl:4 p<0,01		

4.2 Diferencias dentro del grupo de pacientes

En el momento del estudio, todos los pacientes se encontraban en tratamiento antipsicótico.

Dentro del grupo de pacientes, encontramos diferencias estadísticamente significativas en las siguientes variables entre pacientes crónicos y pacientes en primeros episodios:

- Duración de la enfermedad (en meses) con una mayor duración de la enfermedad en pacientes crónicos ($p < 0,01$).
- Síntomas: Los pacientes crónicos muestran una mayor puntuación en la escala PANSS para síntomas positivos ($p = 0,03$), negativos ($p = 0,03$) y puntuación total ($p < 0,01$).
- No existe diferencia en la dosis de tratamiento, cuantificado mediante equivalentes de clorpromazina en mg/día ($p = 0,78$) entre pacientes crónicos y primeros episodios.

	Duración de la enfermedad (m) \bar{x} (DT)	Equivalentes CPZ (mg/día) \bar{x} (DT)	PANSS positivo \bar{x} (DT)	PANSS negativo \bar{x} (DT)	PANSS total \bar{x} (DT)
Crónicos (n=20)	407,3 (193,5)	407,3 (193,5)	12,4 (3,0)	18,1 (7,1)	54,2 (12,5)
Primeros episodios (n=15)	8,5 (9,0)	385,0 (276,1)	10,4 (1,9)	13,4 (3,1)	41,9 (6,8)
Diferencias	Prueba T gl: 31 $p < 0,01$	Prueba T gl: 33 $p = 0,78$	Prueba T gl: 31 $p = 0,03$	Prueba T gl: 31 $p = 0,03$	Prueba T gl: 31 $p < 0,01$

4.3 Proteínas inflamatorias.

De todas las proteínas analizadas por el método Bioplex, se realizaron dos análisis (Bioplex 1 y Bioplex 2) para garantizar la calidad de las determinaciones. Sólo se incluyeron aquellas que no presentaban diferencias significativas en los niveles de los controles entre ambos análisis: IL2, IL4; IL5, IL6, IL7, IL8, IL10, IL12, IL13, IL15, Eotaxin, FGF, GCSF, MCP1 and VEGF.

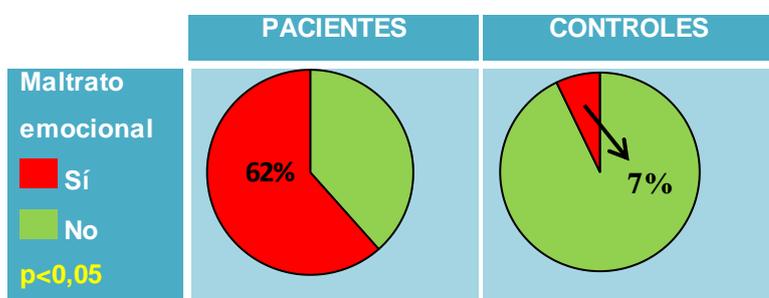
Aquellas que presentaron grandes diferencias entre los dos Bioplex fueron excluidas de nuestro estudio: IL1, IL1ra, IL9, IFN gamma, IP10, MIP1a, PDGF, MIP1b, Rantes y TNF alpha.

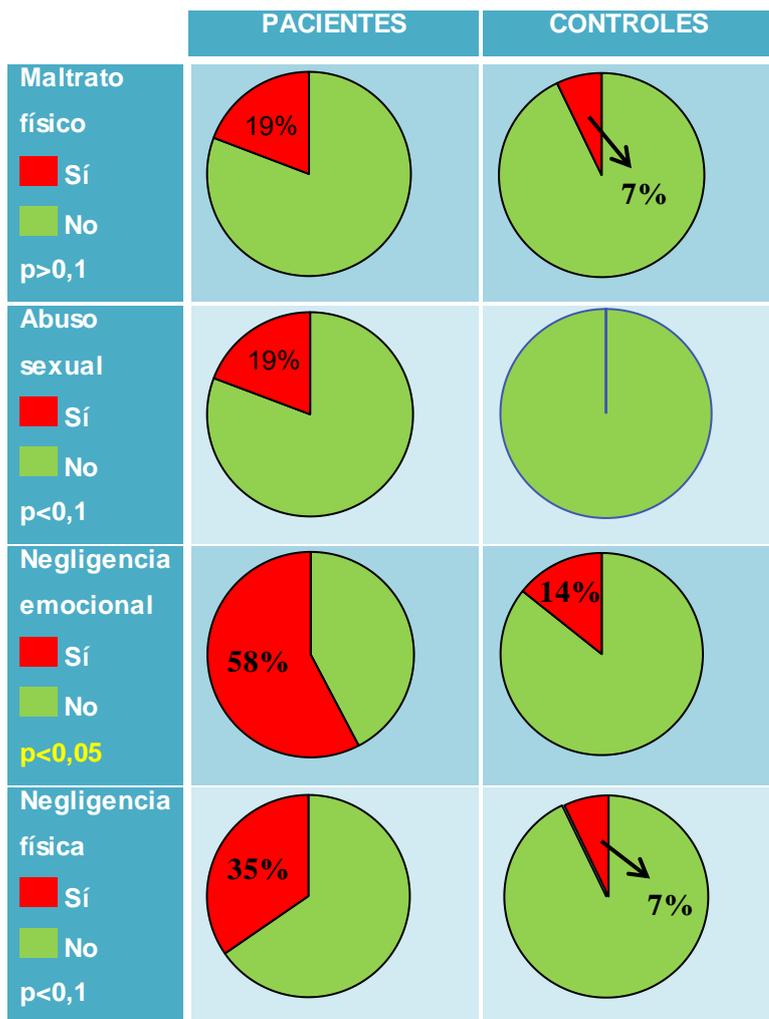
4.4 Diferencia en historia de trauma infantil entre pacientes y controles.

