

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



TESIS:

Edad paterna avanzada y su impacto sobre los síntomas y la cognición de
adolescentes con Esquizofrenia

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

Ivonne Núñez Nolasco

TUTORA:

Dra. Rosa Elena Ulloa Flores

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Rosa", positioned above a horizontal line.

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2021



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:

Ivonne Núñez Nolasco

Correo electrónico: ivonne_nn@hotmail.com, ivonne3nn@gmail.com

Nombre del Tutor (a):

Dra. Rosa Elena Ulloa Flores

Correo electrónico: eulloa@hotmail.com

Institución donde labora: Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro

RESUMEN

Antecedentes: Dentro de los factores de riesgo para esquizofrenia que se han estudiado más a fondo en los últimos años, se encuentra la edad paterna avanzada, la cual no solo se ha asociado a edad de inicio de la enfermedad, sino también a mayor intensidad de síntomas positivos, negativos y cognitivos. No obstante, jamás se ha estudiado en una muestra de adolescentes de habla hispana.

Objetivo: Determinar la frecuencia de edad paterna avanzada en adolescentes con esquizofrenia y su relación con la gravedad de la enfermedad y la disfunción cognitiva.

Material y métodos: Se trata de un estudio transversal comparativo, en adolescentes con diagnóstico de Esquizofrenia o Trastorno esquizofreniforme, reclutados en las unidades de hospitalización, servicio de urgencias y consulta externa del Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro. Se compararon las características clínicas, la calificación del PANSS, de la batería MCCB y PSP en pacientes con y sin edad paterna avanzada mediante pruebas descriptivas, comparativas y de correlación.

Resultados: La muestra incluyó a 67 pacientes, de los cuales 68.7% fueron hombres. La mediana de edad paterna fue 30 años, tomándose como punto de corte para establecer como edad paterna avanzada (EPA). El 53.7% de los participantes resultaron con EPA. La comparación de estos grupos no encontró diferencias significativas. Sin embargo, aquellos con EPA presentaron menor severidad de los síntomas, mejor funcionalidad y mayor número de casos que estaban cursando con primer episodio psicótico.

Conclusiones: No se encontraron diferencias entre los pacientes con y sin edad paterna avanzada, esto se puede deber a que ésta constituye un factor de riesgo de menor influencia sobre la severidad de los síntomas y funcionalidad global de los pacientes.

Términos MeSH: Edad Paterna Avanzada (EPA), Esquizofrenia de inicio temprano, severidad de síntomas y desempeño cognitivo.

ÍNDICE GENERAL

Hoja de datos	1
Resumen	2
Índice general	3
Índice de tablas	4
Introducción	5
Marco teórico	6
Planteamiento del problema	10
Justificación	10
Hipótesis	10
Objetivo general y específicos	10
Material y métodos	11
Resultados	17
Discusión	20
Conclusiones	22
Limitaciones y recomendaciones	22
Referencias	23
Anexos	28

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de PANSS, batería MCCB y PSP	19
Tabla 2. Comparación de las variables demográficas y el puntaje de escalas entre sujetos con y sin EPA.	20
Tabla 3. Valores promedio (DE) de las puntuaciones obtenidas en la escala MCCB en pacientes con y sin EPA.	21

INTRODUCCIÓN

El tema de esquizofrenia ha sido estudiado desde hace varias décadas, sin llegar hasta el momento a una causa única y específica que explique la aparición de ésta. A lo largo de varios años de estudio de estos pacientes, se ha llegado a la conclusión de que es un conjunto de diversos factores de riesgo genéticos, culturales, psicosociales y ambientales, que combinados favorecen la aparición de este trastorno en determinado sujeto, siendo su cuadro clínico único, a pesar de que comparta los criterios principales del diagnóstico con el resto de los individuos con el mismo trastorno.

Dentro de los factores de riesgo que se han estudiado más a fondo en los últimos años, se encuentra la edad paterna avanzada, la cual ha traído un debate sobre su influencia en la aparición de esquizofrenia, ya que a pesar de que esta relación es claramente observable y ha sido aceptada por el consenso médico, hasta la actualidad no se ha podido dilucidar el mecanismo etiológico ni fisiopatogénico mediante el cual actúa. Algunos estudios actuales han comprobado esta influencia y proponen como posible mecanismo etiopatogénico las mutaciones de novo; sin embargo, otros estudios también han determinado que no es suficiente la evidencia actual para concluir que las mutaciones de novo son la causa principal. Finalmente, se ha determinado por las últimas revisiones sistematizadas, que se trata de una combinación de factores (incluyendo las mutaciones de novo y factores epigenéticos), lo que lleva a que cierto individuo con antecedente de edad paterna avanzada presente la enfermedad, así como a un peor pronóstico asociado a mayor intensidad de síntomas positivos, negativos y cognitivos. Esta es la principal razón por la que los resultados del actual estudio generarán una importante aportación y avance a los conocimientos que se tienen sobre la esquizofrenia esporádica y familiar, específicamente en la población de adolescentes, ya que las únicas investigaciones que existen hasta el momento están enfocadas en la población en general, sin realizar esta división entre sujetos pediátricos y adultos. De esta manera, podremos incidir en un tratamiento y rehabilitación neurocognitiva oportuna y más eficiente.

MARCO TEÓRICO

La esquizofrenia hace referencia a un trastorno del neurodesarrollo, en el que los signos y síntomas suelen ser variables e incluyen cambios en la percepción, la emoción, cognición, pensamiento y comportamiento. La expresión de estas manifestaciones es diferente en cada paciente y varía con el tiempo, pero el efecto de la enfermedad es grave y prolongado, causando una disminución de la calidad de vida del enfermo y sus familiares, siendo una de las 10 primeras causas de discapacidad de acuerdo a la OMS^(1,2).

