

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



TESIS:

Perfil inmunológico en adolescentes con esquizofrenia de un hospital psiquiátrico infantil de la ciudad de México y su relación con los síntomas

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

Emmanuel Ramón Gastélum Rosas

TUTORA:

Dra. Rosa Elena Ulloa Flores

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 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:

Nombre del alumno: Emmanuel Ramón Gastélum Rosas

Correo electrónico:dr.egastelumr@gmail.com

Nombre del Tutor (a):

Dra. Rosa Elena Ulloa Flores

Correo electrónico:eulloa@hotmail.com

Institución donde labora: Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

RESUMEN

La esquizofrenia ha sido estudiada con diversos enfoques, incluyendo la participación del sistema inmune. El objetivo fue examinar la participación de los componentes de la respuesta inmune en la gravedad de los síntomas en adolescentes con esquizofrenia de un Hospital Psiquiátrico Infantil de la Ciudad de México. Se efectuaron evaluaciones clínicas de los participantes que cumplieron con los criterios requeridos, se aplicaron escalas como PANSS para valorar la gravedad de la sintomatología, PSP para la funcionalidad y MINI-KID para valorar comorbilidad, se realizaron pruebas para obtener el perfil inmunológico; así como análisis estadístico para determinar la correlación con los síntomas. Resultados: En la valoración clínica los participantes tuvieron puntuaciones más elevadas en el factor de síntomas negativos con una media de 26.5, encontrándose una correlación positiva entre este factor y leucocitos, neutrófilos y basófilos, así como una correlación negativa con el porcentaje de linfocitos. El PANSS positivo se correlaciono positivamente con linfocitos; el de ansiedad depresión tuvo una correlación positiva con el porcentaje de monocitos y el PANSS total correlaciono positivamente con basófilos totales. El PSP tuvo correlación positiva con linfocitos, pero negativa con leucocitos y neutrófilos. No se encontraron correlaciones entre sintomatología o funcionalidad con respecto a las células CD3 y CD4CD25FoxP3. Conclusión: El estudio aporta información científica sobre la correlación entre el sistema inmune y la esquizofrenia en este grupo de estudio en neurodesarrollo, contribuye al acervo de conocimiento y abre el campo de estudio para futuras investigaciones.

Términos MeSH: Schizophrenia, immunology, adolescent.

ÍNDICE GENERAL

Resumen	2
Introducción	5
Marco teórico	6
Planteamiento del problema	10
Justificación	10
Hipótesis	10
Objetivo general y específicos	11
Material y métodos	11
Resultados	17
Discusión	20
Conclusiones	22
Limitaciones y recomendaciones	22
Referencias	24
Anexos	27

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

Tablas

Tabla 1. Correlación entre marcadores inmunológicos y los síntomas de esquizofrenia.	8
Tabla 2. Descripción de las variables.	12
Tabla 3. Resultados de los componentes de escala PANSS.	18
Tabla 4. Valores obtenidos en los marcadores inmunológicos.	18
Tabla 5. Factores de PANSS, PSP y correlación con marcadores inmunológicos.	19

Figuras

Figura 1. Clasificación de linfocitos T.	7
Figura 2. Flujograma.	14
Figura 3. Cronograma.	15

INTRODUCCIÓN

Los trastornos mentales en la infancia y la adolescencia son considerados problemas de salud pública, uno de estos es la esquizofrenia la cual tiene diversas manifestaciones clínicas, pautas diagnósticas y tratamientos; representando todo esto un reto para los involucrados.

Desde hace mucho tiempo se ha estudiado a la esquizofrenia existiendo diversas teorías de su causa, pasando desde explicaciones místico religiosas que aún existen en algunas regiones y contribuyen al estigma existente ante los trastornos mentales, otras teorías apoyan explicaciones biológicas como las desregulación de neurotransmisores como la dopamina.

Ante las diversas teorías existentes sobre la causa de la esquizofrenia se han planteado múltiples tratamientos, algunos sin resultados evidentes y otros con efectos positivos sobre la gravedad de los síntomas permitiendo una mejor funcionalidad en diversas áreas a los afectados.

Dentro de las teorías planteadas se encuentran las que involucran al sistema inmunológico ya que en diversos estudios se han encontrado algunos biomarcadores asociados a la esquizofrenia como las células efectoras de este sistema tales como los leucocitos, neutrófilos, linfocitos, las interleucinas e incluso algunos fármacos que modulan la inflamación han sido reportados con resultados favorables.

Los estudios que se han realizado son mayormente en personas adultas en muestras no hispanohablantes y heterogéneas, en el presente estudio se analizó el perfil inmunológico en adolescentes con esquizofrenia de un Hospital Psiquiátrico Infantil de la Ciudad de México y su relación con los síntomas.

Los resultados del estudio proporcionaran conocimiento sobre este padecimiento en una población en neurodesarrollo, planteando una oportunidad en el campo de la esquizofrenia en pacientes adolescentes.