Explorando las diferencias en la presencia o ausencia de los distintos tipos de trauma infantil entre pacientes y controles mediante tablas de contingencia y test Chi² (significación unilateral, grados de libertad: 1), se encontró:

- Abuso emocional. Mayor presencia de abuso emocional en pacientes (Chi² gl 1, p<0,01).
- Abuso sexual. Mayor presencia de abuso sexual en pacientes (Chi² gl 1, p=0,10).
- Negligencia emocional. Mayor presencia de negligencia emocional en pacientes (Chi² gl 1, p<0,01).
- Negligencia física. Mayor presencia de negligencia física en pacientes (Chi² gl 1, p=0,06).
- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de abuso físico entre pacientes y controles.

	Maltrato emocional N sí /N no (% sí)	Maltrato físico N sí /N no (% sí)	Abuso sexual N sí /N no (% sí)	Negligencia emocional N sí /N no (% sí)	Negligencia física N sí /N no (% sí)
PACIENTES n=26	16/10 (62%)	5/21 (19%)	5/21 (19%)	15/11 (58%)	9/17 (35%)
CONTROLES n=14	1/13 (7%)	1/13 (7%)	0/14 (0%)	2/12 (14%)	1/13 (7%)
Chi ² gl 1	<0,01	0,3	0,1	<0,01	0,06





4.5 Diferencias en rendimiento cognitivo entre pacientes y controles

En la exploración de las diferencias en las puntuaciones de los distintos test cognitivos entre pacientes y controles, se encontró lo siguiente:

- Memoria verbal: Mejor puntuación en controles (Chi^2 gl 1, $p < 0,01$).
- Serie de números. Mejor puntuación en controles (Chi^2 gl 1, $p < 0,01$).
- Tarea motora de fichas. Mejor puntuación en controles (Chi^2 gl 1, $p < 0,01$).
- Fluencia verbal. Mejor puntuación en controles (Chi^2 gl 1, $p < 0,01$).
- Codificación de símbolos. Mejor puntuación en controles (Chi^2 gl 1, $p < 0,01$).
- Porcentaje de errores. Mejor puntuación en controles (Chi^2 gl 1, $p < 0,01$).

- Porcentaje de errores perseverativos. Mejor puntuación en controles (Chi² gl 1, p<0,01).
- Torre de Londres. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones de pacientes y de controles.

	Memoria verbal. \bar{x} (DT)	Serie de números. \bar{x} (DT)	Tarea motora de fichas. \bar{x} (DT)	Fluencia verbal. \bar{x} (DT)
PACIENTES n=27-28	35,29 (10,42)	16,14 (4,48)	57,68 (12,5)	17,67 (6,30)
CONTROLES n=24-25	53,28 (6,80)	22,84 (2,75)	85,20 (8,83)	29,98 (4,87)
Chi ² gl 1	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

	Codificación símbolos. \bar{x} (DT)	Torre de Londres. \bar{x} (DT)	% errores. \bar{x} (DT)	% errores perseverativos. \bar{x} (DT)
PACIENTES n=27-28	43,18 (15,95)	16,29 (3,26)	34,13 (14,85)	17,62 (11,03)
CONTROLES n=24-25	70,60 (16,15)	17,44 (2,60)	15,84 (6,30)	9,10 (4,18)
Chi ² gl 1	<0,01	0,17	<0,01	<0,01

4.6 Diferencias en concentración de citocinas entre pacientes y controles.

En nuestro análisis, no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de citocinas (pg/ml) en sangre periférica entre los grupos de pacientes y de controles.