Se estima que la incidencia anual media de la esquizofrenia, es alrededor del 0,7% de la población general, siendo algo mayor en varones. En México la prevalencia de esquizofrenia va del 0.7% al 1.3%, similar a la del resto del mundo. Los trastornos psicóticos son raros en niños, mientras que su incidencia y prevalencia aumentan conforme entran a la adolescencia. Estudios clínicos muestran que menos del 1% de todos los casos reportados con esquizofrenia tienen un inicio antes de los 10 años y el 4% antes de los 15 años. La prevalencia de esquizofrenia en niños y adolescentes es de 0.23%, de los cuales el 50% son menores de 16 años⁽²⁾. Se sabe poco acerca de la prevalencia a nivel mundial de la esquizofrenia de inicio temprano, en Estados Unidos la prevalencia de esquizofrenia de inicio en la infancia es de 0.04% y en Alemania de 0.01%⁽³⁾.

Los factores de riesgo asociados a esquizofrenia son múltiples; es decir, existe heterogeneidad de sus factores asociados. Aunque en la mayoría de los pacientes la enfermedad se presenta de manera esporádica, se observa que dentro de los casos familiares la heredabilidad es del 80%⁽⁴⁾. En un estudio realizado en Barcelona en 2005⁽⁵⁾, se estudió una serie consecutiva de 148 pacientes diagnosticados de Esquizofrenia Familiar o Esporádica según la presencia o no de antecedentes familiares, observándose en los resultados que en el grupo de Esquizofrenia familiar la edad media de inicio de la enfermedad de 20,4 años y en el grupo de Esquizofrenia esporádica una edad media de inicio de la enfermedad de 20,3 años; sin embargo, una de las limitaciones de este estudio es que se trabajó con una muestra pequeña de pacientes. En un estudio de investigación más reciente, realizado en Australia⁽⁶⁾, se compararon los factores de riesgo de pacientes con esquizofrenia de inicio temprano con los de inicio tardío, encontrándose que a mayor edad de inicio, menor historia familiar de esquizofrenia, es decir, menor riesgo de heredabilidad y mayor asociación a factores de riesgo psicosociales.

El papel que juega el medio ambiente en el inicio de la esquizofrenia, también tiene una carga importante como factor de riesgo. La presentación anómala y la obtención por cesárea son las complicaciones obstétricas más asociadas a pacientes con inicio de esquizofrenia antes de los 22 años; la infección prenatal de influenza y/o *Toxoplasma gondii* y las infecciones durante la infancia han mostrado asociación con esquizofrenia. La malnutrición materna durante el embarazo y el consumo de cannabis (sobre todo a una temprana edad) puede aumentar el riesgo al doble de esquizofrenia en la adultez de su hijo. Algunos factores de riesgo psicosociales que se han visto implicados son la migración, el consumo de sustancias psicoactivas, discriminación, violencia, crimen, el grado de urbanización durante la educación de un individuo, el trauma infantil y la negligencia ^(1, 2).

Uno de los factores de riesgo fuertemente implicado en la aparición y desarrollo de la esquizofrenia, es la edad paterna avanzada (EPA). Este concepto hace referencia a la edad del padre al momento de la concepción de su primer hijo/a⁽⁷⁻¹⁰⁾; a pesar de no existir una edad específicamente definida, para la mayoría es considerada una edad del padre mayor de 25 años^(7, 11). Se han postulado diversas hipótesis respecto a la asociación observada entre EPA y aparición de esquizofrenia esporádica (aquellos pacientes sin antecedentes heredofamiliares de esquizofrenia y aparición espontánea de la misma) ^(5, 12, 13). De acuerdo con una de las últimas revisiones sobre el tema⁽¹⁴⁾, el riesgo de presentar esquizofrenia aumenta considerablemente con la edad paterna al momento de la concepción, generalmente a una edad de 35 a 39 años y continúa aumentando de acuerdo con la edad paterna, ya que los padres mayores de 40 años presentaron un riesgo de 2 a 3 veces mayor de tener un hijo/a con esquizofrenia, que aquellos padres de 25 a 29 años, aunque estos resultados variaron de acuerdo a los diversos estudios de cohorte. Estudios de riesgo relativo mostraron mayor riesgo en descendencia femenina que en masculina^(14, 15).

Por otra parte, la EPA también se ha visto relacionada con la aparición de Trastornos del espectro autista, Trastorno bipolar, déficits en el desarrollo neurocognitivo y de la conducta, labio y paladar hendido, cáncer, malformaciones cardíacas congénitas, acondroplasia y epilepsia ⁽¹⁶⁾.

Los posibles efectos que tiene la edad paterna avanzada pueden explicarse por varias hipótesis: la primera postula que los rasgos de personalidad de un padre influyen sobre la edad a la que decide tener su primer hijo (por ejemplo, rasgos como preferir el aislamiento social), sin que este factor tenga que estar relacionado directamente con el proceso de envejecimiento, por lo que, en

estos casos, podría pensarse que el riesgo genético heredado provenga de la madre, más que del lado del padre. Sin embargo, se ha encontrado que no existe asociación entre los rasgos de personalidad (aislamiento social, rigidez, ansiedad e hipersensibilidad) y la edad a la que tienen su primer hijo/a, tanto en hombres como mujeres ^(14, 17, 18).