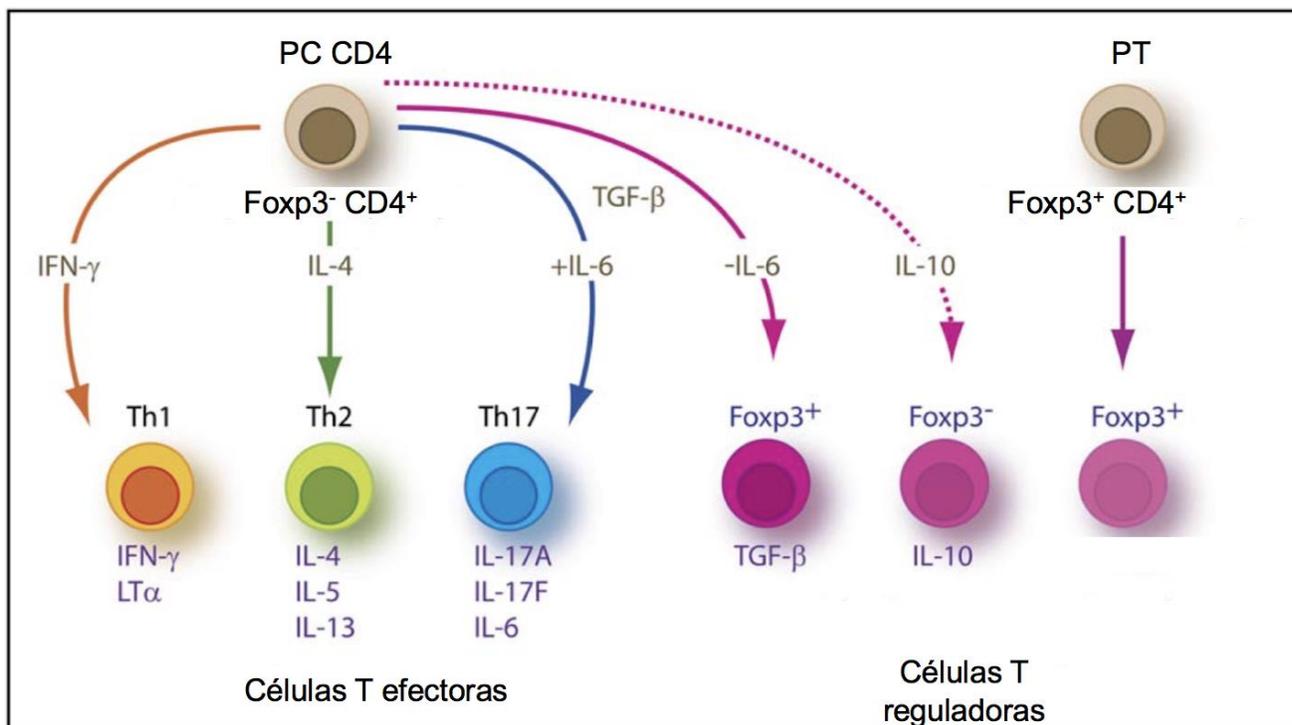
MARCO TEÓRICO

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico, grave y complejo, caracterizado por delirios, alucinaciones y alteraciones cognitivas que afectan la funcionalidad del individuo, teniendo repercusiones familiares, económicas y sociales^{1, 2}, además de soler acompañarse de comorbilidad^{3, 4} y generalmente existir un retraso entre el diagnóstico y el tratamiento, lo cual repercute en el pronóstico⁵. Ha sido objeto de múltiples estudios en los que se ha reportado una prevalencia próxima al 1% de la población general⁶, pero con algunas variaciones asociadas a cuestiones sociodemográficas como el sexo y el lugar de residencia^{7,8}. A través del tiempo se han planteado factores de riesgo para el trastorno como las infecciones tal como lo hizo Emil Kraepelin al abordar la demencia praecox, nombre que antecedió al de esquizofrenia, quien consideraba que este trastorno podría estar causado por una autointoxicación por una infección⁹; Menninger¹⁰ en 1926 planteo la posibilidad de la participación de una infección viral en la esquizofrenia. En estudios recientes se incluyó a las infecciones durante el embarazo dentro de los factores de riesgo para la enfermedad^{11, 12}. Por otro lado, los reportes de episodios de psicosis en pacientes con enfermedades autoinmunes no neurológicas como anemia perniciosa, psoriasis, enfermedad celiaca y enfermedad de Graves incrementaron la evidencia de la participación del sistema inmunológico en la fisiopatología de la esquizofrenia^{13, 14}.

El sistema inmunológico se encuentra conformado por 1) la respuesta innata constituida por barreras físicas, químicas y celulares como los macrófagos y las células dendríticas y 2) la adaptativa, que se caracteriza por ser específica y generar memoria, esta respuesta depende de los linfocitos B y T. Estos últimos se han clasificado en subpoblaciones dependiendo de las moléculas de superficie que presentan, las sustancias que secretan y de su función principal. Los linfocitos T en estado no diferenciado necesitan que las células dendríticas, macrófagos o linfocitos B les presenten antígenos para poder activarse lo cual implica la unión del receptor de célula T (TCR) con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), así como la unión de moléculas coestimuladoras. Además, los estímulos mencionados con anterioridad van a permitir a las células T diferenciarse en linfocitos T CD8+ citotóxicos o en CD4+ considerados cooperadores. Estos últimos se clasifican de acuerdo a las interleucinas que producen en Th1 productores de IL-12, responsables de colaborar en la respuesta inmune celular; Th2 productores de IL-4 y IL-5, responsables de la respuesta inmune humoral, y Th17 que secretan

IL-17 asociado con la protección contra las bacterias extracelulares y la infección por hongos. Las células T reguladoras (TReg) participan en la respuesta inmune al suprimir la inmunidad para contener su duración y su intensidad, son células T CD4 + caracterizadas por una expresión constitutiva de CD25 y el factor de transcripción FoxP3¹⁵⁻¹⁸.

Figura 1. Clasificación de linfocitos T.



Nota: Las citosinas asociadas con flechas indican las involucradas dominantemente en cada uno de los linajes indicados. Las citosinas enumeradas debajo de cada tipo de célula indican el efector clave o citosinas reguladoras producidas por células diferenciadas de ese linaje. PC CD4: precursores de células T CD4 post-tímicos; PT: precursores tímicos. Las líneas de puntos representan relaciones de linaje menos definido. Tabla adaptada a partir de la versión en inglés¹⁹.

Además de la participación de los linfocitos, la patología neuro-inflamatoria en la esquizofrenia parece implicar activación incrementada de la microglia^{20, 21} y de las interleucinas²².

Las investigaciones que conducen a encontrar un patrón inflamatorio en esquizofrenia en pacientes pediátricos y adultos han encontrado que la gravedad de los síntomas de la enfermedad se correlaciona con los niveles séricos de los marcadores de la inflamación. En particular, se han encontrado niveles elevados de las IL-1 B, IL-4, IL-6 e IL-17 (pro inflamatorias) y niveles reducidos de la interleucina IL-10 (antiinflamatoria).

Tabla 1. Correlación entre marcadores inmunológicos y los síntomas de esquizofrenia.

Autor, año	N	Características de la muestra	Hallazgos
Fan 2007	26 vs 21 controles	Pacientes hospitalizados	PCR correlación con PANSS negativo y psicopatología general.
Boozalis 2018	39 pacientes	Pacientes adultos con tratamiento farmacológico.	Correlación entre síntomas negativos y PCR
Li 2016	40 vs 40 controles	Pacientes hospitalizados Edad 18-65	IL-17, IL-23, TGFB > controles. IL-17 e IL-23 correlación con excitación de PANSS.
Ding 2014	69 vs 60 controles	Pacientes hospitalizados Edad 18-45 Duración de la enfermedad <2 años	TH 17, IFN gama, IL- 6 > controles. Relación con PANSS total e IL-6 con PANSS positivo.
Sperner 1999	56 pacientes psicóticos vs 16 controles	Pacientes adultos con psicosis	Esquizofrénicos mayor cantidad de células CD3 + y CD4 + y una mayor proporción de CD4 / CD8 que los controles sanos.
Drexhage 2011	26 Pacientes con esquizofrenia vs 26 controles	Pacientes hospitalizados Edad 17-39 años.	Mayores porcentajes de células T CD3 + CD25 + activadas y células Th17 pro inflamatorias. Porcentajes más altos de células TReg, linfocitos IL-4 + en pacientes.
Kelly 2018	26 Pacientes vs 17 controles	Pacientes de un Centro de Investigación Edad 18-64 años	La proporción de TReg fue mayor en pacientes que en controles. Las TReg elevadas en pacientes se correlacionaron con menos síntomas negativos.

Nota: En la tabla se resumen los resultados de estudios en los que se han realizado asociaciones entre la sintomatología de la esquizofrenia y marcadores inmunológicos²³⁻²⁹.

Los estudios que han incluido pacientes pediátricos han mostrado un patrón de inflamación similar, en particular en cuanto a los niveles de citosinas: En un estudio realizado en niños y adolescentes de los 10 a los 17 años de edad con primer episodio de psicosis sin tratamiento, en comparación con un grupo control no hubo diferencias estadísticamente significativas entre

los grupos en cuanto a los niveles de IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- α e IFN- γ , pero hubo una correlación significativa negativa con IL-10 y positiva con IL-4 con los síntomas negativos³⁰. En otro estudio realizado en personas de los 14 a los 48 años, en comparación con los controles sanos, los pacientes mostraron una disminución significativa en los niveles de IL-10, la cual se correlacionó inversamente con síntomas negativos de PANSS³¹. En cuanto a mediadores inflamatorios como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-5, IL-10 e IFN- γ también se han encontrado elevados en niños con psicosis³².

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hasta el momento existen múltiples investigaciones sobre la asociación de la esquizofrenia y la participación del sistema inmune, la mayoría basadas en poblaciones adultas, encontrándose que algunos componentes del sistema inmune como los linfocitos tienen participación en el trastorno por mostrar patrones diferentes a los hallados en población general; sin embargo siguen existiendo preguntas por responder como la participación de las subpoblaciones de linfocitos T, dentro de estas los TReg (CD4CD25FoxP3) y la posible asociación de estas variables en adolescentes con los diferentes tipos de síntomas.