	IL13 \bar{x} (DT)	IL15 \bar{x} (DT)	Eotaxin \bar{x} (DT)	FGF \bar{x} (DT)	GCSF \bar{x} (DT)	MCP1 \bar{x} (DT)	VEGF \bar{x} (DT)
PACIENTES n=33-35	11,16 (2,96)	31,39 (47,87)	105,44 (51,34)	28,38 (4,53)	18,20 (9,60)	45,31 (29,82)	31,78 (28,80)
CONTROLES n=25-26	10,73 (2,42)	37,05 (63,40)	86,89 (36,49)	27,01 (1,84)	18,69 (9,19)	37,55 (33,61)	30,27 (20,14)
Chi ² gl 1	0,64	0,91	0,22	0,23	0,65	0,19	0,88

	IL2	IL4	IL5	IL6	IL7	IL8	IL10	IL12
	\bar{x} (DT)	\bar{x} (DT)	\bar{x} (DT)	\bar{x} (DT)	\bar{x} (DT)	\bar{x} (DT)	\bar{x} (DT)	\bar{x} (DT)
PACIENTES n=33-35	22,43 (16,71)	3,38 (0,62)	4,78 (2,05)	5,92 (2,95)	17,01 (7,48)	26,21 (11,92)	2,01 (2,21)	16,91 (8,74)
CONTROLES n=25-26	23,40 (13,17)	3,46 (0,62)	4,59 (2,21)	7,00 (5,29)	20,28 (10,20)	23,42 (5,89)	3,71 (6,18)	17,76 (6,84)
Chi ² gl 1	0,39	0,49	0,84	0,51	0,24	0,46	0,40	0,33

4.7 Diferencias en las concentraciones de citocinas según la presencia o ausencia de trauma, en el grupo de pacientes (*Anexo 2*).

Dentro del grupo de pacientes, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre:

- Abuso físico. La presencia de abuso físico en la infancia se relaciona con unas concentraciones menores de IL7 (Test Mann-Whitney $p=0,02$) y con unas mayores concentraciones de FGF (Test Mann-Whitney $p=0,10$).
- Abuso sexual. La presencia de abuso sexual en la infancia se relaciona con unas concentraciones mayores de FGF (Test Mann-Whitney $p=0,03$), con unas mayores concentraciones de GCSF (Test Mann-Whitney $p=0,08$), y con unas menores concentraciones de Eotaxina (Test Mann-Whitney $p=0,07$).
- Negligencia física. La presencia de negligencia física en la infancia se relaciona con unas concentraciones menores de IL7 (Test Mann-Whitney $p=0,04$).

4.8 Diferencia en la puntuación de los test cognitivos entre presencia y ausencia de trauma, en el grupo de pacientes (*Anexo 3*).

Dentro del grupo de pacientes, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre:

- Abuso emocional. La presencia de abuso emocional se relaciona con una menor puntuación en memoria operativa (serie de números) (test Mann-Whitney $p=0,10$).
- Abuso físico. La presencia de abuso físico se relaciona con una menor puntuación en memoria verbal (Test Mann-Whitney $p=0,07$), una menor puntuación en memoria operativa (serie de números) (Test Mann-Whitney, $p=0,08$), un mayor porcentaje de errores (Test Mann-Whitney $p=0,01$) y un mayor porcentaje de errores perseverativos (Test Mann-Whitney $p<0,01$) en el test de clasificación de cartas (solución de problemas).
- Abuso sexual. La presencia de abuso sexual se relaciona con una menor puntuación en el test de Memoria verbal (Test Mann-Whitney $p=0,07$) y una menor puntuación en memoria operativa (serie de números)(Test Mann-Whitney $p=0,01$).
- Negligencia emocional. La presencia de negligencia emocional se relaciona con una menor puntuación en memoria operativa (serie de números)(Test Mann-Whitney $p=0,07$).
- Negligencia física. La presencia de negligencia física se relaciona con una menor puntuación en memoria operativa (serie de números) (Test Mann-Whitney $p=0,09$).

5. DISCUSIÓN

5.1 Diferencias entre pacientes y controles.

A la vista de los resultados, podemos afirmar que en nuestra muestra existe una mayor frecuencia de historia de trauma infantil en pacientes con esquizofrenia. Aun siendo mayor la presencia de todos los tipos de trauma infantil en pacientes, son especialmente notables y significativas las diferencias en antecedentes de maltrato emocional y negligencia emocional. En nuestros pacientes, por tanto, esto puede haber supuesto un factor contribuyente en el desarrollo de su patología (1,16). No existen diferencias en edad ni sexo entre nuestros pacientes y controles, por lo que los descartamos como posibles factores de confusión. Sin embargo, sí que existen diferencias en otras

variables demográficas de la muestra que pueden ser de interés en cuanto a su influencia sobre el trauma infantil, como es la educación. El grado de educación reglada que tenían tanto los propios pacientes como ambos padres era menor que en el grupo de controles, siendo significativas las diferencias de educación del sujeto y del padre entre pacientes y controles. Esto puede estar relacionado con sus experiencias en la infancia.