La segunda hipótesis sugiere que las mutaciones de novo en los gametos paternos, como consecuencia del envejecimiento, son la causa primordial asociada a la aparición de esquizofrenia. Es necesario tener en cuenta que la tasa de mutaciones en humanos es de 1.1×10^{-8} por cada generación de nucleótido; es decir, el total de cambios de novo se duplican cada 16.5 años, y que por lo tanto las mutaciones puntuales se van acumulando a lo largo del tiempo (principalmente de origen paterno, ya que éstas ocurren mediante la espermatogénesis a lo largo de la vida de un hombre)^(14, 20). Por esta razón se considera como el principal posible mecanismo que sustenta los efectos de la EPA^(14, 21), aunque las mutaciones de novo también pueden ocurrir en casos de esquizofrenia familiar ⁽¹⁹⁾.

La tercera hipótesis es la de “selección única de espermatogonias”, la cual postula que estas células madre con mutaciones en ciertos loci (puntuales o CNV) pueden ganar ventaja sobre las células madre no mutadas, mediante expansión clonal en los testículos, y por lo tanto favorecer una proliferación anormal de espermatogonias mutadas^(14, 22). Los genes que codifican estas espermatogonias provienen de la vía RTK/RAS/MAPK, cuya alteración está comprometida en muchos de los trastornos de neurodesarrollo⁽²³⁾. Los autores que apoyan la hipótesis de selección única de espermatogonias, sustentan que este mecanismo podría explicar la persistencia transgeneracional de los efectos de EPA ⁽²⁴⁾.

Otros mecanismos propuestos para explicar la asociación entre EPA y trastornos del neurodesarrollo son los cambios epigenéticos, en especial la metilación del DNA, ya que persiste en las células a pesar de su división mitótica. Durante el envejecimiento la tasa de metilación aumenta en diversos tejidos, entre ellos las células germinales del padre, en las cuales la metilación durante el estado cigótico, provoca una desregulación en el proceso de desarrollo, lo que probablemente aumenta el riesgo de desarrollo posterior de autismo y esquizofrenia⁽²⁵⁾. Sin embargo, esto sigue sin explicar los efectos de EPA en su descendencia, ya que las marcas de metilación son eliminadas antes del estadio de blastocisto, por lo que es poco probable que estos cambios epigenéticos heredados de parte del padre afecten el desarrollo de su descendencia, siendo esta hipótesis no descartada del todo hasta la fecha⁽¹⁴⁾.

En conclusión, de acuerdo a los diversos resultados mostrados en estudios experimentales, de cohorte y revisiones sistemáticas, se observa que los efectos de EPA son multifactoriales; es decir, la aparición de esquizofrenia en hijos de padres con edad avanzada, se debe a una combinación de factores heredados y de novo, los cuales pueden ser mutaciones genéticas, alteraciones epigenéticas y otros factores ambientales. Por otra parte, uno de los últimos estudios genéticos concluyó que el 50% de los efectos de EPA se debe a factores hereditarios y 10-20% a mutaciones de novo^(13,14).

La edad paterna avanzada no solo se ha propuesto como posible factor de riesgo para la esquizofrenia esporádica, sino que también se ha postulado como factor de riesgo para un inicio más temprano en los casos de esquizofrenia familiar⁽²⁶⁾. En el caso de la EPA asociada a esquizofrenia esporádica, se ha encontrado que no hay diferencia de género en la edad de inicio del padecimiento, mayor gravedad de los síntomas negativos y una peor evolución del cuadro ante la suspensión de medicamentos comparado con los casos de esquizofrenia sin EPA, lo que llevó a la conclusión de que aquellos esquizofrénicos con antecedente de EPA probablemente cuenten con una etiopatogenia distinta a aquellos que no cuentan con dicho antecedente⁽²⁷⁾.

El impacto que puede tener la EPA también se extiende al dominio de las funciones neurocognitivas del paciente con esquizofrenia, tal como se expone en un estudio realizado en 2019 en Grecia⁽²⁸⁾, en el cual se analizaron las diferencias neurocognitivas en los familiares no afectados, de 1er grado de pacientes con esquizofrenia familiar o esporádica, tomando en cuenta además la EPA. Se encontraron diferencias en funciones cognitivas específicas, como la memoria de trabajo y la velocidad de procesamiento, sugiriendo que algunas estas funciones podrían estar afectadas por factores heredables, a los que se añadía el efecto de la EPA. ⁽²⁶⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce la frecuencia de la edad paterna avanzada en pacientes adolescentes con esquizofrenia y si tiene efecto sobre la gravedad de los síntomas de los pacientes y su cognición.

JUSTIFICACIÓN

Los resultados del estudio aportarán información relevante y adicional sobre los factores de riesgo para esquizofrenia en la adolescencia, así mismo dicho conocimiento permitirá un manejo y rehabilitación integral de este tipo de pacientes, mejorando, por lo tanto, su funcionalidad.

HIPÓTESIS

H1: Existe una alta frecuencia de edad paterna avanzada en pacientes adolescentes con esquizofrenia.

H2: Los adolescentes con edad paterna avanzada mostrarán diferencias en la severidad de los síntomas, el desempeño cognitivo y funcionalidad en comparación con los adolescentes cuyo padre no tenía edad avanzada al nacimiento

OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

Objetivo general: Determinar la frecuencia de edad paterna avanzada en adolescentes con esquizofrenia y su relación con la gravedad de la enfermedad, la disfunción cognitiva y la funcionalidad.

Objetivos específicos:

- a) Comparar los síntomas positivos y negativos de los pacientes adolescentes esquizofrénicos con y sin edad paterna avanzada, que lleven seguimiento en el Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro.
- b) Comparar el desempeño cognitivo en pacientes adolescentes esquizofrénicos con y sin edad paterna avanzada, que lleven seguimiento en el Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro.

