

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL “DR. JUAN N. NAVARRO”**



**TESIS:**

El perfil inmunológico en pacientes adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia, en relación con los déficits cognitivos de la enfermedad

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA  
EN PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA PRESENTA:**

Silvia Bibiana Enriquez Domínguez

**TUTORA:**

Dra. Rosa Elena Ulloa Flores

---

**CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO DE 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## HOJA DE DATOS

**Nombre del alumno autor del trabajo de Tesis:**

Silvia Bibiana Enriquez Domínguez

Correo electrónico: [bibianaenriquez01@gmail.com](mailto:bibianaenriquez01@gmail.com)

**Nombre del Tutor (a):**

Dra. Rosa Elena Ulloa Flores

[eulloa@hotmail.com](mailto:eulloa@hotmail.com)

Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”

## RESUMEN

Se ha estudiado durante años, la relación de las respuesta inflamatoria y la presentación de síntomas psiquiátricos, tanto en depresión, trastorno bipolar y esquizofrenia. En relación a esto, se ha comenzado a reportar diferencia significativa en los niveles de los marcadores de inflamación en comparación al resto de la población, dándole un nuevo enfoque a los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad. Dichas alteraciones inflamatorias, se ha asociado a los déficits cognitivos de la enfermedad. El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre el perfil inmunológico y las diferentes alteraciones cognitivas en los pacientes con esquizofrenia. Material y métodos: Se realizó un estudio observacional transversal descriptivo; se incluyeron pacientes adolescentes de 12-17 años de edad de ambos sexos con diagnóstico de esquizofrenia recibidos en urgencias, consulta externa u hospitalización del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”, sin procesos infecciosos o inflamatorios. Se tomaron muestras sanguíneas basales para medir los marcadores de inflamación además de la realización de la batería MCCB y el PANSS y a las 6 semanas; se utilizó el índice de Correlación de Pearson para analizar la influencia de los marcadores de inflamación en los resultados de los dominios cognitivos. Resultados: encontró correlación positiva entre los siguientes datos: velocidad de procesamiento y monocitos totales, atención vigilancia con porcentaje de Neutrófilos, memoria de trabajo y monocitos y leucocitos totales, en aprendizaje visual con linfocitos totales, y en el compuesto de cognición con porcentajes y totales de neutrófilos y linfocitos; aprendizaje verbal y cognición social no se encontró correlación. Conclusiones: si se encontró asociación entre la alteración de la proporción de las células del sistema inmune con peor rendimiento cognitivo.

**Términos MeSH:** esquizofrenia, inflamación, cognición.

## ÍNDICE GENERAL

• Hoja de datos.....	1
• Resumen .....	2
• Índice .....	3
• Introducción .....	5
• Marco teórico .....	6
• Planteamiento del problema .....	9
• Justificación.....	9
• Hipótesis... ..	9
• Objetivos ... ..	9
• Material y métodos.....	10
• Variables.....	10
• Procedimiento.....	12
• Cronograma de actividades.....	15
• Instrumentos de medición.....	15
• Análisis estadísticos... ..	17
• Consideraciones éticas... ..	17
• Resultados... ..	17
• Discusión .....	21
• Conclusiones .....	22
• Limitaciones y recomendaciones... ..	23
• Referencias.....	24
• Anexos.....	27

### Índice de tablas y figuras:

• Tabla 1: Variables.....	12
• Tabla 2: Valores de marcadores de inflamación... ..	18
• Tabla 3: Puntajes obtenidos en los dominios cognitivos del MCCB .....	19
• Tabla 4: Correlación entre los marcadores de inflamación y el rendimiento en los dominios cognitivos del MCCB .....	20

## Índice de figuras

- Figura 1 Comunicación entre SNC y sistema inmunológico y función cognitiva de linfocitos T..... 8
- Figura 2: diagrama de flujo del procedimiento ..... 13
- Figura 3: Cronograma de actividades .....14

## INTRODUCCIÓN

Se ha estudiado durante años, la relación de las respuesta inflamatoria y la presentación de síntomas psiquiátricos, tanto en depresión, trastorno bipolar y esquizofrenia, observándose ya una diferencia significativa en los niveles de los marcadores de inflamación en comparación al resto de la población, lo que ha orientado durante los últimos años, el enfoque de la fisiopatología de las enfermedades mentales ,a no solo alteraciones estructurales y /o funcionales de las estructuras del sistema nervioso central, o como secuela de sustancias adictivas o de un traumatismo craneoencefálico, si no también, a un enfoque inmunológico, visto como un proceso dinámico, con una interacción activa, tanto directa e indirectamente, lo cual, dependiendo las estructuras implicadas o el factor que haya desencadenado la respuesta inflamatoria, se han visto síntomas psiquiátricos de manera secundaria, como síntomas depresivos, cambios conductuales y en el caso del interés de este estudio, psicosis.

Lo cual, puede modificar y dar un giro a la perspectiva tanto de fisiopatogenia y de tratamiento farmacológico, así también, se pudiera considerar como marcadores medibles en pruebas sanguíneas como apoyo diagnóstico, siendo esto último, una de las principales dificultades en la psiquiatría, la poca disponibilidad de marcadores biológicos medibles como apoyo diagnóstico a diferencia de otras especialidades, por lo que, uno de los intereses en este estudio, es, investigar el perfil inmunológico en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, en relación a la gravedad de los síntomas cognitivos.

## MARCO TEÓRICO

La prevalencia estimada de esquizofrenia en adolescentes de 13 años es de 0.9/10,000 y para jóvenes de 18 años de 17.6/10,000<sup>1</sup>. Esta enfermedad es considerada como un trastorno del neurodesarrollo, en donde las manifestaciones comienzan a edad temprana y culminan en los síntomas de psicosis como tal durante la adolescencia o adultez, se ha observado que las alteraciones en el funcionamiento social y cognitivo (memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, la atención visual y velocidad de procesamiento)<sup>2</sup> preceden a la aparición de los síntomas positivos<sup>3</sup>.

Aunque la enfermedad es multicausal, existe evidencia de la participación de los procesos inflamatorios en su patogenia. En términos generales, evidencia del incremento en el riesgo de desarrollar la enfermedad en niños con antecedentes de neuroinfecciones<sup>4</sup> y en sujetos cuyas madres tuvieron infecciones virales (influenza principalmente) durante el embarazo<sup>5, 6</sup>, el hallazgo de marcadores de inflamación elevados en pacientes y el reporte de que los medicamentos antipsicóticos tienen una acción reguladora de citocinas anti inflamatorias como la IL 4, IL-10 y la IL 17, han contribuido a esta hipótesis<sup>7</sup>.

La inflamación es un mecanismo adaptativo del organismo ante diversos cambios como infecciones o lesión tisular con el fin de eliminar el agente agresor y limitar el daño. Este proceso se explica de la siguiente manera: al detectarse una lesión o un agente infeccioso, la primera célula en llegar al sitio es el neutrófilo, que se encarga de la activación de macrófagos, y éstos a su vez, secretan citocinas proinflamatorias: IL-1; IL-6 y TNF alfa, las cuales favorecen la expresión de moléculas de adhesión ( ICAM 1 y VCAM 1), éstas últimas son reconocidas por los monocitos, neutrófilos y linfocitos circulantes, adhiriéndose a ellas en las paredes de vasos sanguíneos y luego pasando a los espacios tisulares<sup>8</sup>.

En pacientes con esquizofrenia se ha encontrado que el aumento de neutrófilos en pacientes con el 1er episodio psicótico está asociado a mayor pérdida de sustancia gris



y mayor severidad de la enfermedad<sup>9</sup>; también se ha reportado incremento en la población de monocitos y la producción de interleucinas comparación a los controles<sup>10</sup>.

En cuanto a los linfocitos T, estos salen del timo y pasan a la circulación sanguínea como células en fase de reposo G 0 del ciclo celular. Cada linfocito reconoce un complejo de antígeno y complejo mayor de histocompatibilidad, que lo activa. Dicha activación desencadena su división y diferenciación en células T de memoria o T efectoras como las CD4+ y las CD8+<sup>8, 11, 2</sup>.

En relación a la población de linfocitos y esquizofrenia, se han encontrado alteración en sus poblaciones, describiendo aumento del total de linfocitos, CD3, CD4 y el radio CD4/CD8 en pacientes con psicosis aguda, y disminución del porcentaje de CD 3 disminuido en pacientes con su primer episodio psicótico<sup>13</sup>.