La dosis del tratamiento antipsicótico no influye en ninguna de las relaciones siempre que se encuentren dentro del grupo de pacientes. El tratamiento tampoco influye en la presencia de trauma infantil aunque éste se compare entre pacientes y controles, ya que en el momento en que sufrieron el trauma no estaban recibiendo tratamiento.

Por último, la esquizofrenia está relacionada con un menor rendimiento cognitivo. Más allá de los síntomas positivos y negativos típicos de esta patología, el deterioro cognitivo es un factor común a la mayoría de los pacientes y, en conjunto, suponen una limitación a la autonomía del paciente. No existe un único déficit cognitivo característico, sino que en las distintas evaluaciones puntúan menos que los controles sanos.

5.2 Relaciones en el grupo de pacientes entre trauma y otras variables.

Dentro del grupo de pacientes, la historia de trauma infantil se asocia significativamente al rendimiento cognitivo en la edad adulta y las concentraciones de algunas citocinas en sangre periférica.

Los valores de IL-7 fueron menores en pacientes con antecedentes de abuso físico y negligencia física, mientras que las concentraciones de FGF y G-CSF fueron mayores en presencia de abuso sexual. Podemos pensar que esto se deba a una relación entre trauma y unas determinadas citocinas inflamatorias en sangre periférica, pero con los resultados de nuestro estudio no podemos definir de qué perfil se trata ya que no concuerda con la literatura existente hasta el momento y, en cualquier caso, no se trata de un estado proinflamatorio ya que, por ejemplo, IL7 es una citocina proinflamatoria y se encuentra en menor concentración en pacientes.

Siguiendo con las relaciones observadas dentro del grupo de pacientes, una menor puntuación en el test “serie de números” (que valora la memoria operativa) se asocia con el antecedente de abuso sexual, aunque vemos una tendencia a menor puntuación del test ante todos los tipos de trauma. Sin embargo, no podemos descartar que con una muestra mayor, la diferencia alcanzase la significación estadística para los demás tipos de trauma. Un mayor “porcentaje de errores” y “porcentaje de errores perseverativos” (que valoran la capacidad de resolución de problemas) se relacionaron con el antecedente de abuso sexual. Observamos también una tendencia a menor puntuación en test “memoria verbal” en pacientes con antecedentes de maltrato físico y abuso sexual.

A diferencia de los resultados obtenidos al comparar pacientes y controles, vemos que seleccionando por cada tipo de trauma, sí existe una mayor especificidad en cuanto a la disminución de algunas funciones cognitivas concretas, probablemente más relacionadas con el componente atencional. Sería interesante conocer el rendimiento cognitivo premórbido de estos pacientes para observar si ya existían estas limitaciones antes de establecerse la esquizofrenia.

La esquizofrenia es una enfermedad compleja, cuyo diagnóstico se basa fundamentalmente en la sintomatología, cuya etiopatogenia es aún desconocida. De hecho, la heterogeneidad que presentan numerosos estudios y que también encontramos en los resultados de los pacientes del nuestro, no se debe a la duración de la enfermedad ni al tratamiento, lo que podría apuntar a la existencia de sustratos diferentes para la misma enfermedad, que desembocarían en manifestaciones similares que conocemos hoy en día como esquizofrenia.

6. LIMITACIONES

Aunque con nuestro estudio de casos y controles es imposible determinar causalidad, la secuencia temporal puede darnos una idea de que el trauma infantil es lo primero que aparece en la vida del paciente. Sería necesario

estudiar el perfil inmunológico en las distintas fases de la enfermedad y buscar si es causa o consecuencia de la patología.

En cuanto a posibles factores de confusión, todos los pacientes se encontraban en tratamiento antipsicótico, esto permite una buena comparación entre ellos pero puede influir en la comparación entre pacientes y controles sanos no tratados. Además, un estudio sobre la relación entre trauma infantil y marcadores inflamatorios, habla de la influencia del índice de masa corporal sobre los marcadores inflamatorios, lo cual sería interesante tener en cuenta en próximos estudios, ya que muchos pacientes con esquizofrenia, por su estilo de vida y por los efectos secundarios de la medicación, sufren sobrepeso u obesidad (24).