¿Existe participación de los componentes de la respuesta inmune en la gravedad de los síntomas en adolescentes con esquizofrenia de un Hospital Psiquiátrico Infantil de la Ciudad de México?

JUSTIFICACIÓN

La esquizofrenia es un trastorno crónico y discapacitante, afecta al paciente y a las personas que lo rodean de diversas formas y a pesar de que existen tratamientos, no hay hasta el momento abordajes autorizados en guías de práctica clínica que tengan como diana el sistema inmunológico, esto porque aún siguen existiendo interrogantes sobre el perfil inmunológico de los adolescentes con esquizofrenia. Debido a lo anterior es conveniente explorar el perfil inmunológico de los adolescentes con esquizofrenia y su relación con los síntomas para lograr entender mejor este trastorno y de esta forma poder ofrecer acercarse a intervenciones de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, sobre todo en pacientes que se encuentran en neurodesarrollo tomando en cuenta que este padecimiento es crónico e implica una importante carga de enfermedad ^{33, 34}.

HIPÓTESIS

HI: Los pacientes con mayor gravedad de los síntomas tendrán una mayor actividad de los componentes de la respuesta inmune y una proporción de células TReg disminuida.

HO: Los pacientes con mayor gravedad de los síntomas no tendrán una mayor actividad de los componentes de la respuesta inmune ni una proporción de células TReg disminuida.

OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

General:

Examinar la participación de los componentes de la respuesta inmune en la gravedad de los síntomas en adolescentes con esquizofrenia de un hospital psiquiátrico infantil de la ciudad de México.

Específicos:

1. Describir las características sociodemográfica y clínicas de la muestra.
2. Determinar la proporción de células de la respuesta inmune en pacientes con síntomas agudos.
3. Determinar la proporción de linfocitos T efectores y reguladores en pacientes con síntomas agudos.
4. Examinar la correlación entre la cantidad de células de la respuesta inmune y los linfocitos T con la gravedad de los síntomas negativos, positivos, de excitación, ansiedad depresión y cognición.
5. Examinar la correlación entre la cantidad de células de la respuesta inmune y los linfocitos T con el funcionamiento global de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de diseño:

Transversal descriptivo.

Muestra:

Se compuso de 6 pacientes reclutados del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” en distintos servicios como admisión, consulta externa, unidad de adolescentes mujeres y varones que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

1. Adolescentes hombres y mujeres de los 12 a los 17 años de edad.
2. Diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme de acuerdo al DSM-5.
3. Pacientes en primer episodio psicótico o previamente diagnosticados.
4. Sin tratamiento farmacológico específico (antipsicótico a dosis terapéuticas en tomas regulares) en las dos semanas previas.
5. Que cuenten con un padre o tutor responsable.

Criterios de Exclusión:

1. Infección activa.
2. Enfermedades somáticas crónicas, incluyendo enfermedades autoinmunes.
3. Comorbilidad con anorexia, trastornos por uso de sustancias.
4. Embarazo.
5. Uso de medicamentos antiinflamatorios o antibióticos.

Criterios de eliminación:

1. No completar las pruebas necesarias.

Tabla 2. Descripción de las variables.

Nombre	Definición operacional	Característica de la variable	Tipo de variable	Unidad de medida de la variable
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa continua	Independiente	Años
Sexo	Conjunto de características biológicas que definen el espectro de humanos como hembras y machos	Cualitativa dicotómica	Independiente	Hombre Mujer

Tabla 2. Descripción de las variables (continuación).

Nombre	Definición operacional	Característica de la variable	Tipo de variable	Unidad de medida de la variable
Sintomatología	Características clínicas relacionadas con la esquizofrenia	Cualitativa	Dependiente	Puntuación de la escala PANSS
Perfil inmunológico	Proporción de células inmunológicas	Cualitativa continua	Independiente	Cuantificación celular.
Porcentaje de TReg	Proporción de células TReg con respecto al total.	Cuantitativa continua	Independiente	Cuantificación celular.

Procedimiento:

El estudio forma parte del proyecto general “Efecto de los antiinflamatorios en los síntomas, la cognición y el funcionamiento de adolescentes con esquizofrenia”, cuya investigadora principal es la Dra. Rosa Elena Ulloa Flores; el cuál fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” y está registrado ante la División Investigación del mismo Hospital, con número de registro: II3/02/0618 (Anexo 1). El presente trabajo se titula “Perfil inmunológico en adolescentes con esquizofrenia de un Hospital Psiquiátrico Infantil de la Ciudad de México y su relación con los síntomas”, con número de registro ante la misma División: II3/02/0618 Tb (Anexo 2).

Los recursos económicos y materiales necesarios fueron proporcionados y patrocinados por los investigadores, posteriormente para la realización y análisis de las muestras sanguíneas se contó con la colaboración de químicos del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” y personal del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Nacional Autónoma de México como la Dra. Edda Sciutto Conde y colaboradores.

Los participantes fueron pacientes que acudieron a atención al Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” en la Ciudad de México en el periodo comprendido entre enero y junio de 2019, previo a formar parte del estudio cada participante fue valorado por un médico del área de admisión continua y posteriormente en la unidad de hospitalización correspondiente,

al aceptar la participación mediante firma del Asentimiento informado por parte del participante (Anexo 3) y Consentimiento informado por parte del tutor (Anexo 4), se realizó una entrevista psiquiátrica para confirmar el diagnóstico, se llevó a cabo la exploración física para descartar procesos inflamatorios o infecciosos activos, se administró la escala MINI-KID, PANSS, PSP y se tomó una muestra de sangre venosa periférica para la obtención de la Biometría Hemática y la cuantificación del porcentaje de leucocitos totales y tipos de leucocitos circulantes. Se realizó fenotipo de las poblaciones linfocitarias reguladoras (CD4/CD25^{hig}/FoxP3) por medio de citometría de flujo.

Figura 2. Diagrama de flujo.