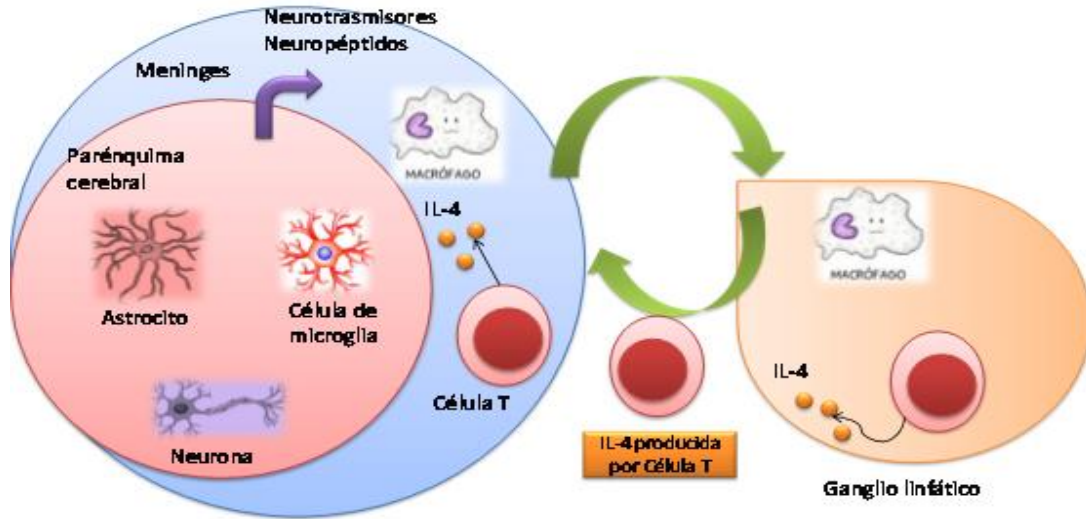
Otro hallazgo importante es el incremento en la proporción neutrófilo / linfocito, el cual se utiliza como marcador inflamatorio<sup>14</sup>.

El efecto de la inflamación sobre la cognición se ha establecido a partir de la investigación en modelos animales, en los que se ha encontrado que la depleción de células T se asociaba a déficits en pruebas de aprendizaje, memoria<sup>15</sup> y alteraciones en el comportamiento social<sup>16</sup>.

Investigaciones recientes han destacado el papel protector de las células T en el SNC, ya que limitan la inflamación, infecciones y neurodegeneración a través de la liberación de citocinas<sup>17</sup> y participan en el proceso de neurogénesis, a través de la producción de neurotrofinas y la modulación de liberación de glutamato por la microglia<sup>18</sup>; como se muestra en la figura 1.

**Figura 1.** Comunicación entre SNC, sistema inmunológico y función cognitiva de linfocitos T.

## Función cognitiva células T



Nota: Interacción entre sistema inmunológico, sistema nervioso central y citosinas en la función procognitiva<sup>18</sup>.

La investigación clínica ha mostrado una correlación entre el deterioro cognitivo y la cantidad de linfocitos T en pacientes que reciben quimioterapia o en pacientes con demencia asociada a infección por VIH<sup>19</sup>. En adultos sanos se ha encontrado una relación negativa entre la cantidad de linfocitos CD4 y el desempeño en pruebas de memoria reciente y remota<sup>20</sup>.

Los estudios en pacientes esquizofrénicos también han relacionado la elevación de los marcadores de inflamación con el bajo rendimiento en pruebas cognitivas, mencionando mayores niveles de IL-6 y PCR<sup>21</sup>, aumento de las prostaglandinas y células mononucleares en plasma<sup>22</sup> e incremento en los valores de proteína C reactiva en pacientes con peor rendimiento cognitivo<sup>2</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se ha visto a lo largo de décadas, que los déficits cognitivos (tales como procesamiento de la información visual, memoria auditiva y visual, memoria de trabajo, atención y resolución y razonamiento de problemas) en los pacientes adolescentes con esquizofrenia se presentan tanto en el periodo premórbido como a lo largo de la enfermedad. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha estudiado las diferencias en los marcadores de inflamación de acuerdo a su impacto sobre el funcionamiento cognitivo de estos pacientes. Por lo tanto, la pregunta de investigación es: ¿Existe una relación en el perfil inmunológico y los déficits cognitivos de esquizofrenia en los pacientes adolescentes con la enfermedad?

## **JUSTIFICACIÓN**

A través de este estudio, se podrá aumentar el conocimiento acerca de la relación inmunológica en los pacientes adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia, así como si existen diferencias en dicho perfil inmunológico de acuerdo a los déficits cognitivos que presenten<sup>12, 21-27</sup>.

## **HIPÓTESIS**

Existe un peor rendimiento en pruebas cognitivas en los pacientes adolescentes con esquizofrenia con mayores niveles de marcadores inflamatorios.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL.**

Determinar la relación entre el perfil inmunológico y las diferentes alteraciones cognitivas en los pacientes adolescentes con esquizofrenia.

## **ESPECÍFICOS.**

1. Examinar la proporción de células de la respuesta inmune en pacientes con síntomas agudos.
2. Determinar la proporción de linfocitos T efectores y reguladores en pacientes con síntomas agudos.
3. Examinar la correlación entre la cantidad de células de la respuesta inmune y los linfocitos T con el desempeño en las pruebas de funcionamiento cognitivo

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**TIPO DE DISEÑO:** Se realizó un estudio descriptivo y transversal.

**MUESTRA:** Se incluyeron pacientes adolescentes de 12-17 años de edad, provenientes de los servicios de hospitalización del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro.

**VARIABLES:** Déficit en: funciones cognitivas (Velocidad de procesamiento, Atención/vigilancia, Memoria de trabajo, Aprendizaje verbal, Aprendizaje visual, Razonamiento y resolución de problemas y Cognición social) y los niveles de marcadores de inflamación (Linfocitos CD3 totales, Porcentaje CD4 y CD25, Intensidad de señal, Leucocitos, Porcentaje de Neutrófilos, Porcentaje de Linfocitos, Porcentaje de Monocitos, Porcentaje de Eosinófilos, Porcentaje de Basófilos, Neutrófilos totales, Linfocitos totales, Monocitos totales y Eosinófilos totales).

En general, las funciones cognitivas, se pueden definir como habilidades superiores en las cuales está implicada la generación, regulación, ejecución y reajuste de conductas que están dirigidas a un objetivo. Las incluidas en el MCCB, su punto de corte es de 50, las cuales son las siguientes:

1. Velocidad del procesamiento de la información, la cual es la velocidad en la que se codifica símbolos, la cual se mide a través de prueba del Trazo (Trail Making Test)

prueba de Codificación de símbolos y velocidad de categorización (symbol- Coding and Category Fluency).

2. Atención/ vigilancia, la cual es la capacidad de mantener la atención a un objetivo, se mide a través de: CPT-IP (continuos Performance Test- Identical Pars).
3. Memoria de trabajo, es la que permite el almacenamiento temporal de información y su procesamiento, se mide con las pruebas SSLNS (Spatial Span and Letter-number Span)
4. Aprendizaje verbal, es el que permite retener palabras tras ser mostradas, se mide con la prueba HVLTR (Hopkins Verbal Learning Test- Revised).
5. Aprendizaje visual, es parte de la memoria visoespacial, en la que permite reproducir figuras geométricas mostradas previamente, se mide con la prueba BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test Revised).
6. Razonamiento y resolución de problemas, es la que permite el analizar y resolver problemas, esta se valora con la realización de laberintos con dificultad que va aumentado (Mazed Test).
7. Cognición social, es la parte de la cognición que permite el manejo de las emociones, se mide con el MSCEIT (Mayer –Salovey- Caruso Emotional Intelligence Test).

Los marcadores de inflamación son aquellos encontrados en procesos inflamatorios de cualquier origen (infecciosos, traumático por ejemplo), los incluidos en este estudio fueron: Linfocitos CD3 totales, Porcentaje CD4 y CD25, Intensidad de señal, Leucocitos, Porcentaje de Neutrófilos, Porcentaje de Linfocitos, Porcentaje de Monocitos, Porcentaje de Eosinófilos, Porcentaje de Basófilos, Neutrófilos totales, Linfocitos totales, Monocitos totales y Eosinófilos totales, los cuales fueron medidos a través de la muestra sanguínea y se procesó como biometría hemática con diferenciales celulares a través de citometría de flujo.