En términos generales, en nuestro estudio comprobamos que la historia de trauma infantil es más frecuente en pacientes con esquizofrenia que en personas sanas, y aportamos datos preliminares apoyando que puede contribuir a la disminución del rendimiento cognitivo, y de alguna forma influir en el sistema inmune. Sería interesante continuar con el estudio de la subtipificación de la esquizofrenia teniendo en cuenta el perfil inmunológico y la influencia de experiencias traumáticas en la infancia.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA, Reichenberg A, Phiphophatsanee N, Amir T, et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry*. febrero de 2018;17(1):49-66.
2. Barron H, Hafizi S, Andreatza AC, Mizrahi R. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Psychosis and Psychosis Risk. *Int J Mol Sci*. 17 de marzo de 2017;18(3).
3. Feigenson KA, Kusnecov AW, Silverstein SM. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*. enero de 2014;38:72-93.
4. Na K-S, Jung H-Y, Kim Y-K. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 3 de enero de 2014;48:277-86.

5. Monji A, Kato TA, Mizoguchi Y, Horikawa H, Seki Y, Kasai M, et al. Neuroinflammation in schizophrenia especially focused on the role of microglia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 5 de abril de 2013;42:115-21.
6. Blomström Å, Karlsson H, Svensson A, Frisell T, Lee BK, Dal H, et al. Hospital admission with infection during childhood and risk for psychotic illness - a population-based cohort study. *Schizophr Bull*. noviembre de 2014;40(6):1518-25.
7. Bergink V, Gibney SM, Drexhage HA. Autoimmunity, inflammation, and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol Psychiatry*. 15 de febrero de 2014;75(4):324-31.
8. Eaton WW, Byrne M, Ewald H, Mors O, Chen C-Y, Agerbo E, et al. Association of schizophrenia and autoimmune diseases: linkage of Danish national registers. *Am J Psychiatry*. marzo de 2006;163(3):521-8.
9. Akhondzadeh S, Tabatabaee M, Amini H, Ahmadi Abhari SA, Abbasi SH, Behnam B. Celecoxib as adjunctive therapy in schizophrenia: a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Schizophr Res*. febrero de 2007;90(1-3):179-85.
10. Laan W, Grobbee DE, Selten J-P, Heijnen CJ, Kahn RS, Burger H. Adjuvant aspirin therapy reduces symptoms of schizophrenia spectrum disorders: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. mayo de 2010;71(5):520-7.
11. Nitta M, Kishimoto T, Müller N, Weiser M, Davidson M, Kane JM, et al. Adjunctive use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for schizophrenia: a meta-analytic investigation of randomized controlled trials. *Schizophr Bull*. noviembre de 2013;39(6):1230-41.
12. Sommer IE, de Witte L, Begemann M, Kahn RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in schizophrenia: ready for practice or a good start? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. abril de 2012;73(4):414-9.
13. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, Mellor A, Kirkpatrick B. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry*. 1 de octubre de 2011;70(7):663-71.
14. Najjar S, Pearlman DM. Neuroinflammation and white matter pathology in schizophrenia: systematic review. *Schizophr Res*. enero de 2015;161(1):102-12.
15. Di Nicola M, Cattaneo A, Hepgul N, Di Forti M, Aitchison KJ, Janiri L, et al. Serum and gene expression profile of cytokines in first-episode psychosis. *Brain Behav Immun*. julio de 2013;31:90-5.

16. Mayo D, Corey S, Kelly LH, Yohannes S, Youngquist AL, Stuart BK, et al. The Role of Trauma and Stressful Life Events among Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: A Review. *Front Psychiatry*. 2017;8:55.
17. Bonoldi I, Simeone E, Rocchetti M, Codjoe L, Rossi G, Gambi F, et al. Prevalence of self-reported childhood abuse in psychosis: a meta-analysis of retrospective studies. *Psychiatry Res*. 30 de noviembre de 2013;210(1):8-15.
18. Baumeister D, Akhtar R, Ciufolini S, Pariante CM, Mondelli V. Childhood trauma and adulthood inflammation: a meta-analysis of peripheral C-reactive protein, interleukin-6 and tumour necrosis factor- α . *Mol Psychiatry*. mayo de 2016;21(5):642-9.
19. Pedrotti Moreira F, Wiener CD, Jansen K, Portela LV, Lara DR, Souza LD de M, et al. Childhood trauma and increased peripheral cytokines in young adults with major depressive: Population-based study. *J Neuroimmunol*. 5 de marzo de 2018;
20. Durá IF, Peris MR, Vivó CD, Ruiz JCR. Versión abreviada del WAIS-III para su uso en la evaluación de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. *Psicothema*. 31 de diciembre de 2010;22(Número 2):202-7.
21. Spanish validation of the Brief Assessment in Cognition in Schizophrenia (BACS) in patients with schizophrenia and healthy controls - European Psychiatry [Internet]. Disponible en: [https://www.europsychjournal.com/article/S0924-9338\(09\)00193-X/abstract](https://www.europsychjournal.com/article/S0924-9338(09)00193-X/abstract)
22. PsycNET [Internet]. Disponible en: <http://psycnet.apa.org/buy/2003-02341-015>
23. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire - ScienceDirect [Internet]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0145213402005410>
24. Aas M, Dieset I, Hope S, Hoseth E, Mørch R, Reponen E, et al. Childhood maltreatment severity is associated with elevated C-reactive protein and body mass index in adults with schizophrenia and bipolar diagnoses. *Brain Behav Immun*. octubre de 2017;65:342-9.