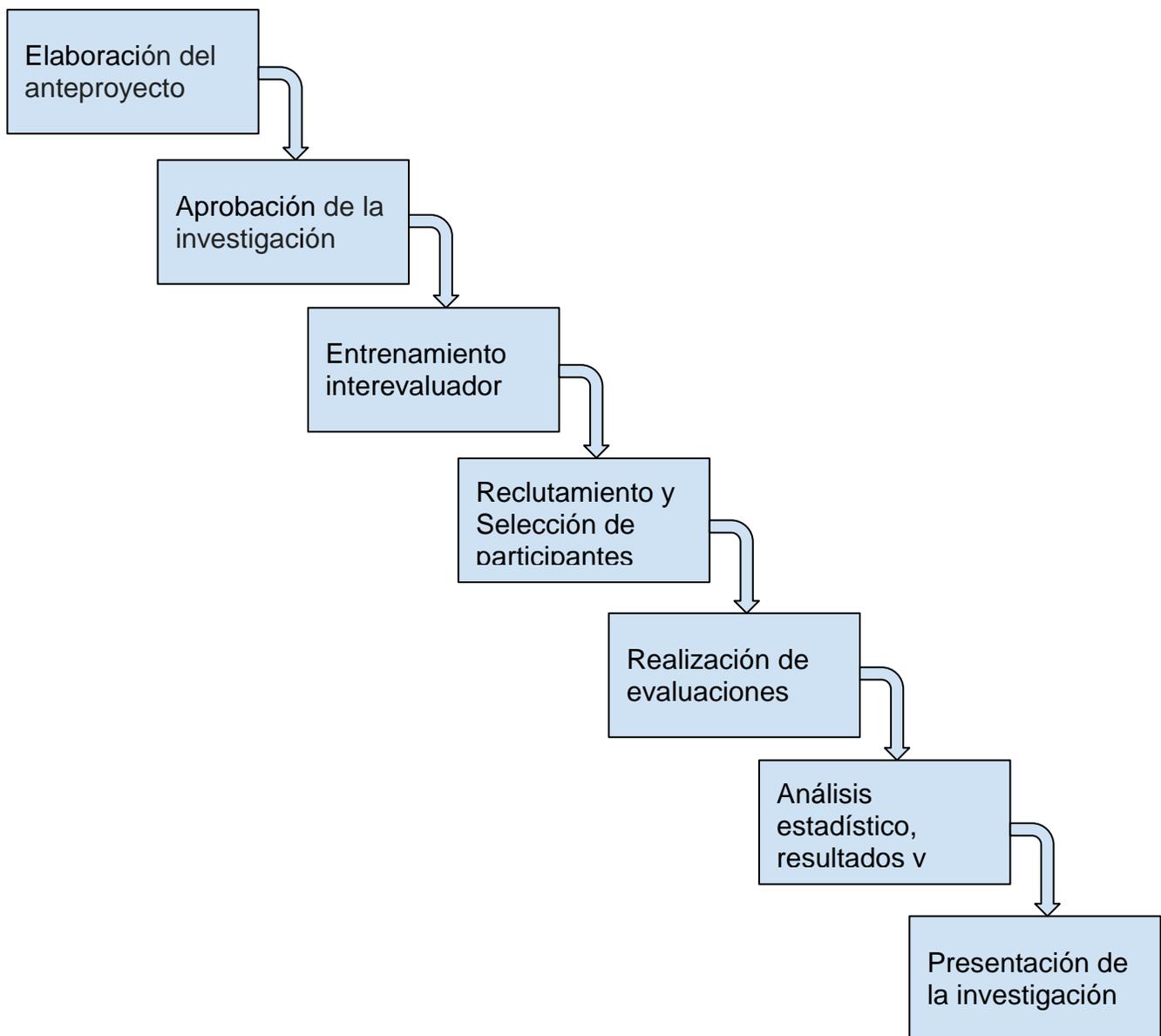
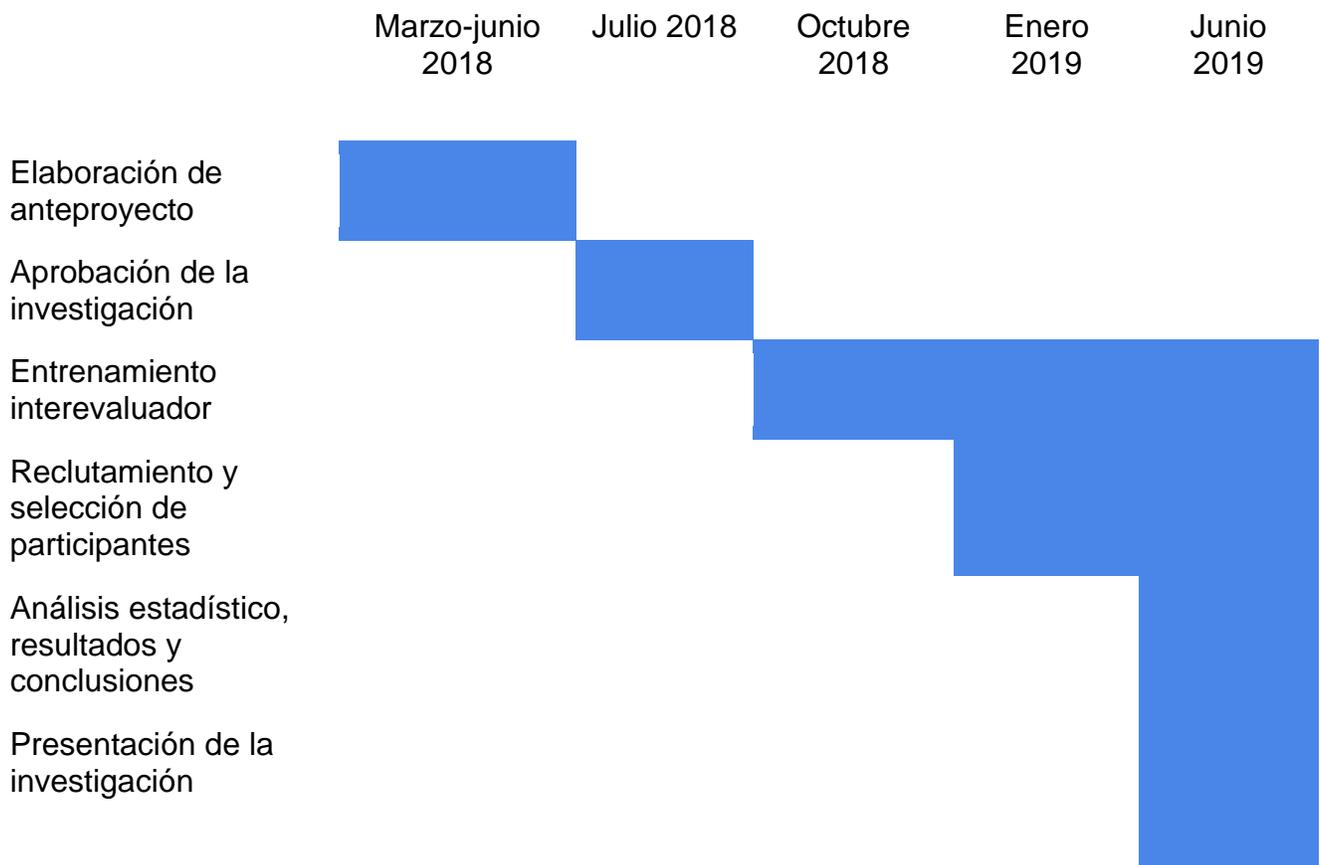


Figura 3. Cronograma.



Nota: El cronograma ilustra las actividades realizadas desde el inicio hasta el final de la investigación.

Instrumentos de medición:

Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI-KID).

Es una entrevista diagnóstica estructurada que se puede utilizar en entornos clínicos y de investigación con un tiempo estimado de aplicación que va de 34 a 103 minutos. Evalúa la presencia de trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes de 6 a 17 años sin discapacidad intelectual, abarca 23 trastornos psiquiátricos, divididos en módulos. El MINI-KID fue creado por Sheehan y colaboradores, en inglés basándose en la versión para adultos de la entrevista (MINI), actualmente se encuentra traducido y validado en más de 40 idiomas, incluyendo el español, mostrando adecuadas características psicométricas como concordancia con otros

instrumentos como K-SADS-PL, adecuada sensibilidad (0.61-1.0); especificidad (0.81-1.0). Las pruebas de evaluación y reevaluación también han mostrado ser adecuadas (0.64-1.0). (Anexo 5)³⁵⁻³⁷.

Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS).

Consiste en una entrevista semi-estructurada que toma 45 minutos aproximadamente en ser aplicada, requiere de entrenamiento previo por parte del evaluador, evalúa la gravedad de la sintomatología de la esquizofrenia, pudiendo obtener respuestas que van desde sintomatología ausente a extrema en sus diferentes apartados³⁸. Actualmente es la escala más utilizada para evaluar la psicopatología en la esquizofrenia, es empleada en contextos clínicos y de investigación, mostrando validez y confiabilidad en diversas culturas y regiones, siendo traducida en más de 30 lenguas, dentro de estas el español³⁹. En México se encuentra validada encontrándose cinco factores: positivo, negativo, cognitivo, ansiedad/ depresión y excitación que explican el 53.4% de la varianza⁴⁰. Se ha usado ampliamente en diversas situaciones como comparar eficacia de un tratamiento con respecto a otro o en investigaciones donde se involucran sintomatología y aspectos inmunológicos (Anexo 6)⁴¹⁻⁴³.