**Tabla 1.** Variables de estudio según tipo.

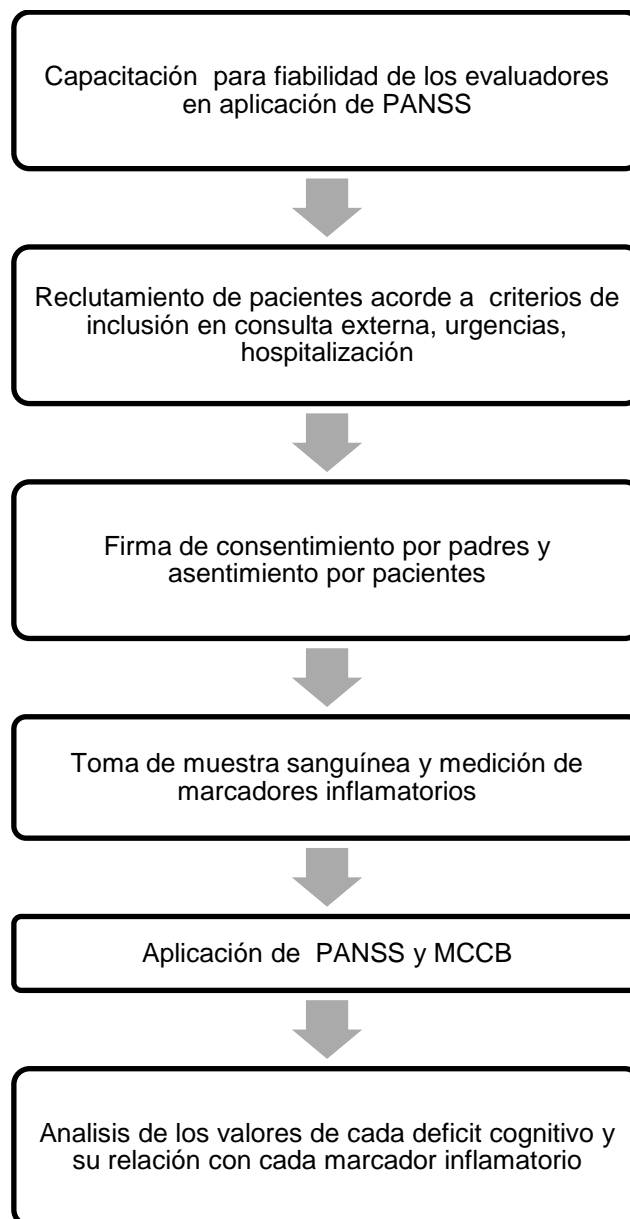
Independientes(Parámetros normales)	Dependientes
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. CD 3 Totales basal</li> <li>2. Porcentaje CD4 y CD25</li> <li>3. Intensidad media de fluorescencia de linfocitos CD3</li> <li>4. Leucocitos (4-11)</li> <li>5. Porcentaje de Neutrófilos (50-80)</li> <li>6. Porcentaje de linfocitos (25/50)</li> <li>7. Porcentaje de monocitos (2-10)</li> <li>8. Porcentaje de Eosinófilos (0-5)</li> <li>9. Porcentaje de Basófilos (0-2)</li> <li>10. Neutrófilos totales (2-8)</li> <li>11. Linfocitos totales (1-5)</li> <li>12. Monocitos totales (0.1-1)</li> <li>13. Eosinófilos totales (0-0.4)</li> <li>14. Basófilos totales (0-0.2)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Velocidad de procesamiento (VP)</li> <li>2. Procesamiento verbal (PV)</li> <li>3. Atención/vigilancia (A/V)</li> <li>4. Memoria de trabajo (MT)</li> <li>5. Aprendizaje verbal (AV)</li> <li>6. Aprendizaje visual (A Vis)</li> <li>7. Razonamiento y resolución de problemas (RRP)</li> <li>8. Cognición social CS)</li> </ol>

**PROCEDIMIENTO:** El presente estudio es derivado del macroproyecto “Efecto de los tratamientos antiinflamatorios en los síntomas, la cognición y el funcionamiento de adolescentes con esquizofrenia”, cuya investigadora principal es la Dra. Rosa Elena Ulloa Flores. El proyecto fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” y registrado ante la División de Investigación del mismo Hospital, con el número: II3/02/0618 (Anexo 1). El estudio actual se denomina “El perfil inmunológico en pacientes adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia, en relación a los déficits cognitivos de la enfermedad”, y tiene número de registro ante la División de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”: II1-02-0618/Ta (Anexo 2).

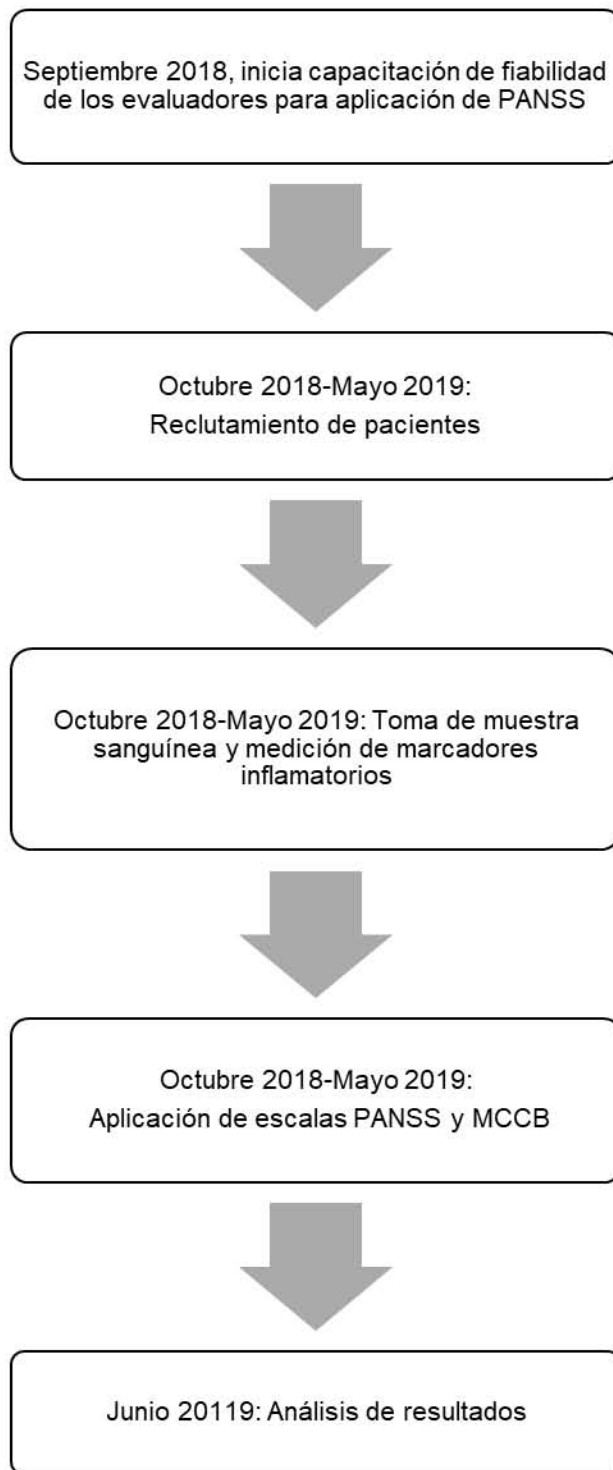
Se inició el reclutamiento de los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión en el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”, en los servicios de urgencias y hospitalización de mujeres y varones, a los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, se les realizaba un examen físico completo para descartar datos de proceso inflamatorio, a los que no presentaba manifestaciones inflamatorias, se les

invitaba al estudio, posteriormente se les solicitaba firma de asentimiento informado al paciente (Anexo 3) y de consentimiento informado a sus tutores anexos (Anexo 4), se confirmó el diagnóstico con la entrevista diagnóstica MINI KID, se obtenía la muestra sanguínea, se determinó la gravedad de los síntomas con la escala PANSS y se aplicó la batería para evaluación de procesos cognitivos MCCB. También se obtuvo una muestra sanguínea para determinación de marcadores de inflamación (Figura 2).

**Figura 2.** Diagrama de flujo del procedimiento.



**Figura 3.** Cronograma de actividades.





## **INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN:**

### **MINI KID (Mini-International Neuropsychiatric Interview Children and adolescents)**

Es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración la cual explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM –IV y CIE 10 (23 en total). Los estudios que se le han realizado sobre su validez y confiabilidad han demostrado que son aceptablemente altas. Puede ser usada por los clínicos con un promedio de tiempo de aplicación de 15 minutos. Cuenta con una sensibilidad de 0.61-1, especificidad de 0.81-1<sup>28</sup>. No cuenta con puntos de corte (Anexo 6).