- c) Comparar la funcionalidad personal y social en pacientes adolescentes esquizofrénicos con y sin edad paterna avanzada, que lleven seguimiento en el Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio: Estudio transversal comparativo

Diseño del Estudio y descripción de la población: Se trata de un estudio en adolescentes con diagnóstico de Esquizofrenia o Trastorno esquizofreniforme, reclutados en las unidades de hospitalización, servicio de urgencias y consulta externa del hospital, que fueron evaluados previo al tratamiento farmacológico en relación a sus síntomas y cognición.

Criterios de Inclusión:

- Adolescentes de 12 a 17 años de ambos sexos
- Diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme.
- Pacientes en su primer episodio psicótico o previamente diagnosticados
- Que cuenten con un padre o tutor responsable.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con consumo de alguna sustancia psicoactiva, con un patrón de consumo diario, con más de 1 año de duración.

Criterios de eliminación:

- Si el tutor o representante legal del sujeto no desea continuar con la participación durante el estudio.
- Pacientes en los que no se tenga registro de la edad paterna al momento de su concepción.

Variables

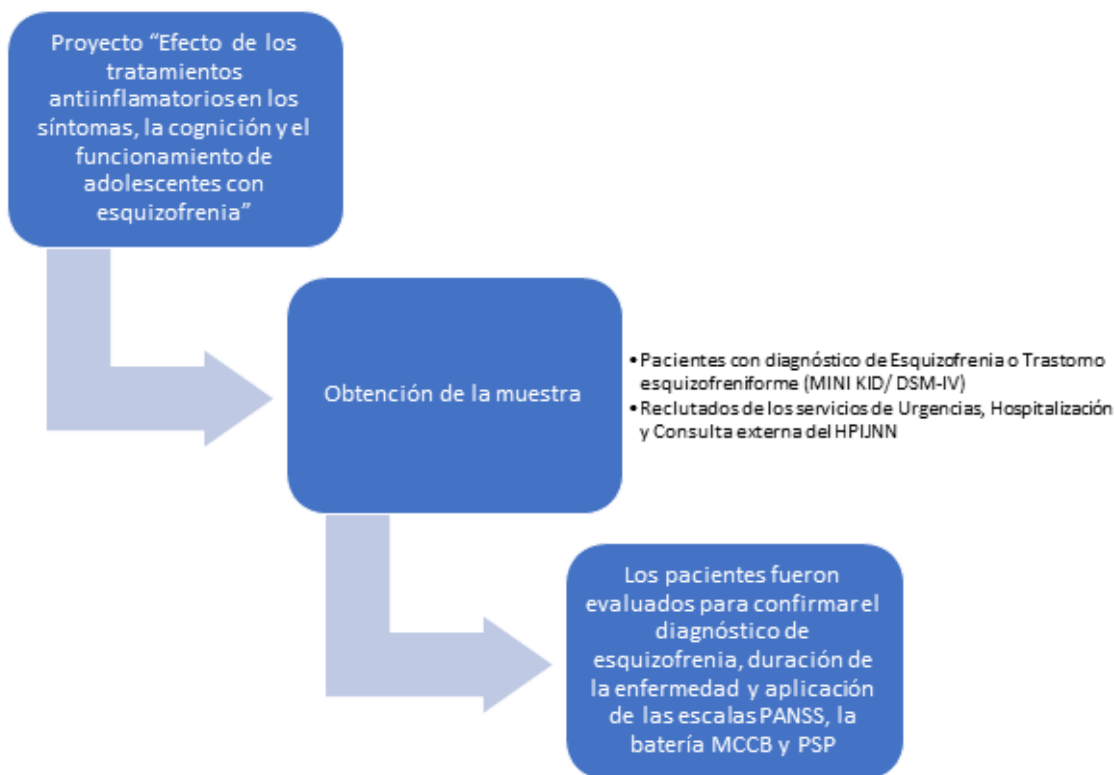
DEFINICIÓN DE VARIABLES					
Nombre de la variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Definición operacional	Indicador
Edad paterna avanzada (EPA)	Edad del padre del paciente al momento de la concepción de su primer hijo(a)	Cualitativa, independiente			Edad referida por el padre durante el interrogatorio directo. Si la edad del padre al momento de la concepción es >30 años, indica una edad paterna avanzada (EPA)
Gravedad	Los síntomas positivos, negativos y cognitivos	Cuantitativa, dependiente	Ordinal	La gravedad se mide de acuerdo al puntaje obtenido en PANSS	La escala PANSS Está formada por tres subescalas: la <i>positiva</i> (PANSS-P), la <i>negativa</i> (PANSS-N) y la de <i>psicopatología general</i> (PANSS-PG).
Desempeño cognitivo en adolescentes con esquizofrenia	Déficit atencional, de la memoria de trabajo, verbal, y visual. Alteraciones en funciones ejecutivas, de planificación y abstracción en adolescentes con esquizofrenia.	Cuantitativa, dependiente	Ordinal	Escala MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB)	El MCCB incluye diez pruebas que evalúan siete dominios cognitivos: velocidad de procesamiento, aprendizaje verbal y visual, memoria de trabajo verbal y no verbal, razonamiento y solución de problemas, atención sostenida, y cognición social.

Procedimiento

El presente estudio se deriva del proyecto “Efecto de los tratamientos antiinflamatorios en los síntomas, la cognición y el funcionamiento de adolescentes con esquizofrenia”, del cual la investigadora principal es la Dra. Rosa Elena Ulloa Flores. Por lo que la muestra fue obtenida de la base de datos de dicho proyecto.

Los participantes contaban con el diagnóstico de Esquizofrenia o Trastorno esquizofreniforme (corroborado mediante MINI KID, al cual a su vez está basado en los criterios diagnósticos del DSM-IV) y fueron reclutados de los servicios de Urgencias, Hospitalización continua (UAV y UAM) y Consulta externa del Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro.