Escala del Desempeño Personal y Social (PSP).

Es un instrumento semiestructurado con un tiempo estimado de aplicación de 10 a 30 minutos. Evalúa dificultades en el funcionamiento del paciente en 4 áreas: autocuidado; actividades sociales habituales, incluidos trabajo y estudio; relaciones personales y sociales, y comportamientos perturbadores y agresivos puntuando la gravedad del 1 al 6, desde ausente a muy grave. Al final cuenta con una puntuación global que va de 1 al 100, siendo la mayor la asociada a mejor funcionalidad, originalmente la escala fue creada en inglés y para adultos por Morosini y colaboradores; sin embargo se encuentra validada para adolescentes en México con adecuadas propiedades psicométricas como coeficiente alfa de Cronbach de 0.650. (Anexo 7)^{44, 45}.

Análisis estadístico:

Se usó el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) en su versión 24. Se utilizó estadística descriptiva (promedios, desviación estándar y porcentajes). A continuación se utilizó la prueba de correlación de Pearson para determinar la asociación entre las variables clínicas y el perfil inmunológico de los pacientes.

Consideraciones éticas:

Estudio de riesgo mínimo según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (artículo 17) DOF: 3 feb 1983 y sus actualizaciones; al extraer sangre por punción venosa al participante y aplicación de pruebas psicológicas. Se contó con aprobación del Comité de Ética en Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”, tanto para el proyecto principal (Anexo 8), como para el actual (Anexo 9). Previo a la realización de la investigación, el autor del presente trabajo realizó el curso en línea titulado “Protecting Human Research Participants” avalado por “The National Institutes of Health” (Anexo 10).

RESULTADOS

Características demográficas y clínicas.

La muestra incluyó a 6 pacientes, de estos 4 fueron hombres, con edad promedio de 15.1 años, edad mínima de 12 y máxima de 17 años, con una desviación estándar de 1.94. Del total 2 participantes tuvieron el diagnóstico de esquizofrenia y 4 trastorno esquizofreniforme. En cuanto a comorbilidad, un participante cumplió criterios para trastorno por déficit de atención e hiperactividad y otro para trastorno de ansiedad generalizada, el resto sin comorbilidad. Se encontró que 3 participantes contaban con antecedentes de alergias.

La gravedad de los síntomas de los pacientes se muestra en la tabla 3, los síntomas que integran el factor negativo de PANSS obtuvieron las calificaciones más altas con una puntuación de 42.00 y una desviación estándar de 7.94, en segundo lugar en puntuación máxima se ubicaron los factores de excitación, depresión y ansiedad con una puntuación de 28. El factor que obtuvo puntuaciones más bajas fue el de excitación con 14.00 puntos.

Tabla 3. Resultados de los componentes de escala PANSS.

Factor	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
Negativo	21.00	42.00	26.50	7.94
Excitación	14.00	28.00	19.16	5.45
Positivo	20.00	27.00	21.66	2.65
Ansiedad y depresión	15.00	28.00	21.66	5.53
Cognitivo	16.00	27.00	22.00	4.30

Nota: La tabla muestra las puntuaciones obtenidas en los factores que conforman la escala PANSS.

Marcadores inmunológicos.

Los resultados de la biometría hemática y la tipificación de linfocitos se muestran en la tabla 4. La cuantificación de células en la biometría hemática se encontró dentro del intervalo de normalidad. Al analizar valores promedio de células CD3 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararse con los valores de referencia.

Tabla 4. Valores obtenidos en los marcadores inmunológicos.

Marcador inmunológico	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
CD3totales	51.6	74.5	64.35	8.80
CD4CD25FoxP3	12.6	76.6	39.83	27.0943
MIF CD4CD25Fox3	271.0	1478.0	700.33	485.96
Leucocitos	5.65	11.37	6.86	2.22
Neutrófilos%	32.7	72.8	51.05	13.81
Linfocitos%	19.1	55.3	38.98	12.24
Monocitos%	4.0	9.1	5.86	1.76
Eosinofilos%	0.8	5.1	3.20	1.94
Basófilos%	0.6	1.3	0.90	0.27
Neutrofilos	1.98	8.28	3.69	2.29
Linfocitos	1.97	3.35	2.50	0.52

Tabla 4. Valores obtenidos en los marcadores inmunológicos (continuación).

Marcador inmunológico	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Monocitos	0.23	0.70	0.41	0.19
Eosinofilos	0.06	0.29	0.18	0.09
Basófilos	0.03	0.13	0.06	0.03

Correlación de la gravedad de los síntomas con los marcadores inmunológicos.

Al analizar la sintomatología de acuerdo a los factores del PANSS y PSP con los resultados de marcadores inmunológicos, se observa que dentro de los factores del PANSS el negativo fue que obtuvo más correlaciones, haciéndolo positivamente con leucocitos, neutrófilos y basófilos totales y negativamente con el porcentaje de linfocitos. En el factor positivo, en el de ansiedad-depresión y en el PANSS total también se encontraron correlaciones, pero no en el resto de los factores. En el PSP hubo correlación positiva con linfocitos, pero negativa con leucocitos y neutrófilos, tal como se muestra en la tabla 5.

Tabla 5. Factores de PANSS, PSP y correlación con marcadores inmunológicos.

PANSS factor negativo	Valor de R	Valor de p
Leucocitos totales	0.96	0.02
Linfocitos %	-0.83	0.039
Neutrófilos totales	0.95	0.003
Basófilos totales	0.83	0.037
PANSS factor positivo		
Linfocitos totales	0.86	0.26
PANSS factor ansiedad-depresión		
Monocitos %	0.81	0.048
PANSS Total		
Basófilos totales	0.90	0.035

Tabla 5. Factores de PANSS, PSP y correlación con marcadores inmunológicos (continuación).

PSP global	Valor de R	Valor de p
Leucocitos	-0.84	0.03
Neutrófilos	-0.86	0.02
Linfocitos	0.92	0.008

DISCUSIÓN

La esquizofrenia suele iniciar en la adolescencia, implicando repercusiones desfavorables en diversos aspectos a quien la padece y quienes le rodean, lo que vuelve una prioridad su abordaje y estudio. El sistema inmune ha sido implicado en este trastorno desde hace décadas; sin embargo los resultados han sido controversiales.

Los resultados de los marcadores inmunológicos estuvieron dentro de los parámetros considerados normales, lo cual está en consonancia con el hecho de que a la exploración física no se encontraron procesos infecciosos ni inflamación activa en estos pacientes. Sin embargo, en la población estudiada los resultados muestran que al menos tres de los cinco factores del PANSS tuvieron correlaciones con marcadores inmunitarios, destacando de estos factores el de síntomas negativos por ser el que más correlaciones obtuvo, haciéndolo positivamente con leucocitos, neutrófilos y basófilos totales y negativamente con el porcentaje de linfocitos. El PANSS positivo se correlaciono positivamente con linfocitos totales, el de ansiedad-depresión se correlaciono positivamente con el porcentaje de monocitos y el PANSS total con basófilos totales. En cuanto a la escala de funcionalidad (PSP) tuvo correlación positiva con linfocitos, pero negativa con leucocitos y neutrófilos.

No existen estudios reportados en adolescentes mexicanos; en algunos estudios como el de Garcia-Rizo⁴⁶ y colaboradores con pacientes adultos pareados encontraron mayor recuento de glóbulos blancos y neutrófilos en comparación con 49 controles, pero sin investigar sobre las variables clínicas del trastorno.