**MCCB (MATRICS Consensus Cognitive Battery).** Batería formada en el año de 2002, en la universidad de California Los Ángeles, a partir de la iniciativa Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS), consiste en 10 pruebas de 7 dominios afectados en esquizofrenia. Los dominios y las pruebas que los evalúan se enlistan a continuación:

- 1. Velocidad del procesamiento de la información,** prueba del Trazo (Trail Making Test) prueba de Codificación de símbolos y velocidad de categorización (symbol-Coding and Category Fluency).
- 2. Atención/ vigilancia,** CPT-IP (continuous Performance Test- Identical Pars)
- 3. Memoria de trabajo,** SSLNS (Spatial Span and Letter-number Span)
- 4. Aprendizaje verbal,** HVLN-R (Hopkins Verbal Learning Test- Revised)
- 5. Aprendizaje visual,** BVMT-R (Brief Visuospatial Memory Test Revised)
- 6. Razonamiento y resolución de problemas,** (Mazed Test)
- 7. Cognición social,** MSCEIT (Mayer –Salovey- Caruso Emotional Intelligence Test).

La batería ha sido estandarizada en adolescentes sanos<sup>29</sup> y con el diagnóstico de esquizofrenia, es actualmente el instrumento más usado para la evaluación cognitiva en pacientes con esquizofrenia. Esta batería de pruebas psicológicas, se ha utilizado para comparar el rendimiento cognitivo en pacientes adolescentes con esquizofrenia y en adolescentes sanos (12-17 años de edad). A su vez, este se ha utilizado ya en población latinoamericana y mexicana, por ejemplo, un estudio en el que se incluyeron

87 pacientes (69% masculinos, edad promedio 14.9) realizándose mediciones basales, a los 3 y 6 meses de seguimiento, y en comparación con los sujetos sanos, en los adolescentes con esquizofrenia, se encontraron alteraciones en los 7 dominios desde las mediciones basales, los más afectados fueron procesamiento verbal y cognición social, los cuales mostraron mejoría con el tratamiento antipsicótico. Los estudios de estandarización en población sin esquizofrenia señalan una puntuación T de 50 corresponde a un funcionamiento sin alteraciones<sup>30-31</sup>. Este fue aplicado por psicólogos entrenados para su aplicación. El punto de corte en los dominios es de 50 (Anexo 7).

**Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).** Entrevista semiestructurada heteroaplicada, consta de 30 ítems, con tiempo de administración aproximado de 30-60 minutos. Consiste en tres categorías: 1) escala positiva: delirios, desorganización perceptual, alucinaciones, excitación, grandiosidad, suspicacia y hostilidad; 2) Escala negativa: embotamiento del afecto, retraimiento emocional, contacto pobre, retraimiento social, pensamiento abstracto, fluidez de conversación y pensamiento estereotipado; y 3) psicopatología general: preocupación somática, ansiedad, sentimientos de culpa, tensión motora, manierismos/posturas, depresión, enlentecimiento motor, falta de colaboración, pensamientos inusuales, desorientación, atención deficiente, ausencia de insight, trastornos de la volición, control deficiente de los impulsos, ensimismamiento y evitación social activa. Los cuales se miden del 1 al 7 de acuerdo a la severidad de cada síntoma, las cuales varían entre 7-49 para la escala positiva y negativa, entre 6 y 112 para la psicopatología general. La puntuación en la escala compuesta se obtiene restando la puntuación de la escala negativa y la escala positiva, la cual resulta con valencia positiva o negativa, entre -42 y +42. No tiene puntos de corte, pero entre mayor sea la puntuación, mayor la severidad. Se ha utilizado en adolescentes<sup>32</sup>. Se incluye en (Anexo 8).

**Marcadores inflamatorios.** Se tomaron muestras sanguíneas y se realizó la biometría hemática con diferencial de células, y se midió: Linfocitos CD3 totales, Porcentaje de CD4 y CD25, Intensidad de señal, Leucocitos, Porcentaje de Neutrófilos, Porcentaje de Linfocitos, Porcentaje de Monocitos, Porcentaje de Eosinófilos, Porcentaje de

Basófilos, Neutrófilos totales, Linfocitos totales, Monocitos totales, Eosinófilos totales y Basófilos totales.

**ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se realizó estadística descriptiva y se utilizó la Prueba de correlación de Pearson, para obtener medir el grado de relación entre las variables cuantitativas. La significancia se estableció con un valor de  $p \leq 0.05$ . Las pruebas se hicieron a través del software SPSS.

**CONSIDERACIONES ÉTICAS:** La consideración de riesgo de acuerdo a la Ley General de Salud Artículo 17, se considera Investigación de Riesgo Mínimo, ya que se obtuvieron los datos a través de la aplicación de escalas como el PANSS, además de extracción de sangre por punción venosa.

Se tuvo la aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”, para el macroproyecto (Anexo 7) y para el estudio actual (Anexo 8). La autora del estudio actual realizó el curso en línea “Protecting human Research Participants” de los National Institutes of Health (NIH) con número de certificado 2857196 (Anexo 9).

## RESULTADOS

### **Características sociodemográficas de la muestra.**

De los 6 sujetos, 2 eran del género femenino (33.3%) y 4 del género masculino (66.7%), la edad promedio fue de 15.1 ( $\pm 1.94$ ) años. Cinco pacientes se encontraban en su primer episodio psicótico (83.3%), 3 contaban con el antecedente de alergias (50%). En cuanto a las comorbilidades psiquiátricas, 1 contaba con fobia específica (16.7%), 1 con Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (16.7%) y 1 con Trastorno de ansiedad generalizada. La calificación promedio del PANSS fue de 129 ( $\pm 12.2$ ) puntos.

El valor mínimo de CD3 fue de 51.6 y máximo de 74.4 con una media de 64.3 y DE 8.8, del porcentaje de CD4 y CD25 el valor mínimo fue de 12.6, el máximo de 76.6 con una media de 39.8 y DE 27; la intensidad de señal de CD3 el valor mínimo fue de 271, el máximo de 1478 con una media de 700.3 y DE 458.9, en los leucocitos el valor mínimo fue de 5.65, el máximo de 11.37 con una media de 6.9 y DE 2.2, el porcentaje de neutrófilos mínimo fue de 32.7 el máximo de 72.8 con una media de 51 y DE 13.8, el porcentaje de linfocitos tuvo un valor mínimo de 19.1 con un máximo de 55.3 con una media de 38.9 y DE 12.2; el porcentaje de monocitos su valor mínimo fue de 4, el máximo de 9.1 con una media de 5.8 y DE 1.7; el porcentaje de eosinófilos tuvo un valor mínimo de 0.8, un máximo de 5.1 con una media de 3.2 y DE 1.9; y el porcentaje de basófilos tuvo un valor mínimo de 0.6 con un máximo de 1.3 con una media de 0.9 con DE 0.2; los neutrófilos totales tuvieron un valor mínimo de 1.98, un máximo de 8.28 con una media de 3.6 y DE 2.2; los linfocitos totales tuvieron un valor mínimo de 1.97, un máximo de 3.35 con una media de 2.5 y DE 0.5; los monocitos totales tuvieron un valor mínimo de 0.23, un máximo de 0.70 con una media de 0.4 con DE 0.1; los Eosinófilos totales tuvieron un valor mínimo de 0.06, con un máximo de 0.29 con una media de 0.1 sin DE; y los basófilos totales tuvieron un valor mínimo de 0.03, un máximo de 0.13 con una media de 0. Todos dentro de parámetros normales (Tabla 2).

**Tabla 2.** Valores de marcadores de inflamación.

<b>Marcadores de inflamación</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
CD 3 totales	51.6	74.5	64.3	8.8
Porcentaje CD 4 y CD 25	12.6	76.6	39.8	27.0
Intensidad de señal de CD3	271	1478	700.3	485.9
Leucocitos	5.65	11.37	6.9	2.2
Porcentaje de Neutrófilos	32.7	72.8	51.0	13.8
Porcentaje de linfocitos	19.1	55.3	38.9	12.2
Porcentaje de monocitos	4	9.1	5.8	1.7
Porcentaje de eosinófilos	0.8	5.1	3.2	1.9
Porcentaje de basófilos	0.6	1.3	0.9	0.2
Neutrófilos totales	1.98	8.28	3.6	2.2
Linfocitos totales	1.97	3.35	2.5	0.5
Monocitos totales	0.23	0.70	0.4	0.1
Eosinófilos totales	0.06	0.29	0.1	0
Basófilos totales	0.03	0.13	0	0

**Nota:** En esta tabla se muestran los valores máximos y mínimos de los marcadores inflamatorios medidos, todos se encontraban dentro de parámetros normales.