Los pacientes fueron evaluados para confirmar el diagnóstico de esquizofrenia, duración de la enfermedad y aplicación de las escalas PANSS, la batería MCCB y PSP.



Cronograma

<u>Actividad</u>	<u>Julio 2020</u>	<u>Agosto- septiembre 2020</u>	<u>Octubre- Diciembre 2020</u>	<u>Enero- marzo 2021</u>	<u>Mayo 2021</u>
<u>Elaboración Protocolo</u>	<u>X</u>				
<u>Aprobación por comité de ética</u>		<u>X</u>			
<u>Concentración de datos</u>			<u>X</u>		
<u>Análisis de resultados</u>				<u>X</u>	
<u>Elaboración y entrega de informe final</u>					<u>X</u>

Instrumentos de medición

PANSS

La escala de síndromes positivo y negativo (*The Positive and Negative Syndrome Scale PANSS*) valora la severidad de los síntomas en el momento actual y consta de 30 reactivos que se puntúan de 1 (ausente) a 7 (extremo). Está formada por tres subescalas: la *positiva* (PANSS-P), la *negativa* (PANSS-N) y la de *psicopatología general* (PANSS-PG).

Los autores son S. R. Kay, A. Fiszbein, L. A. Pler, su idioma original es en inglés y la validación en español fue en 1994 por Peralta y Cuesta. Sus propiedades psicométricas han sido

ampliamente estudiadas presentando buena validez interobservador y de constructo, elevada consistencia interna y adecuada confiabilidad temporal ^(29, 30).

Debe ser administrada por un clínico, utilizando la técnica de entrevista semiestructurada. Se aconseja entrenamiento previo en la utilización de la PANSS. El tiempo aproximado de aplicación es de 30-40min. Las puntuaciones de las escalas positiva, negativa y de psicopatología general se obtienen sumando las puntuaciones de cada ítem. La puntuación en la escala compuesta se obtiene restando la puntuación en la escala negativa a la puntuación en la escala positiva. Esta escala puede tener valencia positiva o negativa y sus valores pueden oscilar entre -42 y +42. No existen puntos de corte para las puntuaciones directas obtenidas, sino que éstas se transforman mediante una tabla de conversión en percentiles (5, 25, 50, 75 y 95). Si el trastorno esquizofrénico es positivo, negativo o mixto, existen 2 sistemas: a) el más restrictivo: Positivo cuando en la escala positiva más de 2 ítems obtienen una puntuación superior a 3 y en la escala negativa menor de 3 ítems obtienen una puntuación superior a 3. Negativo: cuando en la escala negativa más de 2 ítems obtienen una puntuación superior a 3 y la escala positiva menos de 3 ítems obtienen una puntuación superior a 3. Mixto: cuando en ambas escalas hay más de 2 ítems que obtienen puntuación >3. b) El menos restrictivo: Positivo cuando la valencia en la escala compuesta es (+). Negativo cuando la valencia en la escala compuesta es (-).

MATRICES (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) Consensus Cognitive Battery (MCCB).

El MCCB tiene como objetivo proporcionar una evaluación de los principales dominios cognitivos relacionados con la esquizofrenia. El MCCB incluye diez pruebas que evalúan siete dominios cognitivos: velocidad de procesamiento, aprendizaje verbal y visual, memoria de trabajo verbal y no verbal, razonamiento y solución de problemas, atención sostenida, y cognición social.

Los autores de esta escala son K. H. Nuechterlein, M. F. Green, R. S. Kern, L. E. Baade, D. M. Barch, J. D. Cohen, et al. Esta batería fue evaluada en su validez y confiabilidad en pacientes con esquizofrenia, mostrando confiabilidad temporal adecuada y correlación con otras pruebas que miden constructos similares⁽³¹⁾. Se aplica individualmente, generalmente en una sesión trabajando a lápiz y papel y en computadora, que va de 60 a 90 minutos.

Los 10 test que conforman la MATRICS son: Prueba de trazado parte A, Codificación de símbolos, Prueba de aprendizaje verbal de Hopkins- versión revisada, Escala de Memoria de Wechsler-III Amplitud de recuerdo espacial, Amplitud de letras y números, Laberintos, Prueba

breve de memoria visoespacial- versión revisada, Fluencia semántica (Nombres de animales), Test de inteligencia emocional de Mayer- Salovey- Caruso (Manejo de las emociones) y Prueba de ejecución continua- pares idénticos. Se trata de un cuestionario heteroaplicado que requiere entrenamiento para su administración. Además de los resultados individuales obtenidos de cada uno de los test, la MCCB aporta una puntuación compuesta de neurocognición (que incluye los 6 dominios cognitivos) y finalmente una puntuación compuesta total que incluye los dominios neurocognitivos y la cognición social. Las puntuaciones de cada participante se estandarizan a puntuaciones T ajustando por género y edad, mediante el programa de corrección con los datos del proceso de estandarización y obtención de datos normativos en población española ⁽³²⁾.