ANEXOS

Anexo 1.

Documento comité de ética Hospital Clínico Universitario de Valladolid.



COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA ÁREA DE SALUD VALLADOLID - ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)

Valladolid a 23 de Noviembre de 2017

En la reunión del CEIC/CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID - ESTE del 23 de noviembre de 2017, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de Investigación.

PI 17-860 TFG	CONTRIBUCIÓN INFLAMATORIA A LA SUBTIPIFICACIÓN DE LA ESQUIZOFRENIA	I.P.: VICENTE MOLINA EQUIPO: ISABEL BLANCO PSIQUIATRÍA RECIBIDO: 15-11-2017
------------------	---	--

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIC/CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID - ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la Investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIC/CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7, 47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077

Anexo 2.

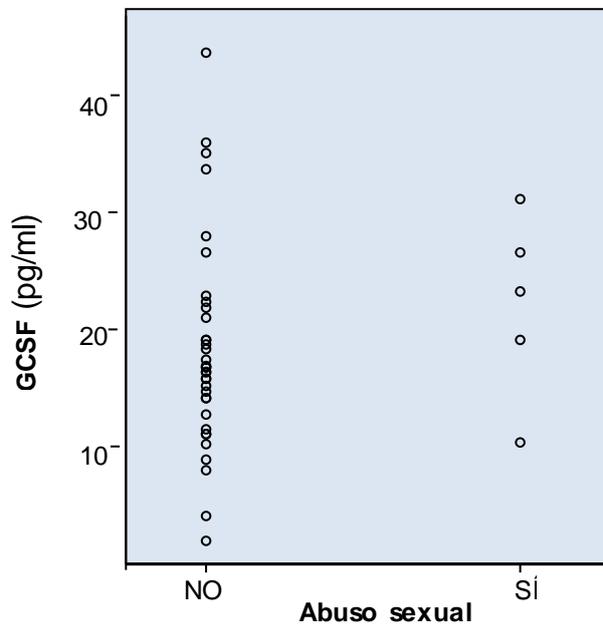
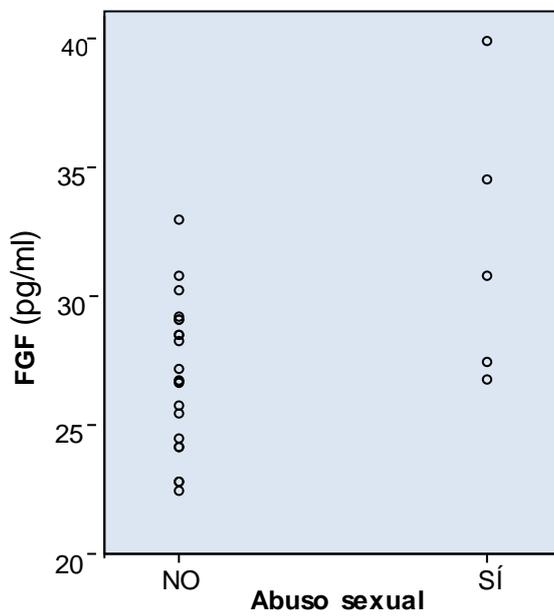
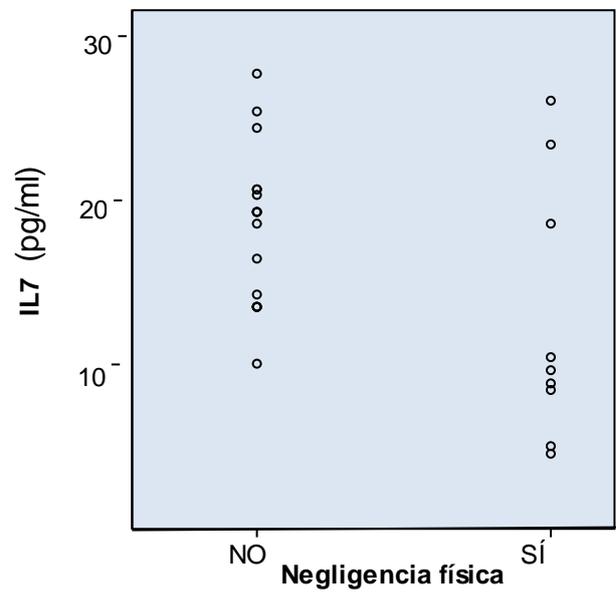
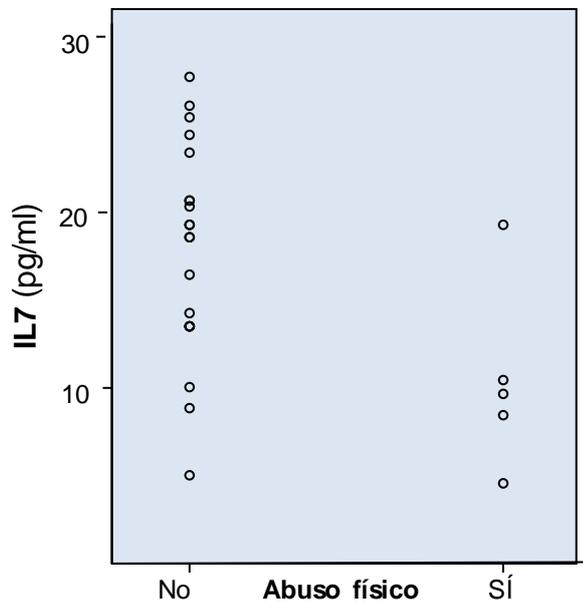
Diferencias en las concentraciones de citocinas según la presencia o ausencia de trauma, en el grupo de pacientes.