### Evaluación cognitiva.

La puntuación T obtenida en los dominios de la batería MCCB, como se muestra en la tabla 3, en cuanto a los dominios cognitivos medidos, la velocidad de procesamiento tuvo un valor mínimo de -18, un máximo de 21, con una media de 2.5 y DE 15.7; Atención /vigilancia su valor mínimo fue de 4 su valor máximo fue de 18 con una media de 9.5 con DE 5.31; memoria de trabajo su valor mínimo fue de 2 con un valor máximo de 31 con una media de 20.3 y DE 11.89; Aprendizaje Verbal tuvo un valor mínimo de 20 con un máximo de 36 con una media de 26.8 y DE 5.26; Aprendizaje visual tuvo un valor mínimo de 18 un máximo de 38 con una media de 30.1 con DE 7.98; Razonamiento y resolución de problemas tuvo un valor mínimo de 28 un máximo de 37 con una media de 31.8 con DE 3.06; en cuanto a cognición social tuvo un puntaje mínimo de 21 un máximo de 36 con una media de 27.5 con DE 6.24 y la puntuación combinada general (compuesto) con un valor mínimo de 1 un máximo de 16 con una media de 9.5 y DE 6.85.

**Tabla 3.** Puntajes obtenidos en los dominios cognitivos del MCCB.

<b>Dominio</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media (DE)</b>
Velocidad de procesamiento (VP)	-18	21	2.5(15.7)
Atención/Vigilancia (A/V)	4	18	9.5 (5.31)
Memoria de trabajo (MT)	2	31	20.3 (11.89)
Aprendizaje Verbal (AV)	20	36	26.8 (5.26)
Aprendizaje visual (A Vis)	18	38	30.1 (7.98)
Razonamiento y resolución de problemas (RRP)	28	37	31.8 (3.06)
Cognición social	21	36	27.5 (6.24)
Compuesto	1	16	9.5 (6.85)

**Nota:** El punto de corte en la población sana es de 50, se observa una disminución en todos los dominios en los pacientes.

### Correlación entre los dominios cognitivos y los marcadores de inflamación.

La tabla 4 muestra las correlaciones significativas encontradas. La puntuación combinada general mostró correlación con mayor número de marcadores de inflamación. Los dominios Aprendizaje Verbal, Razonamiento y Resolución de Problemas y Cognición social no mostraron correlaciones significativas con los marcadores de inflamación. Son relevantes las correlaciones que se encontraron, como

lo muestra la tabla 4; se encontró correlación positiva entre velocidad de procesamiento con monocitos totales (R 0.092, P=0.009); correlación positiva entre atención /vigilancia y porcentaje de CD4 y CD25 (R=0.81, P=0.049); Memoria de trabajo presentó correlación positiva con leucocitos (R=0.082, P=0.04), con monocitos totales (R=0.91, P=0.01) y basófilos totales (R=0.83, P=0.03); Aprendizaje visual tuvo una correlación positiva con linfocitos totales (R=0.80, P=0.054); y la puntuación combinada general fue la de mayor interés, con correlación positiva con porcentaje y total de neutrófilos (R=0.98, P=0.011) (R=0.99, P=0.001) respectivamente y correlación negativa con porcentaje y totales de linfocitos (R=-0.99, P=0.004) (R=-0.98, P=0.014) respectivamente.

**Tabla 4.** Correlación entre marcadores de inflamación y rendimiento en dominios cognitivos del MCCB.

<b>Variables</b>	<b>VP</b>	<b>A/V</b>	<b>MT</b>	<b>A Vis</b>	<b>Comp</b>
% CD4 y CD25		R=-0.81 P=0.049			
Leucocitos			R=0.82 P=0.04		
% Neutrófilos					<b>*R=0.98</b> <b>P=0.011</b>
% Linfocitos					<b>*R=-0.99</b> <b>P=0.004</b>
Neutrófilos totales					<b>*R=0.99</b> <b>P=0.001</b>
Linfocitos totales				R=-0.80 P=0.054	<b>*R=-0.98</b> <b>P=0.014</b>
Monocitos totales	R=-0.92 P=0.009		R=0.91 P=0.01		
Eosinófilos totales					
Basófilos totales			R=0.83 P=0.03		

**Nota:** abreviaturas; VP (velocidad de procesamiento), A/V (atención/vigilancia), MT (Memoria de trabajo), A vis (aprendizaje visual) y Comp (Puntuación combinada general).\*Se encontró correlación positiva de puntuación combinada general con neutrófilos y negativa con linfocitos.

## DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio era examinar el perfil inmunológico y las diferentes alteraciones cognitivas en los pacientes adolescentes con esquizofrenia<sup>33</sup>, además de examinar la proporción de células de la respuesta inmune en pacientes con síntomas agudos, determinar la proporción de linfocitos T efectores y reguladores y examinar la correlación entre la cantidad de células inmunitarias y los linfocitos T con el desempeño en las pruebas de funcionamiento cognitivo<sup>34</sup>.

Los marcadores inflamatorios medidos se encontraron dentro de límites normales. Los resultados principales fueron correlación positiva entre velocidad de procesamiento con monocitos totales; Atención / vigilancia con porcentaje de CD4 y CD25, memoria de trabajo con leucocitos, monocitos totales y basófilos totales; aprendizaje visual con linfocitos totales y la puntuación combinada general presentó correlación positiva con porcentaje de neutrófilos y neutrófilos totales y correlación negativa con porcentaje de linfocitos y linfocitos totales. Las características socio demográficas de la muestra fueron similares a la de otros estudios en pacientes adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia (en donde la edad promedio fue de 15.1 (+/- 1.94)<sup>30</sup>, quienes se encontraban cursando su primer episodio psicótico sin otros procesos inflamatorios. La calificación promedio de la escala PANSS refleja la presencia de síntomas graves.

En consonancia con las calificaciones obtenidas en la evaluación cognitiva muestran un pobre desempeño en las pruebas del MCCB. La evaluación de las correlaciones mostró resultados similares a los de estudios previos, que señalan un peor desempeño cognitivo en sujetos con elevación de marcadores<sup>15, 20, 33</sup>.

Es particularmente interesante la correlación encontrada entre la puntuación combinada general y los neutrófilos y linfocitos, en donde se encontró una correlación positiva con el porcentaje y total de neutrófilos y negativa con el porcentaje y total de linfocitos. El estudio de Núñez C. y colaboradores en 2018<sup>9</sup>, encontró correlación entre

la disminución de la sustancia gris y los neutrófilos, observando que la disminución de sustancia gris era predominantemente generalizada ( $B=-0.117$ ,  $P<0.001$ ).

Por otro lado, se había mencionado la relación neutrófilos/ linfocitos como marcador de inflamación<sup>14</sup>, lo cual puede hablar de un proceso inflamatorio que afecta el desempeño cognitivo.

Los resultados preliminares de este estudio fue una correlación positiva con neutrófilos y negativa con linfocitos en la puntuación combinada general, lo cual, ya se ha descrito en la literatura, en donde está alteración en la relación de las poblaciones de las células del sistema inmune, se asocia a un peor rendimiento cognitivo, y lo que pudiera ser en un futuro un indicador tanto de severidad de la enfermedad y funcionamiento social, o incluso, un factor pronóstico en pacientes con esquizofrenia<sup>14, 35, 36</sup>.

Como se esperaba, en los resultados preliminares, se muestra una asociación entre la cognición y algunos marcadores de la inflamación en adolescentes con esquizofrenia, corroborando que, la esquizofrenia es mucho más allá de síntomas negativos y positivos.

## **CONCLUSIONES**

1. La proporción en la población de células del sistema inmune en pacientes con síntomas psicóticos agudos se hallaron alteradas.
2. La alteración en la proporción celular se encontró relacionada con peor severidad de los síntomas.
3. La alteración en la proporción celular en los pacientes se encontró asociada con el peor rendimiento cognitivo.



## **LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES**

El estudio presenta como principal limitación el tamaño de la muestra ya que por tratarse de correlaciones de diversas variables es deseable una mayor cantidad de pacientes. El estudio cuenta con varias fortalezas, dentro de estas es contar con pacientes adolescentes con la enfermedad y con variables controladas que eviten confusión como la ingesta de fármacos previo a la valoración. Estudios futuros se considera conveniente la participación de mayores pacientes y abarcar otros componentes del sistema inmune como las citocinas.