En un estudio realizado en 2,123 adultos el recuento de glóbulos blancos se relacionó con los síntomas positivos y negativos, incluso después de la corrección por edad, género,

tabaquismo, uso de medicamentos y problemas metabólicos¹⁴. En adolescentes se ha reportado una proporción elevada de neutrófilos sobre linfocitos, encontrándose una disminución significativa de esta relación en la remisión clínica lo cual tiene relevancia debido a que los neutrófilos son a menudo responsables de la inflamación activa a través de la secreción de mediadores inflamatorios y superan en número a otras poblaciones de leucocitos durante la inflamación⁴⁷.

Con respecto a CD3, en estudios previos se ha reportado elevado en pacientes⁴⁸. Por otro lado las células reguladoras CD4CD25FoxP3 han sido asociadas a la sintomatología de esquizofrenia, tal como el estudio de Kelly²⁹ y colaboradores realizado en adultos en donde la proporción de Tregs fue mayor en pacientes que en controles, estas células en pacientes se correlacionaron con menos síntomas negativos; sin embargo no hay estudios similares en adolescentes, en este estudio no se encontró correlación lo que puede implicar que las células reguladoras no están alteradas y pueden existir alteraciones en otros componentes del sistema inmune como los mencionados previamente.

Los resultados del PSP indican que no solo la gravedad de algunos factores de la escala PANSS se correlacionaron con los marcadores inmunológicos; sino también la puntuación global del PSP, lo cual tiene relevancia debido a que los objetivos terapéuticos de la esquizofrenia deben incluir la mejora del funcionamiento psicosocial y la calidad de vida de los pacientes, por lo que es importante considerar que la mejora de los síntomas no implica directamente una mejora del funcionamiento y en este último parece estar implicado el sistema inmune.

Al comparar los resultados llaman la atención los obtenidos en el factor negativo y el PSP ya que en ambos se vieron involucrados leucocitos, linfocitos y neutrófilos; sin embargo con correlaciones diferentes, ya que en el factor negativo el porcentaje de linfocitos tuvo una correlación negativa, es decir entre mayor porcentaje de linfocitos menor gravedad; mientras que leucocitos y neutrófilos se correlacionaron positivamente lo que significa que a mayor cantidad de leucocitos y neutrófilos mayor gravedad de la sintomatología. Por otro lado en el PSP leucocitos y neutrófilos se correlacionaron negativamente, lo que significa que a mayor cantidad de los mismos menor funcionalidad, mientras que linfocitos se correlacionaron positivamente, es decir a mayor cantidad de linfocitos, mayor funcionalidad. Impresionando lo anterior que leucocitos y neutrófilos se relacionan a mayor sintomatología negativa y menor funcionalidad, mientras que linfocitos se relacionan con menor sintomatología negativa y mayor

funcionalidad. Hasta donde tenemos conocimiento, este es el primer estudio que investiga la correlación entre las variables descritas previamente y marcadores inmunológicos.

CONCLUSIONES

1. Los participantes fueron en su mayor parte hombres, siendo las mujeres el 33.33% del total, la edad promedio fue de 15.1 años de edad, dos participantes contaban con comorbilidad y el diagnóstico mas frecuente fue trastorno esquizofreniforme.
2. Los participantes contaron con parámetros dentro del intervalo de normalidad en los componentes de la respuesta inmune.
3. No se encontraron alteraciones en las células CD3 ni CD4CD25FoXp3.
4. El factor de mayor correlación con los componentes de la respuesta inmune fueron los síntomas negativos que además fueron los de mayor gravedad.
5. Los leucocitos, neutrófilos y basófilos se correlacionaron positivamente con los síntomas negativos, mientras que el porcentaje de linfocitos lo hizo negativamente.
6. El PANSS positivo se correlaciono positivamente con linfocitos, el de ansiedad-depresión se correlaciono positivamente con monocitos y el PANSS total con basófilos.
7. El factor con menor gravedad fue el de excitación, el cual no se correlaciono con componentes de la respuesta inmune.
8. El funcionamiento global de los participantes se correlaciono positivamente con linfocitos, pero negativamente con linfocitos y neutrófilos.
9. Los resultados de este estudio sugieren la participación de los componentes de la respuesta inmune, en particular los celulares en la fisiopatología de la enfermedad en adolescentes.

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 participantes; sin embargo esto es propio de obtener una muestra específica y libre de variables que se han relacionado con alteraciones en los marcadores inmunológicos o la sintomatología tales como

el consumo de sustancias, infecciones activas o la ingesta de fármacos previo a la valoración, lo cual puede generar resultados confusos o cruzados. Se recomienda la ampliación de la muestra y abarcar otros componentes del sistema inmune como las citosinas.

REFERENCIAS

1. Berkovitch L, Dehaene S, Gaillard R. Disruption of Conscious Access in Schizophrenia. *Trends Cogn Sci.* 2017;21(11):878-92.
2. Chaiyakunapruk N, Chong H, Teoh L, Wu C, Kotirum S, & Chiou F. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. *Neuropsychiatr Dis and Treat.* 2016; 12: 357-373.
3. Newton R, Rouleau A, Nylander A-G, Loze, JY, Resemann HK, Steeves S, & Crespo-Facorro B. Diverse definitions of the early course of schizophrenia—a targeted literature review. *Npj Schizophr.* 2018; 4(1):1-10.
4. Bitter I, Czobor P, Borsi A, Fehér L, Nagy BZ, Bacskai M, et al. Mortality and the relationship of somatic comorbidities to mortality in schizophrenia. A nationwide matched-cohort study. *Eur Psychiatry.* 2017; 45, 97–103.
5. Nishio A, Horita R, Marutani T & Yamamoto M. Factors that influence delaying initial psychiatric treatment in rural Cambodia: A pilot study. *PLoS One.* 2018; 13(11):1-9.
6. McGrath J, Saha S, Chant D & Welham J. Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiol Rev.* 2008; 30(1), 67–76.
7. Kühl JOG, Laursen TM, Thorup A, Nordentoft M. The incidence of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders in Denmark in the period 2000–2012. A register-based study. *Schizophr Res.* 2016;176(2-3):533-9.
8. Kirkbride JB, Fearon P, Morgan C, Dazzan P, Morgan K, Tarrant J, et al. Heterogeneity in Incidence Rates of Schizophrenia and Other Psychotic Syndromes: Findings From the 3-Center AESOP Study. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(3): 250-258.
9. Noll R. Historical review: autointoxication and focal infection theories of dementia praecox. *World J Biol Psychiatry: Off J World Fed Soc Biol Psychiatry.* 2004; 5(2):66–72
10. Crow TJ. Viral causes of psychiatric disease. *Postgrad Med J.* 1978; 54(637):763-7.
11. Boulanger-Bertolus J, Pancaro C, & Mashour GA. Increasing Role of Maternal Immune Activation in Neurodevelopmental Disorders. *Front Behav Neurosci.* 2018;12:1-15.
12. Miller BJ & Goldsmith Dr. Towards an Immunophenotype of Schizophrenia: Progress, Potential Mechanisms, and Future Directions. *Neuropsychopharmacology.* 2017 42(1), 299–317.
13. Cullen AE, Holmes S, Pollak TA, Blackman G, Joyce DW, Kempton MJ, et al. Associations Between Non-neurological Autoimmune Disorders and Psychosis: A Meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 85(1):35-48.
14. Liemburg EJ, Nolte IM, Klein HC & Knegtering H. Relation of inflammatory markers with symptoms of psychotic disorders: a large cohort study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2018 ;86:89-94.
15. Montaña, L & Chavez FR. Respuesta inmune, innata y adaptativa: ¿Son los TLRs el eslabón perdido?. *Rev Fac Med UNAM.* 2008;51(2), 60-62.
16. Ruiz-Sánchez BP, Cruz-Zárate D, Estrada-García I, Wong-Baeza I. Innate lymphoid cells and their role in immune response regulation. *Rev Alerg Mex.* 2017;64(3):347-363.
17. Dong C & Martinez G. T cells Usual Subsets. *Nat Rev Immunol.* 2010.
18. Purmana C, Camous X, Larbi A. An Overview of T Cell Subsets and Their Potential Use as Markers of Immunological Ageing. *Int Trends Immun.* 2013; 1(4), 21-32.
19. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. *Th17: An Effector CD4 T Cell Lineage with Regulatory T Cell Ties.* *Immunity.* 2006; 24(6), 677–688.