Escala de funcionamiento Personal y Social (PSP)

Consiste en una entrevista semiestructurada, heteroaplicada, de 5 ítems que evalúan en funcionamiento y calidad de vida en las siguientes 4 áreas: autocuidado; actividades sociales habituales, incluidos trabajo y estudio; relaciones personales y sociales; y comportamientos perturbadores y agresivos. El puntaje se obtiene mediante una escala Likert de gravedad de 6 puntos: 1 (ausente) al 6 (muy grave). Posteriormente usando un algoritmo de puntuación se transforma en un intervalo de 10 puntos, con un puntaje global de 100 al juntar las 4 áreas. Por último, teniendo en cuenta el funcionamiento en una relación de otras 9 áreas de la vida, se elige una puntuación específica del intervalo de 10 puntos. Fue validada para pacientes adolescentes con esquizofrenia en su versión española en el 2015 por Ulloa et al. ⁽³³⁾

Análisis estadístico

El análisis se hizo con el programa SPSS versión 21, se utilizó estadística descriptiva para las características demográficas y clínicas y estadística inferencial (χ^2 y t de Student) para comparar a los grupos de pacientes con y sin el antecedente de edad paterna avanzada. Finalmente se utilizó la prueba de correlación de Spearman para determinar la asociación entre la edad paterna y las calificaciones de las escalas PANSS, PSP y la batería MCCB. El nivel de significancia se fijó con $p \leq 0.05$.

Consideraciones éticas

El actual estudio de investigación cumple con el Reglamento de la Ley General de Salud (artículos 13 y 14, De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos), ya que fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro y será realizado por profesionales de la salud con conocimiento y experiencia en el tema. Así mismo, previo a su realización se obtendrán el consentimiento y asentimiento informado de parte de los participantes.

De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el actual estudio entra en la categoría de “Investigación con riesgo mínimo”, puesto que al aplicar las escalas PANSS y MCCB, no se manipuló la conducta de los individuos, así mismo no se realizó alguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 67 participantes, mediante muestreo propositivo no probabilístico, reclutados de las unidades de hospitalización y servicio de urgencias del Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N Navarro.

De la muestra obtenida, 21 fueron mujeres (31.3%) y 46 fueron hombres (68.7%). La edad mínima de los adolescentes fue de 12 años, la máxima fue de 17 años, el promedio 14.8 años y la DE de 1.6 años. En cuanto a la edad mínima de inicio de Esquizofrenia o Trastorno esquizofreniforme, se observa que fue a los 9 años, mientras que la edad máxima de inicio observada fue a los 17 años, la media obtenida fue de 14.13, con una DE de 1.9 años.

El 77% (n=52) de los participantes cursaba en ese momento con su primer episodio psicótico. Del total de la muestra, 37.3% contaban con el diagnóstico de Trastorno esquizofreniforme, 34.3% con Esquizofrenia paranoide, 28.4% Esquizofrenia indiferenciada.

En cuanto a los antecedentes de psicosis en familiares de primer grado, sólo 7.6% lo presentaron.

Los resultados de las escalas y la batería MCCB se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de PANSS, batería MCCB y PSP

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típica
PANSS Positivo	15.0	40.0	27.16	6.06
PANSS Negativo	11.0	42.0	25.83	7.08
PANSS General	23.0	72.0	47.82	11.72
BATERIA COGNITIVA MCCB				
Velocidad de procesamiento	-25	50	18.60	16.52
Atención/vigilancia	4	41	19.12	8.80
Memoria de trabajo	-1	53	27.51	12.89
Aprendizaje Verbal	2	53	32.20	8.55
Aprendizaje visual	13	59	34.54	12.62
Razonamiento y resolución de problemas	28	61	36.82	6.90
Cognición social	13	50	30.03	9.65
PSP GLOBAL	5	65	33.58	13.36

En cuanto a los datos obtenidos de los padres de los sujetos adolescentes, la edad mínima fue de 18, la máxima fue 46 años, la media de 30.77+- 6.62 y la mediana 30 años, tomándose ésta última como punto de corte para establecer como edad paterna avanzada. El 53.7% de los participantes resultaron con dicho antecedente.

Comparación de los pacientes con y sin edad paterna avanzada

Al comparar los resultados de las escalas aplicadas en los dos grandes grupos de sujetos, observamos algunas diferencias: un puntaje mayor en la subescala de psicopatología general

del PANSS en el grupo de sujetos sin antecedente de EPA, mayor funcionalidad en sujetos con EPA (observable en puntaje de PSP), mayor número de casos que estaban cursando con primer episodio psicótico y que presentaban familiares de 1er grado con el trastorno psiquiátrico estudiado, en el grupo de sujetos con EPA, comparados con aquellos sin EPA. (Tabla 2)

Tabla 2. Comparación de las variables demográficas y el puntaje de escalas entre sujetos con y sin EPA.

Variable	EPA N= 36	No EPA N=31	Estadística
Sexo	63.9%	74.2%	$\chi^2= 0.82$, $gl= 1$, $p= 0.365$
Primer episodio psicótico	80.6%	74.2%	$\chi^2= 0.3$, $gl= 1$, $p=0.53$
Familiares de 1er grado con psicosis	11.1%	3.3%	$\chi^2= 1.41$, $gl=1$, $p=0.23$
PANSS positivo	Media 26.667 (DE 6.603)	Media 27.742 (DE 5.415)	$t= 0.73$, $gl= 64.86$ $p= 0.467$
PANSS negativo	25.833 (DE 6.69)	25.839 (DE 7.62)	$t= 0.003$, $gl= 6.28$, $p= 0.998$
PANSS psicopatología general	46.44 (DE 12.94)	49.419 (DE 10.09)	$t= 1.05$, $gl=64.41$, $p= 0.295$
PSP GLOBAL	34.833 (DE 14.19)	32.129 (DE 12.39)	$t= 0.83$, $gl=64.98$, $p= 0.408$

Respecto a los resultados encontrados al aplicar la batería MCCB a los sujetos con y sin antecedente de EPA, se observa lo siguiente (tabla 3): menor puntaje en las subescalas de Atención/vigilancia y Razonamiento/resolución de problemas de sujetos con EPA; sin embargo, sin significancia estadística.