## REFERENCIAS

1. Sánchez P. Trastornos Psiquiátricos en la adolescencia. *Revista Adollescere*. 2015; 3(2): 80-91.
2. Bulsaka et al. 2016: Chronic Peripheral Inflammation is Associated With Cognitive Impairment in Schizophrenia: Results from the Multicentric FACE-SZ Dataset. *Schizophr Bull*. 2016; 42 (5). 1290-1302.
3. Andrade A. Schizophrenia, not a Psychotic Disorder: Bleuer Revisited. *Frontiers in Psychiatry*. 2019; 10(238): 1-10
4. Khandaker G., Dantzer R. Is there a role for immune to-brain communication in schizophrenia?. *Psychopharmacology*. 2016; 233 (9): 1559-1573.
5. Fineberg A.M. et. al. Fetal exposure to maternal stress and risk for schizophrenia spectrum disorders among offspring: Differential influences of fetal sex. *Psychiatry Res*. 2016; 28 (236): 91-97.
6. Bergink V. Gibney SM. Drexhage HA. Autoimmunity, inflammation and psychosis: a search for peripheral markers. *Biol Psychiatry*. 2014; 75 (4): 324-331.
7. R. Penadés et. al .The search for new biomarkers for cognition in schizophrenia. . *Schizophrenia Res Cogn*. 2015; 2 (4): 172-178
8. Kinds T. Goldsby R. Osborne B. (2007): *Inmunología de Kuby*. Mc Graw Hill 6a edic p (14-16, 261-262; 302;304)
9. Nuñez C. et.al. Neutrophil Count is Associated With Reduced Gray Matter and Enlarged Ventricles in First –Episode Psychosis. *Schizophrenia Bulletin*. 2018; 45 (49): 846-958
10. Uranova N.A. et. al. Impaired monocyte activation in schizophrenia: ultrastructural abnormalities and increased IL-B production. *Eur Arch Psychiatry*. 2017; 267 (5): 417-126.
11. Fineberg A. and Ellman L. Inflammatory cytokines and neurological and neurocognitive alterations in the course of schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2013. 73 (10): 951-966
12. Louveau A. et. al. Structural and functional features of central nervous system lymphatics. *Nature*. 2015; 523 (7576): 337-341.
13. Miller BJ. Gassama B. Sebastian D. Buckley P. Mellor A. Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychosis effects. *Biol Psychiatry*. 2013; 73 (10): 993-999.
14. Semiz M. et. al. Elevated Neutrophil/lymphocyte ratio in patients with schizophrenia. *Psychiatr Danub*. 2014; 26(3): 220.225.
15. Derecki NC. Cardani AN. Yang CH. Quinnies KM. Crihfield A. Lynch KR. Kipnis J. Regulation of learning and memory by meningeal immunity: a Key role for IL.4. *J Exp Med*. 2010; 207 (5): 1067-1080.
16. Ziv Y. et. al. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat Neurosci*. 2006; 9 (2): 268-275.
17. Ellwart E. Walsh JT Kipnis J. Zipp F. Understanding the Role of T Cells in CNS Homeostasis. *Trends Immunol*. 2016; 37 (2): 154-165.
18. Kipnis J. Gadani S. Derecki N. Pro-cognitive properties of T cells. *Nat Rev immunology*, 2012; 12 (9): 663-669

19. Radjavi A., Smirnov I. , Derecki N., Kipnis J. Dynamics of the Meningeal CD4+ T cell repertoire are defined by the cervical lymph nodes and facilitate cognitive task performance in mice. *Mol Psychiatry*. 2014; 19 (5): 531-533.
20. Wang GY et. al. Associations between immunological function and memory recall in healthy adults. *Brain Cogn*. 2017; 119: 39-44
21. Fridecka D. Misiak B. Pawlak A. Karabon L. Tomkiewics A. Sedlaczek P. et. al. Interleukin- 6: the element of neurocognitive deterioration in schizophrenia? The focus on genetic underpinnings, cognitive impairment and clinical manifestation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2015; 265 (6): 449-459.
22. Cabrera et. al. Cognition and psychopathology in first episode psychosis: are they related to inflammation?. *Psychol Med*. 2016; 46 (10): 2133-2144.
23. Nakagawa Y. Chiba K. 2016. Involvement of Neuroinflammation during Brain Development in Social Cognitive Deficits in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia .*J. Pharmacol Exp*.2016; 358 (3): 504-515.
24. Ass M., Dazzan P Mondelli V. Melle I. Murray R. A systematic review of cognitive function in first episode psychosis, including a discussion on childhood trauma, stress, and inflammation. *Front Psychiatry*. 2014; 8: 174-182.
25. Dickerson F. Stallng C. Oigoni A. Boronow J. Yolken R. C-Reactive protein is associated with the severity of cognitive impairment but not of psychiatric symptoms in individuals with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007; 93 (1-3): 261-265.
26. Misiak B. Stanczykiewics B. Kotowicz K. Rybakowski J. Samochowiec J. Frydecka D. Cytokines and C-reactive protein alterations with respect to cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: A systematic review.*Schizophr Res*. 2018; 192: 16-29.
27. Mc Afoose J. et. al. Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009; 33 (3): 355-366.
28. Sheehan DV, et.al. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescent (MINI KID). *J Clin Psychiatry* .2010; 71(3): 313-326.
29. Stone W. Mesholam R. Giuliano A. Woodberry K. Addington J. Cadenhead K. et al. Healthy adolescent performance on the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Developmental data from two samples of volunteers. *Schizophr Res*. 2016; 172(1-3):106-113.
30. Victoria G. Apiquian R. Rossetti M. Ulloa RE. Cognitive impairment and its improvement after six months in adolescents with schizophrenia. *Schizophr Res Cogn*. 2019; 17 (135): 1-5
31. Holmen A. et. Al. Neuropsychological Profile in early-Onset Schizophrenia-Spectrum Disorders: Measured With the MATRICS Battery. *Schizophrenia Bulletin*. 2010; 36 (4): 852-859.
32. Ulloa Flores R.E., Sauer Vera T.R., Apiquian Guitar R. Evaluación y tratamiento de la esquizofrenia en niños y adolescentes: una revisión actualizada. *Salud Mental*. 2011; 34 (5): 429-433
33. Filiano A. Gadani S. Kipnis 2017 How and why do T cells and their derived cytokines affect the injured and healthy brain?. *Nat Rev Neurosci*. 2017; 18 (6): 375-384

34. Kipnis J. Cohen H. Cardon M. Ziv Y. Schwartz. T cell deficiency leads to cognitive dysfunction: implications for therapeutic vaccination for schizophrenia and other psychiatric conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(21): 8101-8185
35. Fernández –Egea E. et. Al. Peripheral immune Cell Populations Associated with Cognitive Deficits and Negative Symptoms of Treatment-Resistant Schizophrenia. *PLoS ONE*. 2016; 11(5): 1-16
36. Sağlam Aykut D., Cilvil Arslan F., Özkorumak Karagüzel E. Aral G. The relationship between Neutrophil -lymphocyte, platelet-lymphocyte ratio and cognitive functions in bipolar disorder. *Nor J Psychiatry*. 2018; 72 (2): 119-123.

## ANEXOS

### Anexo 1. Aprobación del macroproyecto, por el Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”.



Ciudad de México a 11 de junio 2018  
Asunto: dictamen  
Oficio: 160

DRA. ROSA ELENA ULLCA FLORES  
PRESENTE:

Por medio de la presente se informa que en relación al protocolo titulado “Efecto de los tratamientos antiinflamatorios en los síntomas, la cognición y el funcionamiento de adolescentes con esquizofrenia”, con número de registro IT/01/0618, se han revisado las modificaciones sugeridas y ha sido dictaminado como aprobado.

Sin otra particular, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE,

MTRA. ELIANA MEDRANO NAVA  
SECRETARIA TECNICA

## Anexo 2. Aprobación del proyecto actual, por el Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro".



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**2019**  
INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA  
EPIDEMIOLÓGICA  
EMILIANO ZAPATA



Ciudad de México, 26 de abril de 2019.  
Asunto: Registro de tesis derivada.