20. Meyer U. Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. *Brain Behav Immun.* 2011; 25(8):1507-1518.
21. Baricheto T, Simoes LR, Quevedo J, Zhang XY. Microglial Activation and Psychotic Disorders: Evidence from Pre-clinical and Clinical Studies. *Curr Top Behav Neurosci.* 2019;1-45.
22. Khandaker GM, Dantzer R. Is there a role for immune-to-brain communication in schizophrenia? *Psychopharmacology.* 2016;233(9):1559-1573.
23. Fan X, Pristach C, Liu EY, Freudenreich O, Henderson DC, Goff DC. Elevated serum levels of C-reactive protein are associated with more severe psychopathology in a subgroup of patients with schizophrenia. 2007;149(1-3):267-71
24. Boozalis T, Teixeira AL, Cho RY-J, Okusaga O. *C-Reactive Protein Correlates with Negative Symptoms in Patients with Schizophrenia.* *Frontiers Public Health.* 2018; 5(360): 1-6.
25. Li H, Zhang Q, Li N, Wang F, Xiang H, Zhang Z, et al. *Plasma levels of Th17-related cytokines and complement C3 correlated with aggressive behavior in patients with schizophrenia.* *Psychiatry Res.* 2016; 246, 700–706.
26. Ding M, Song X, Zhao J, Gao J, Li X, Yang G, et al. *Activation of Th17 cells in drug naïve, first episode schizophrenia.* *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2014; 51, 78–82.
27. Sperner-Unterweger B, Whitworth A, Kemmler G, Hilbe W, Thaler J, Weiss G, Fleischhacker WW. *T-cell subsets in schizophrenia: a comparison between drug-naïve first episode patients and chronic schizophrenic patients.* *Schizophrenia Res.* 1999; 38(1), 61–70.
28. Drexhage RC, Hoogenboezem TA, Cohen D, Versnel MA, Nolen WA, van Beveren NJM, Drexhage HA. *An activated set point of T-cell and monocyte inflammatory networks in recent-onset schizophrenia patients involves both pro- and anti-inflammatory forces.* *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011; 14(6), 746–755.
29. Kelly D, Li X, Feldman S, Clark S, Liu F, Buchanan R, Tonelli L. *Increased Circulating Regulatory T Cells in Medicated People With Schizophrenia.* *Psychiatry, Res.* 2018; 269:517-523.
30. Şimşek Ş, Yıldırım V, Çim A, Kaya S. *Serum IL-4 and IL-10 Levels Correlate with the Symptoms of the Drug-Naïve Adolescents with First Episode, Early Onset Schizophrenia.* *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2016; 26(8), 721–726.
31. Xiu MH, Yang GG, Tan YL, Chen DC, Tan SP, Wang ZR, et al. *Decreased interleukin-10 serum levels in first-episode drug-naïve schizophrenia: Relationship to psychopathology.* *Schizophrenia Res.* 2014; 156(1), 9–14.
32. Falcone T, Carlton E, Lee C, Janigro M, Fazio V, Forcen FE, et al. *Does Systemic Inflammation Play a Role in Pediatric Psychosis?* *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2015; 9(2), 65-78.
33. Perkovic M, Erjavec G, Strac D, Uzun S, Kozumplik O, Pivac N. *Theranostic Biomarkers for Schizophrenia.* *Int J Mol Sci.* 2017; 18(4), 1-38.
34. Rodrigues-Amorim D, Rivera-Baltanás T, López M, Spuch C, Olivares JM, Agís-Balboa RC. *Schizophrenia: A review of potential biomarkers.* *J Psychiatr Res.* 2017; 93, 37–49.
35. Adamowska S, Adamowski T, Frydecka D, Kiejna A. *Diagnostic validity Polish language version of the questionnaire MINI-KID (Mini International Neuropsychiatry Interview for Children and Adolescent).* *Compr Psychiatry,* 55(7), 1744–1750.

36. Sheehan DV, Sheehan KH, Shytle RD, Janavs J, Bannon Y, Rogers JE, et al. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). 2010; 71(3):313-26.
37. De la Peña OF, Esquivel AG, Pérez GAJ, Palacios CL. Validación Concurrente para Trastornos Externalizados del MINI-Kid y la Entrevista Semi-estructurada para Adolescentes. Rev Chil Psiquiatr Neurol Infanc Adolesc 2009;20(1):8-12.
38. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261-276.
39. Yehya A, Ghuloum S, Mahfoud Z, Opler M, Khan A, Hammoudeh S, et al. Validity and Reliability of the Arabic Version of the Positive and Negative Syndrome Scale. Psychopathology.2016; 49(3), 181–187.
40. Fresán A, De la Fuente-Sandoval C, Lozaga C, García-Anaya M et al. A forced ve-dimensional factor analysis and concurrent validity of the Positive and Negative Syndrome Scale in Mexican schizophrenic patients. Schizophr Res 2005;72(2-3):123-129.
41. Savitz AJ, Lane R, Nuamah I, Gopal S, Hough D. Efficacy and Safety of Paliperidone Extended Release in Adolescents With Schizophrenia: A Randomized, Double-Blind Study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.. 2015; 54(2), 126–137.
42. Koshikawa Y, Takekita Y, Kato M, Sakai S, Onohara A, Sunada N, et al. The Comparative Effects of Risperidone Long-Acting Injection and Paliperidone Palmitate on Social Functioning in Schizophrenia: A 6-Month, Open-Label, Randomized Controlled Pilot Trial. Neuropsychobiology.2016; 73(1), 35–42.
43. Tan Y, Li Y, Tan S, Wang Z, Yang F-D, Cao B, et al. Increased interleukin-2 serum levels were associated with psychopathological symptoms and cognitive deficits in treatment-resistant schizophrenia. Schizophr Res. 2015;169(1-3), 16–21.
44. Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Bousoño M, Bascaran MT, Guzman-Quilo C, Bobes C. Validación de la versión española de la escala de Funcionamiento Personal y Social en pacientes ambulatorios con esquizofrenia estable o inestable. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.) 2011;4(1):9—18.
45. Ulloa R-E, Apiquian R, Victoria G, Arce S, González N, Palacios L. *Validity and reliability of the Spanish version of the Personal and Social Performance scale in adolescents with schizophrenia. Schizophrenia Res. 2015; 164(1-3), 176–180.*
46. Garcia-Rizo C, Casanovas M, Fernandez-Egea E, Oliveira C, Meseguer A, Cabrera B, et al. *Blood cell count in antipsychotic-naive patients with non-affective psychosis. Early Interv Psychiatry.2017;13(1):95-100.*
47. Bustan Y, Drapisz A, Ben Dor DH, Avrahami M, Schwartz-Lifshitz M, Weizman A, et al. *Elevated neutrophil to lymphocyte ratio in non-affective psychotic adolescent inpatients: Evidence for early association between inflammation and psychosis. Psychiatry Res. 2018; 262, 149–153.*
48. Miller BJ, Gassama B, Sebastian D, Buckey B, Mellor A. Meta-analysis of lymphocytes in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. Biol Psychiatry. 2013; 73(10):993-999.