1. Tabla

	ME no	ME sí	MF no	MF sí	AS no	AS sí	NE no	NE sí	NF no	NF sí
IL 2 \bar{x} (DT)	19,38 (6,53)	19,25 (4,82)	18,85 (4,88)	21,11 (7,68)	18,80 (4,90)	21,36 (7,52)	20,08 (6,17)	18,78 (5,04)	19,71 (4,99)	18,58 (6,41)
Mann-Whitney	0,53		0,67		0,45		0,94		0,36	
IL 4 \bar{x} (DT)	3,34 (0,49)	3,35 (0,71)	3,39 (0,65)	3,17 (0,52)	3,26 (0,58)	3,69 (7,44)	3,20 (0,56)	3,45 (0,66)	3,38 (0,60)	3,27 (0,70)
Mann-Whitney	0,82		0,49		0,16		0,22		0,96	
IL 5 \bar{x} (DT)	4,85 (1,89)	4,44 (1,70)	4,91 (1,56)	3,30 (2,05)	4,66 (1,80)	4,36 (1,63)	4,77 (2,01)	4,48 (1,58)	4,99 (1,67)	3,87 (1,73)
Mann-Whitney	0,82		0,12		0,85		0,88		0,29	
IL 6 \bar{x} (DT)	6,34 (3,21)	5,58 (1,82)	5,87 (2,47)	5,95 (2,59)	5,85 (2,55)	6,03 (2,22)	6,04 (3,20)	5,78 (1,90)	5,88 (2,66)	5,90 (2,15)
Mann-Whitney	0,94		0,67		0,67		0,64		0,60	
IL 7 \bar{x} (DT)	18,30 (4,75)	15,16 (7,24)	17,77 (6,00)	10,48 (5,42)	16,98 (5,69)	13,77 (9,51)	16,13 (5,63)	16,54 (7,24)	18,26 (4,84)	12,78 (7,90)
Mann-Whitney	0,20		0,02		0,31		0,96		0,04	
IL 8 \bar{x} (DT)	31,34 (16,09)	23,09 (6,27)	26,69 (10,47)	25,21 (17,30)	27,56 (12,59)	21,71 (5,93)	29,29 (16,08)	24,11 (6,43)	27,06 (11,09)	25,20 (13,35)
Mann-Whitney	0,34		0,45		0,49		0,98		0,64	
IL 10 \bar{x} (DT)	1,64(2,05)	2,26 (2,43)	1,76 (1,57)	3,13 (4,26)	1,64 (1,61)	3,63 (3,92)	1,76 (1,89)	2,22 (2,57)	2,30 (2,60)	1,50 (1,47)
Mann-Whitney	0,52		0,90		0,31		0,84		0,56	
IL 12 \bar{x} (DT)	14,71 (7,07)	19,05 (8,43)	17,95 (8,55)	15,02 (5,85)	16,48 (7,11)	21,19 (11,53)	15,32 (7,48)	18,90 (8,42)	17,57 (8,50)	17,03 (7,70)
Mann-Whitney	0,20		0,57		0,45		0,24		1,00	
IL 13 \bar{x} (DT)	11,90 (2,72)	11,05 (3,19)	11,36 (2,32)	11,50 (5,27)	11,20 (2,49)	12,16 (4,79)	10,86 (2,28)	11,81 (3,46)	11,22 (2,00)	11,69 (4,35)
Mann-Whitney	0,37		0,58		0,87		0,61		0,68	
IL 15 \bar{x} (DT)	23,28 (38,55)	22,62 (22,95)	22,01 (29,84)	26,41 (30,68)	22,01 (29,84)	26,40 (30,68)	25,73 (38,12)	21,00 (23,22)	26,79 (32,45)	15,95 (23,14)
Mann-Whitney	0,46		0,77		0,77		0,85		0,39	
Eotaxin \bar{x} (DT)	23,28 (38,55)	22,63 (22,96)	104,56 (45,49)	76,42 (47,89)	106,91 (45,61)	64,57 (32,64)	103,23 (41,91)	97,71 (50,44)	112,23 (38,74)	74,44 (52,17)
Mann-Whitney	0,68		0,26		0,07		0,81		0,12	
FGF \bar{x} (DT)	27,16 (2,67)	28,36 (4,52)	27,06 (2,94)	31,40 (5,71)	26,95 (2,85)	31,89 (5,44)	27,34 (3,09)	28,31 (4,46)	28,29 (4,22)	27,16 (3,31)
Mann-Whitney	0,78		0,10		0,03		0,68		0,53	