**Dra. Rosa Elena Ulloa Flores**  
**Investigador responsable**  
**Presente.**

Relacionado con el proyecto a su cargo y que se especifica a continuación:

**Título del proyecto:** "Efecto de los tratamientos antiinflamatorios en los síntomas, la cognición y el funcionamiento de adolescentes con esquizofrenia".

**Clave de registro:** II3/02/0618.

**Aprobación CI:** 11 de julio 2018

Se informa que el proyecto que se especifica se registró en esta división como proyecto de tesis **DERIVADO:**

**Título:** "El perfil inmunológico en pacientes adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia, en relación a los déficits cognitivos de la enfermedad".

**Clave de registro:** II3/02/0618/Ta

**Tesis de:** Especialidad en Psiquiatría infantil y del adolescente

**Tesista:** Silvia Bibiana Enriquez Domínguez

Se notifican las siguientes obligaciones que adquieren el investigador y el tesista:

- Deberá entregar durante la primera semana de noviembre un informe de avances del proyecto derivado así como envío de pdf's de los productos generados al e-mail [investigacionhpi@gmail.com](mailto:investigacionhpi@gmail.com) (presentaciones en congresos, etc.)
- En este informe deberá identificar el número de expediente clínico del paciente (si es nueva recolección por enmienda o por proyecto nuevo) y asegurarse de la existencia en el expediente del HPI de la copia del consentimiento informado y la nota de investigación respectiva.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente  
Dra. Ma. Elena Márquez Caraveo

Jefa de la División de Investigación

C.c.p. Registro de productividad  
Archivo

### **Anexo 3. Consentimiento informado.**

#### **Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N Navarro”**

##### **Consentimiento Informado**

##### **Autorización para participar en un proyecto de investigación**

Título del Estudio: EFECTO DE LOS TRATAMIENTOS ANTIINFLAMATORIOS EN LOS SÍNTOMAS, LA COGNICIÓN Y EL FUNCIONAMIENTO DE ADOLESCENTES CON ESQUIZOFRENIA. Registro: II3/02/0618

##### **1.-Naturaleza y objetivo de este estudio**

Se nos ha informado que la esquizofrenia es un padecimiento que tiene como síntomas principales problemas en el pensamiento, alucinaciones (percibir sonidos o imágenes que no existen), desorganización de la conducta y de las emociones. Puesto que mi hijo (a) tiene estos síntomas, el médico le ha diagnosticado esquizofrenia. Esta enfermedad se trata con medicamentos antipsicóticos, que ayudan a reducir las alucinaciones, organizan el pensamiento y la conducta de los pacientes. Existen estudios que han mostrado que el sistema inmunológico está alterado en los pacientes con esquizofrenia, y que el uso de medicamentos antiinflamatorios puede ayudar en el tratamiento de la enfermedad.

Se nos ha pedido a mí y a mi hijo (a) que participe en un estudio de investigación donde se incluirán 90 adolescentes. Este estudio se realiza con el fin de analizar el beneficio que mi hijo (a) pueden obtener al recibir un tratamiento con medicamentos antiinflamatorios en conjunto con su medicamento antipsicótico.

##### **2.- Explicación de los procedimientos a seguir**

El estudio tendrá una duración de seis semanas; a lo largo de este tiempo, mi hijo (a) seguirá un tratamiento y será evaluado para determinar cambios en sus síntomas. Mi hijo(a) será valorado(a) en esta institución, se le hará una entrevista inicial con un médico psiquiatra para confirmar el diagnóstico y determinar la gravedad de sus síntomas y en qué forma alteran su funcionamiento en la casa, la escuela y con sus compañeros utilizando la entrevista MINI KID y los instrumento PANSS y PSP. Se evaluará su capacidad para poner atención, recordar y organizar la información con el conjunto de pruebas llamado MCCB. Estas evaluaciones pueden tomar hasta 4 horas y pueden hacerse a lo largo de varios días. También se le tomará una muestra de sangre para examinar cambios en su sistema inmunológico.

Después será asignado, al azar, a uno de tres grupos de tratamiento que recibirá en forma conjunta al tratamiento antipsicótico recomendado por su médico tratante. Un grupo recibirá el medicamento antiinflamatorio celecoxib, otro grupo recibirá el medicamento antiinflamatorio minociclina y el tercer grupo recibirá una sustancia sin efecto; cualquiera de éstos tres estarán contenidos en cápsulas que mi hijo (a) deberá tomar diariamente durante 6 semanas. Al término de ese tiempo, se evaluará nuevamente con el PANSS, PSP y MCCB y se le tomará otra muestra de sangre para determinar cambios en su sistema inmunológico.

### **3.- Riesgos y malestares previsibles**

Mi hijo (a) puede experimentar molestias por los efectos colaterales de los medicamentos antipsicóticos, como por ejemplo somnolencia, temblor en las manos, inquietud, aumento en el apetito y el peso. No se han reportado efectos secundarios graves de los medicamentos antiinflamatorias. Los médicos a cargo del estudio en conjunto con su médico tratante evaluarán posibles molestias y decidirán los pasos a seguir para disminuirlas o suspenderlas. Mi hijo(a) y yo podemos acudir al servicio de Urgencias de este hospital en cualquier momento si se presenta alguna molestia o sus síntomas empeoran.

### **4.- Beneficios posibles del estudio**

Mi hijo (a) recibirá una evaluación de velocidad de procesamiento, aprendizaje, memoria, razonamiento, solución de problemas y atención.

Se nos informó que las visitas de evaluación de mi hijo(a) no tendrán costo; o las sesiones de evaluación sobre su enfermedad durante las seis semanas del estudio. La información obtenida en el PANSS, PSP y MCCB estará disponibles en su expediente en un lapso no mayor a 4 semanas.

Además de los beneficios para mi hijo (a), se espera que los resultados de este estudio ayuden a mejorar la atención de los adolescentes con esquizofrenia en este y otros hospitales.

### **5.- Suspensión del estudio**

Se nos informó que el investigador a cargo puede retirar a mi hijo(a) del estudio basándose en su criterio para mejorar la atención médica que recibe, o si él (ella) no puede seguir las instrucciones durante la evaluación o no toma el tratamiento como se le indique.

### **6.- Preguntas sobre el estudio**



Si tenemos preguntas podemos dirigirnos a la Dra. Rosa Elena Ulloa al teléfono 55-73-48-44 ext 233 o al psicólogo Julio César Flores Lázaro en el Comité de Ética en Investigación al teléfono 55-73-48-44 ext 123.

### **7.- Derecho a retirarse del estudio**

Mi hijo (a) y yo podemos retirarnos del estudio en cualquier momento y recibir el tratamiento que ofrece esta institución sin que esto afecte la atención médica futura de mi hijo(a). Si deseo retirar a mi hijo(a) del estudio, debo notificarlo al investigador.

### **8.- Confidencialidad**

Se nos mencionó que la información obtenida de mi hijo(a) se mantendrá confidencial, ya que se le asignará un número con el que se van a manejar los datos de su evaluación y tratamiento. No se dará a conocer su identidad.

### **Consentimiento**

Mi hijo(a) y yo hemos leído la información anterior, se nos ha ofrecido amplia oportunidad de formular preguntas y las respuestas recibidas son satisfactorias. Por la presente aceptamos participar en este estudio.

_____ Nombre y firma del participante	_____ Fecha
_____ Nombre y firma del padre o tutor	_____ Fecha
_____ Nombre y firma de la madre o tutora	_____ Fecha
_____ Nombre y firma del investigador	_____ Fecha
_____ Nombre y firma del testigo	_____ Fecha

## **Anexo 4. Asentimiento informado.**

### **Asentimiento del Paciente Pediátrico**

**Título del Estudio: Efecto de los tratamientos antiinflamatorios en los síntomas, la cognición y el funcionamiento de adolescentes con esquizofrenia.**

**Registro: H3/02/0618**

#### **¿De qué se trata este estudio de investigación?**

El estudio tiene como propósito evaluar si los síntomas de tu enfermedad están asociados a cambios en las células de la sangre que provocan inflamación en el cuerpo y si el uso de medicamentos antiinflamatorios ayuda en tu tratamiento. Al principio te haremos preguntas para confirmar el diagnóstico, determinar la gravedad de tus síntomas y si te causan problemas en la casa, la escuela y con tus compañeros utilizando la entrevista MINI KID y los instrumentos PANSS y PSP. Valoraremos tu capacidad para poner atención, recordar y organizar la información con el conjunto de pruebas psicológicas llamado MCCB. Estas evaluaciones pueden tomar hasta 4 horas y pueden hacerse a lo largo de varios días. También se te tomará una muestra de sangre para examinarla.