ANEXOS

Anexo 1. Carta de aprobación del proyecto general, 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 ULLOA 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 *II3/02/0618*, se han revisado las modificaciones sugeridas y ha sido dictaminado como **aprobado**.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE

MTRA. ELIANA MEDRANO NAVA
SECRETARIA TECNICA

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



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



2019
ANIVERSARIO DE
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: "Perfil inmunológico en adolescentes con esquizofrenia de un hospital psiquiátrico infantil de la Ciudad de México y su relación con los síntomas".

Clave de registro: II3/02/0618/Tb

Tesis de: Especialidad en Psiquiatría infantil y del adolescente

Tesista: Emmanuel Ramón Gastélum Rosas

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 (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. 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: II3/02/0618

¿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 4. Consentimiento informado para los padres.

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 instrumentos 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 antiinflamatorios. 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 estarán 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

Nombre y firma del testigo

Fecha

Anexo 5. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI-KID).

M.I.N.I. KID

MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW para Niños y Adolescentes

Versión en Español

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

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

Versión 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.

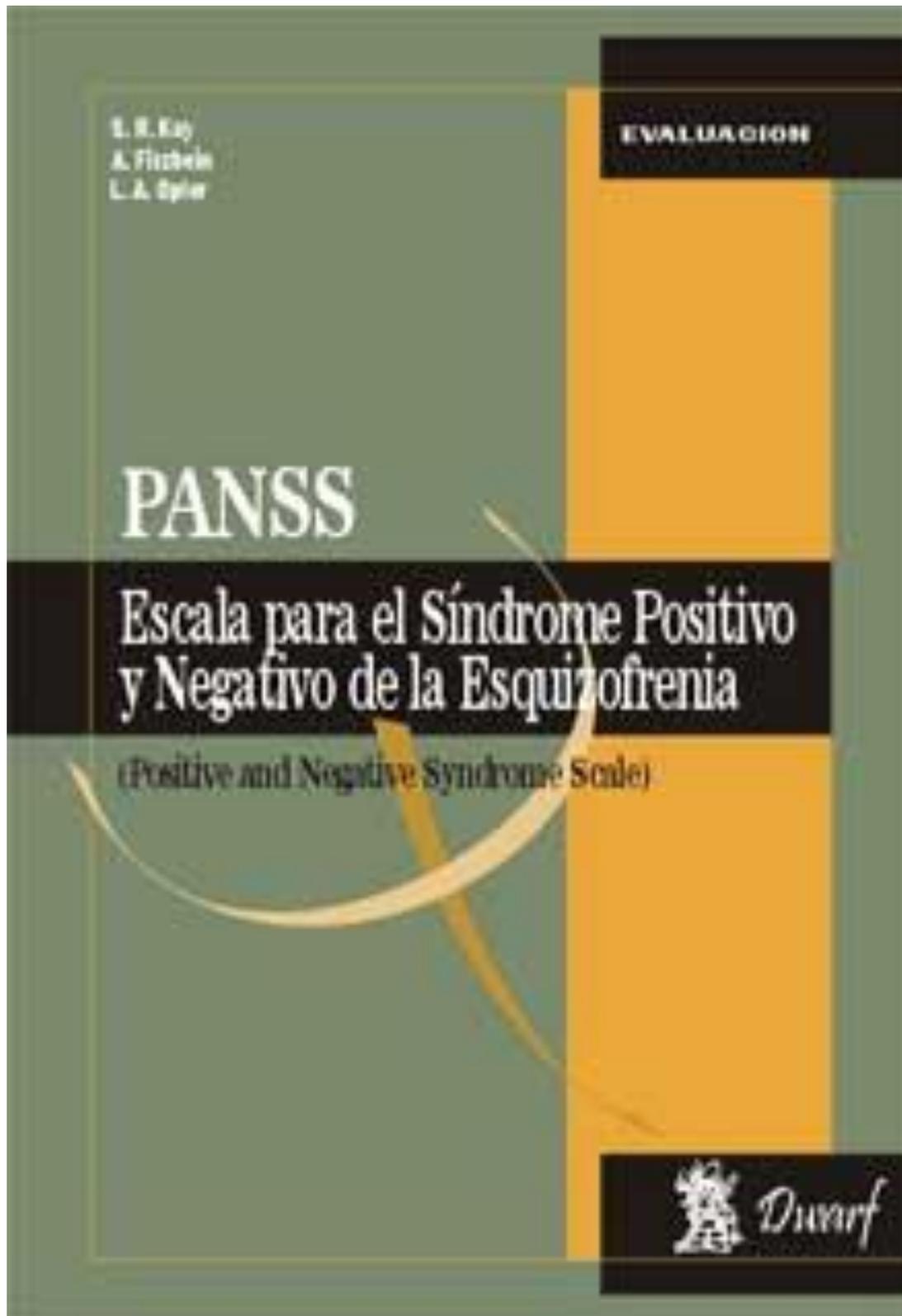
La MINI para adultos está disponible:

En un programa para la computadora en el "Medical Outcome Systems, Inc" en www.medical-outcomes.com

También está disponible gratuito a través del "Medical Outcome Systems, Inc" en 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

Anexo 6. Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia (PANSS).



Anexo 7. Escala del Desempeño Personal y Social (PSP).

Nombre del paciente: _____
 Edad : _____
 Fecha de Aplicación : _____
 Evaluador : _____

ESCALA DE DESEMPEÑO PERSONAL Y SOCIAL (PSP)
*Por favor clasifique el nivel de funcionamiento del paciente durante el último mes.
 En esta escala se considera 4 dominios principales del funcionamiento:*

	Ausente	Leve	Manifiesta	Marcado	Severo	Muy severo
a) Actividades socialmente útiles; incluyendo el trabajo y el estudio.	1	2	3	4	5	6
b) Relaciones personales y sociales.	1	2	3	4	5	6
c) Cuidado personal.	1	2	3	4	5	6
d) Conductas perturbadoras y agresivas.	1	2	3	4	5	6

Puntaje:
 Total: _____

Anexo 8. Carta de aprobación del proyecto general por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”.



Comité de Ética en Investigación

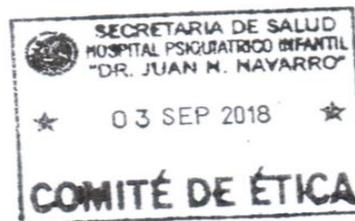
Ciudad de México, 03 de Septiembre de 2018.
Oficio Núm. 20

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 H1-02-0618, 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



C.c.p Archivo CEI/HPI/DJNN

Anexo 9. Carta de aprobación del proyecto actual por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



CCINSHAE
COMISIÓN COORDINADORA DE
INSTITUTOS NACIONALES DE SALUD
Y HOSPITALES DE ALTA ESPECIALIDAD

SERVICIOS DE ATENCIÓN
PSIQUIÁTRICA



2019

Ciudad de México, 10 de julio de 2019.

Asunto: Carta de aprobación

Dr. Emmanuel Ramón Gastélum Rosas
Tesista

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: **“Perfil inmunológico en adolescentes con esquizofrenia de un hospital psiquiátrico infantil de la Ciudad de México y su relación con los síntomas”**.

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

Atte.



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

Av. San Buenaventura 86, Colonia Belisario Domínguez, Alcaldía Tlalpan, C.P.
14080, CDMX.
+52 (55) 5573 4844, +52 (55) 5573 4866 y +52 (55) 5573 2855. Sitio web
www.gob.mx/salud/sap/



Anexo 10. Certificado del curso en línea “Protecting Human Research Participants” avalado por “The National Institutes of Health”.