Tabla 3. Valores promedio (DE) de las puntuaciones obtenidas en la escala MCCB en pacientes con y sin EPA.

MCCB	EPA n= 36	NO EPA n=31	Estadística
Velocidad de procesamiento	18.89 (17.21)	18.27 (15.9)	t= 0.15, gl= 62.5, p= 0.88
Atención/vigilancia	18.09 (8.71)	20.29 (8.92)	t= 0.95, gl = 56.55, p= 0.34
Memoria de trabajo	28.49 (13.5)	26.37 (12.24)	t= 0.66, gl= 62.7, p= 0.51
Aprendizaje Verbal	33.69 (8.1)	30.47 (8.7)	t= 1.51, gl= 59.9, p= 0.13
Aprendizaje visual	35.49 (12.5)	33.4 (12.8)	t= 0.64, gl= 60.8, p= 0.51
Razonamiento y resolución de problemas	35.86 (6.10)	37.93 (7.69)	t= 1.19, gl= 55.09, p= 0.23
Cognición social	29.75 +- 1.9	30.37 +-9.52	t=0.24, gl=57, p=0.80

DISCUSIÓN

El objetivo del presente trabajo fue determinar la frecuencia de edad paterna avanzada en adolescentes con esquizofrenia y su relación con la gravedad de la enfermedad, la funcionalidad y la disfunción cognitiva. Los resultados mostraron que más de la mitad de la muestra (53.7%) presentó antecedente de edad paterna avanzada; sin embargo, no se observó asociación de ésta con el resto de las variables.

En el presente estudio el 53.7% de los sujetos calificó para EPA, lo cual constituye un porcentaje mayor al reportado en población general de acuerdo con los reportes del INEGI de 2018, donde el 18.4% de los hombres tuvo a su primer hijo entre los 30 a 34 años de edad⁽³⁴⁾ y concuerda con un estudio internacional reciente⁽³⁵⁾ donde se estimó un incremento en los casos de esquizofrenia de inicio en la adolescencia en relación al aumento en la edad paterna.

Así mismo, la proporción de hombres con EPA en nuestros resultados (63%) fue mayor que la

reportada por Rosenfield (55%)⁽²⁷⁾, esto puede deberse a que la muestra de Rosenfield incluyó adultos y que la esquizofrenia de inicio temprano está más asociada al sexo masculino. No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de antecedentes familiares de psicosis. Esta comparación se ha realizado en diversos estudios de casos y controles, con la finalidad de determinar el nivel de influencia que tiene este factor de riesgo en la presentación del cuadro clínico, llegando algunos^(27, 36) a proponer que existen perfiles clínicos en casos de esquizofrenia familiar distintos a los casos de esquizofrenia esporádica. En nuestro estudio hay más casos de antecedentes familiares en sujetos con EPA, lo cual contrasta con la suposición de que los pacientes con EPA son en su mayoría casos esporádicos, propuesto por Malaspina⁽³⁷⁾, Opler⁽³⁸⁾ y Rosenfield⁽²⁷⁾, quienes apoyan la aparición de la enfermedad como producto de mutaciones de novo. Más bien nuestros resultados corroboran lo propuesto en una de las revisiones sistemáticas recientes, donde reportan que el 50% del efecto de la EPA se debe a factores hereditarios y el 10 al 20% a mutaciones de novo⁽¹⁴⁾. Otros autores del tema, como Weiser⁽³⁹⁾, Torrey et al.⁽⁴⁰⁾, al no encontrar correlación entre EPA y riesgo para esquizofrenia, justifican que posiblemente los factores psicosociales que influyen en un padre para tener a su primer hijo a una edad avanzada, sea una de las causas de la asociación encontrada en otros estudios. Es decir, que la mayor frecuencia de antecedentes familiares en sujetos con EPA en la presente muestra representa a sujetos con vulnerabilidad genética, cuyos padres al contar con ciertos factores psicosociales (estatus socioeconómico, factores culturales y demográficos) retardaron su paternidad.

En cuanto a los resultados de la comparación de la gravedad de los síntomas, el presente estudio es similar a lo reportado por Rosenfield en 2010⁽²⁷⁾ y Opler en 2013⁽³⁸⁾, quienes encontraron que ambos grupos presentaron mismo puntaje en PANSS. Enlazado a esto, en nuestro estudio el MCCB mostró menor puntaje, aunque sin ser estadísticamente significativo, en las subescalas de Atención/vigilancia y Razonamiento/resolución de problemas de sujetos con EPA. Otros estudios que han evaluado la cognición en pacientes esquizofrénicos con otros antecedentes de riesgo, como sexo el masculino⁽⁴¹⁾, complicaciones obstétricas⁽⁴²⁾ y antecedentes familiares de psicosis⁽³⁶⁾ han reportado que la presencia de estos factores de riesgo se asociaba a peor funcionamiento cognitivo.

CONCLUSIONES

No se encontraron diferencias entre los pacientes con y sin edad paterna avanzada, esto se puede deber a que ésta constituye un factor de riesgo de menor influencia sobre la severidad de los síntomas y funcionalidad global de los pacientes.

LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

Dentro de las limitaciones que encontramos en nuestro estudio, podemos mencionar que la obtención de la información sobre la edad paterna al momento del nacimiento se realizó mediante interrogatorio directo hacia el padre, madre o paciente, en lugar de investigarse a través de registros como el acta de nacimiento de los pacientes. En este mismo sentido, otra variable que podría estar influyendo en el puntaje de PANSS, MCCB y PSP es la duración de psicosis no tratada, la cual no fue interrogada y podría relacionarse con EPA.

A pesar de las limitaciones mencionadas, podemos mencionar como fortaleza principal, que este es el primer estudio de adolescentes esquizofrénicos de habla hispana, lo cual amplía de manera importante la información en este grupo de pacientes.