Después serás asignado, al azar, a uno de tres grupos de tratamiento: Un grupo recibirá el medicamento antiinflamatorio celecoxib, otro grupo recibirá el medicamento antiinflamatorio minociclina y el tercer grupo recibirá una sustancia sin efecto; cualquiera de éstos tres estarán en cápsulas que deberás tomar diariamente durante 6 semanas junto con los medicamentos que te recetó tu doctor. Al término de ese tiempo, te examinaremos nuevamente con el PANSS, PSP y MCCB y se te hará otro estudio de sangre. Los resultados estarán en tu expediente antes de 4 semanas.

#### **¿Cuáles son las ventajas de participar en el estudio?**

Pensamos que estos tratamientos pueden ayudarte, además recibirás una evaluación completa y la información que se obtenga de este estudio podrá ayudar a otros adolescentes con esquizofrenia.

### **¿Tendré molestias durante el estudio?**

Los medicamentos que se usan para tratar la esquizofrenia pueden dar algunas molestias como por ejemplo somnolencia, temblor en las manos, inquietud, aumento en el apetito y el peso. Tu médico cuidará que tengas las menores molestias posibles y te indicará qué hacer para disminuirlas o suspenderlas.

En el estudio participarán 90 adolescentes como tú. No mencionaremos el nombre ni los datos personales de ninguno. Le asignaremos un número a tus datos para distinguirlos del resto.

La participación en este estudio es voluntaria, puedes retirarte en cualquier momento y recibirás el tratamiento que ofrece este hospital habitualmente.

He leído la información anterior y me han explicado su contenido. Estoy de acuerdo en participar en este estudio de investigación.

---

Nombre y firma del participante

---

Fecha

---

Nombre y firma del padre o tutor

---

Fecha

---

Nombre y firma de la madre o tutora

---

Fecha

## Anexo 5. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS).

Hoja de puntuación de la PANSS

### ESCALA DE LOS SINDROMES POSITIVO Y NEGATIVO (PANSS) Adaptación española de V. Peralta y M. J. Cuesta

Nombre del paciente \_\_\_\_\_ Número \_\_\_\_\_  
Entrevistador \_\_\_\_\_ Período de observación \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

	A	D	L	M	MS	S	E
<b>SINDROME POSITIVO (PANSS-P)</b>							
1. Delirios	1	2	3	4	5	6	7
2. Desorganización	1	2	3	4	5	6	7
3. Comportamiento alucinatorio	1	2	3	4	5	6	7
4. Excitación	1	2	3	4	5	6	7
5. Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7
6. Suspiciousidad/perjuicio	1	2	3	4	5	6	7
7. Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7
<b>SINDROME NEGATIVO (PANSS-N)</b>							
1. Embotamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7
2. Retraimiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7
3. Contacto pobre	1	2	3	4	5	6	7
4. Retraimiento social	1	2	3	4	5	6	7
5. Dificultad en el pensamiento abstracto	1	2	3	4	5	6	7
6. Ausencia de Espont. y fluidez en la conversación	1	2	3	4	5	6	7
7. Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7
<b>PSICOPATOLOGÍA GENERAL (PANSS-PG)</b>							
1. Preocupaciones somáticas	1	2	3	4	5	6	7
2. Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7
3. Sentimientos de culpa	1	2	3	4	5	6	7
4. Tensión motora	1	2	3	4	5	6	7
5. Manierismos y posturas	1	2	3	4	5	6	7
6. Depresión	1	2	3	4	5	6	7
7. Retardo motor	1	2	3	4	5	6	7
8. Falta de colaboración	1	2	3	4	5	6	7
9. Inusuales contenidos del pensamiento	1	2	3	4	5	6	7
10. Desorientación	1	2	3	4	5	6	7
11. Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7
12. Ausencia de juicio e "introspección"	1	2	3	4	5	6	7
13. Trastornos de la volición	1	2	3	4	5	6	7
14. Control deficiente de impulsos	1	2	3	4	5	6	7
15. Preocupación	1	2	3	4	5	6	7
16. Evitación social activa	1	2	3	4	5	6	7

Hoja de puntuación de la PANSS (continuación)

**Anexo 6: MINI KID (Mini-International Neuropsychiatric Interview Children and adolescents)**

# M.I.N.I. KID

## **MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW para Niños y Adolescentes**

**Version en Español**

**USA: D. Sheehan, D. Shytle, K. Mfo  
University of South Florida - Tampa**

**FRANCE: Y. Lecrubier, T Hergueta.  
Hôpital de la Salpêtrière - Paris**

**Version en Español:**

**USA: M. Colón-Soto, V. Díaz, O. Soto  
University of South Florida - Tampa**

**© Copyright 1998, 2000, Sheehan DV**

Todos los derechos están reservados. Ninguna parte de este documento puede ser reproducida o transmitida en forma alguna, ni por cualquier medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias y sistemas informáticos, sin previa autorización escrita de los autores. Investigadores y clínicos que trabajen en instituciones públicas o lugares no lucrativos (incluyendo universidades, hospitales no lucrativos e instituciones gubernamentales) pueden hacer copias de la M.I.N.I. para su uso personal.

La MINI para adultos está disponible:

En un programa para la computadora en el "Medical Outcome Systems, Inc" en [www.medical-outcomes.com](http://www.medical-outcomes.com)

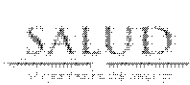
También está disponible gratuito a través del "Medical Outcome Systems, Inc" en [www.medical-outcomes.com](http://www.medical-outcomes.com)

- MINI cambios, adelantos & revisiones
- Traducciones de la MINI en mas de 30 idiomas
- La MINI Selección de pacientes para especialidades primarias
- La MINI Plus para la investigación
- La MINI Kid para niños y adolescentes
- La MINI Seguimiento de pacientes para seguir la respuesta al tratamiento

M.I.N.I. **KID** (1.1) 1 de enero del 2000.

-1-

## Anexo 7. Aprobación del macroproyecto, por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”.



Comité de Ética en Investigación

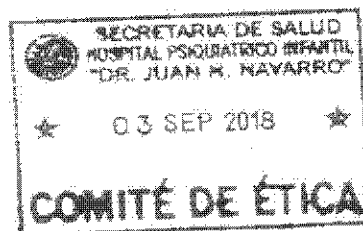
Ciudad de México, 03 de Septiembre de 2018.  
Oficio Núm. 20

**Dra. Rosa E. Ulloa Flores**  
Responsable de proyecto

Por medio de la presente le comunico que, posterior a constar que se realizaron las correcciones sugeridas a los documentos de Consentimiento Informado y Asentimiento del menor pertenecientes al proyecto de investigación titulado “Efecto de los tratamientos antiinflamatorios en los síntomas la cognición y el funcionamiento de adolescentes con esquizofrenia.” con clave de registro Ili-02-0618, se comprobó que estos documentos cumplen con los requisitos para ser utilizados, por lo que se consideran **aprobados**.


Atentamente,

**Dr. Julio César Flores Lázaro**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación, HPI/DJNN



Ccep Archivo CEI/HPIDJNN

**Anexo 8. Aprobación del proyecto actual, por el Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”.**



SECRETARÍA DE SALUD  
COMISIÓN COORDINADORA DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA Y TECNOLÓGICA DE LA SALUD  
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL "DR. JUAN N. NAVARRO"

Cludad de México, 10 de julio de 2019.

Asunto: Carta de aprobación

Dr. Silvia Bibiana Enriquez Domínguez  
Tesisista

Por medio de la presente hago constar que he recibido la carta compromiso para el manejo ético de los datos derivados del proyecto de tesis: "El perfil inmunológico en adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia, en relación a los déficits cognitivos de la enfermedad".


Por lo que se extiende una carta de conformidad del cumplimiento de los lineamientos éticos, en el desarrollo de su proyecto de tesis.

Acto.

Dr. Michel Gutiérrez Cosiceros  
Presidente del Comité de Ética en Investigación

SECRETARÍA DE SALUD  
HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL  
"DR. JUAN N. NAVARRO"  
★ 10/07/19 ★  
COMITÉ DE ÉTICA

Av. San Buenaventura 85, Colonia Relicarios Dorados, Alcaldía Tlalpam, C.P. 04380, CDMX.  
Tel: (55) 5673 4844, fax: (55) 5673 4846 y +52 (55) 5673 3855. Sitio web  
www.gub.mx/sa/td/taep/

  
2019

**Anexo 9. Certificado del curso NIH.**