ME: Maltrato emocional, MF: Maltrato físico, AS: Abuso sexual, NE: Negligencia emocional, NF: Negligencia física. [Citocinas]: pg/ml.

2. Gráficos de las diferencias significativas.



Anexo 3.

Diferencias en la puntuación global de los test cognitivos entre presencia y ausencia de trauma, en el grupo de pacientes.

1. Tabla

	ME no	ME sí	MF no	MF sí	AS no	AS sí	NE no	NE sí	NF no	NF sí
Memoria verbal	38,60 (9,26)	33,54 (11,66)	37,84 (9,29)	25,75 (13,07)	37,84 (9,29)	25,75 (13,07)	37,09 (9,87)	34,50 (11,81)	36,40 (10,97)	34,50 (10,99)
Mann-Whitney	0,56	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,98	0,98	0,88	0,88
Serie de números	17,70 (5,06)	14,92 (4,07)	16,95 (4,33)	12,25 (4,57)	17,16 (4,27)	11,25 (3,10)	17,91 (5,22)	14,50 (3,48)	17,47 (4,26)	13,63 (4,50)
Mann-Whitney	0,10	0,08	0,08	0,01	0,01	0,01	0,07	0,07	0,09	0,09
Tarea motora fichas	55,60 (14,20)	58,46 (12,31)	58,95 (12,55)	49,00 (13,12)	58,63 (12,28)	50,50 (15,78)	58,55 (10,28)	56,00 (15,33)	58,00 (11,49)	55,75 (16,05)
Mann-Whitney	0,78	0,19	0,19	0,19	0,29	0,29	0,70	0,70	0,83	0,83
Fluidez verbal	17,33 (6,01)	17,10 (7,25)	17,00 (7,07)	18,13 (4,21)	16,98 (7,05)	18,25 (4,29)	15,70 (7,00)	18,57 (6,17)	16,41 (7,27)	18,69 (5,19)
Mann-Whitney	0,83	0,85	0,85	0,85	0,73	0,73	0,35	0,35	0,59	0,59
Codificación símbolos	45,10 (14,92)	43,77 (18,28)	47,47 (14,28)	29,50 (20,68)	47,42 (14,28)	29,75 (21,00)	46,91 (13,07)	42,00 (19,49)	46,60 (15,91)	40,13 (17,96)
Mann-Whitney	0,93	0,14	0,14	0,14	0,19	0,19	0,26	0,26	0,59	0,59
Torre de Londres	16,40 (3,72)	16,31 (6,66)	17,00 (3,11)	13,25 (4,65)	17,00 (3,11)	13,25 (4,65)	16,91 (3,11)	15,83 (4,06)	16,60 (3,38)	15,88 (4,19)
Mann-Whitney	0,78	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,53	0,53	0,98	0,98
% errores	34,87 (13,86)	32,28 (15,39)	29,61 (12,61)	51,44 (7,51)	31,84 (12,99)	40,84 (20,82)	35,80 (15,49)	31,22 (13,78)	29,68 (12,15)	40,39 (16,66)
Mann-Whitney	0,65	0,01	0,01	0,01	0,32	0,32	0,45	0,45	0,12	0,12
% errores perseverativos	17,89 (10,27)	15,35 (9,94)	13,13 (5,68)	31,68 (11,50)	15,23 (8,49)	22,26 (15,11)	18,36 (10,05)	14,65 (9,93)	14,58 (5,76)	20,63 (15,46)
Mann-Whitney	0,46	<0,01	<0,01	<0,01	0,39	0,39	0,22	0,22	0,78	0,78

ME: Maltrato emocional, MF: Maltrato físico, AS: Abuso sexual, NE: Negligencia emocional, NF: Negligencia física.

2. Gráficos de las relaciones estadísticamente significativas.