Futuros estudios podrán evaluar otros factores de riesgo en forma conjunta a la EPA, para poder obtener mayor información acerca del peso de éstos en la evolución del trastorno, en particular en el desempeño cognitivo, e identificar subgrupos de pacientes con diferentes perfiles clínicos y de riesgo.

REFERENCIAS

1. Sadock Benjamin James, Sadock Virginia Alcott RP. Sinopsis de Psiquiatría. 11th ed. New York: Wolters Kluwer; 2015. 300–307 p.
2. Julio V. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. 8a ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2015. 226–240 p.
3. Ritsner M (Ed). Handbook of schizophrenia spectrum disorders. Vol 2. Ritsner MS (Ed), editor. New York: Springer US; 2011. 123 p.
4. Thapar A. Rutter's Child and Adolescent Psychiatry. 6a ed. UK: Wiley Blackwell; 2015. 774–782 p.
5. Parra I, Soto E, Santos JM, Parra I. Esquizofrenia familiar y esporádica : un estudio clínico comparativo. 2005;32(4):174–8.
6. Chen L, Selvendra A, Stewart A, Castle D. ScienceDirect Risk factors in early and late onset schizophrenia. Compr Psychiatry [Internet]. 2020;80(2018):155–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2017.09.009>
7. Wang SH, Liu CM, Hwu HG, Hsiao CK, Chen WJ. Association of older paternal age with earlier onset among co-affected schizophrenia sib-pairs. Psicol Med. 2020;45(May):2205–13.
8. Ek M, Wicks S, Svensson AC, Idring S, Dalman C. Advancing Paternal Age and Schizophrenia : The Impact of Delayed Fatherhood. 2015;41(3):708–14.
9. Pedersen C, McGrath J, Mortensen P PL. The importance of father ' s age to schizophrenia risk Dynamics of the meningeal CD4 β T-cell repertoire are defined by the cervical lymph nodes and facilitate cognitive. Mol Psychiatry. 2014;19:530–5.
10. Mortensen PB, Sc DM, Pedersen CB, Sc M, Sc DM. Paternal Age at Birth of First Child and Risk of Schizophrenia. Am J Psychiatry. 2011;168(January):82–8.
11. Fountoulakis KN, Gonda X, Siamouli M, Moutou K, Nimatoudis I, Kasper S, et al. Paternal and maternal age as risk factors for schizophrenia : a case – control study. Int J Psychiatry Clin Pract

[Internet]. 2017;0(0):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1391292>

12. Sipos A, Rasmussen F, Harrison G, Tynelius P, Lewis G, Leon DA, et al. Paternal age and schizophrenia : a population based cohort study. 2004;55(October):1–5.
13. Stefanis N, Papageorgiou C. Evidence of advanced parental age linked to sporadic schizophrenia. Res Artic Ερευνητική εργασία. 2019;30(1):17–20.
14. Janecka M, Mill J, Basson MA, Goriely A, Spiers H, Reichenberg A, et al. Advanced paternal age effects in neurodevelopmental disorders — review of potential underlying mechanisms. Nat Publ Gr [Internet]. 2017;7(1):e1019-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2016.294>
15. Byrne M, Agerbo E, Ewald H, Eaton W MP. Parental age and risk of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2003;60:673–678.
16. Taylor JL, Debost JPG, Morton SU, Wigdor EM, Heyne HO, Lal D, et al. for five disorders. Nat Commun [Internet]. 2019;1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-11039-6>
17. Piven J, Palmer P, Jacobi D, Childress D AS. Broader autism phenotype: evidence from a family history study of multiple-incidence autism families. Am J Psychiatry. 1997;154:185–190.
18. Puleo C, Reichenberg A, Smith C, Kryzak L, Silverman J. Do autism-related personality traits explain higher paternal age in autism? Mol Psychiatry. 2008;13:243–244.
19. Yang J, Visscher PM WN. Sporadic cases are the norm for complex disease. Eur J Hum Genet. 2009;18:1039–1043.
20. Durbin RM, Altshuler DL, Durbin RM, Abecasis GR, Bentley DR CA et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. Nature. 2010;467:1061–1073.
21. Iossifov I, O’Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N LD et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. Nature. 2014;515:216–221.
22. Goriely A WA. Missing heritability: paternal age effect mutations and selfish spermatogonia. Nat Rev Genet. 2010;11:589.
23. Krishnan A, Zhang R, Yao V, Theesfeld CL, Wong AK TA et al. Genomewide prediction and

- functional characterization of the genetic basis of autism spectrum disorder. *Nat Neurosci*. 2016;19:1454–1462.
24. Sampino S, Juszczak GR, Zacchini F, Swiergiel AH, Modlinski J LP et al. Grandpaternal age and the development of autism-like symptoms in mice progeny. *Transl Psychiatry*. 2014;4:e386.
 25. Milekic MH, Xin Y, O'Donnell A, Kumar KK, Bradley-Moore M MD et al. Age-related sperm DNA methylation changes are transmitted to offspring and associated with abnormal behavior and dysregulated gene expression. *Mol Psychiatry*. 2015;20:995–1001.
 26. Zouraraki C, Karagiannopoulou L, Karamaouna P, Pallis EG, Giakoumaki SG. Schizotypal traits, neurocognition , and paternal age in unaffected first degree relatives of patients with familial or sporadic schizophrenia ☆. 2019;273(December 2018):422–9.
 27. Rosenfield PJ, Kleinhaus K, Opler M, Perrin M, Learned N, Goetz R, et al. Later Paternal Age and Sex Differences in Schizophrenia Symptoms. *NIH Public Access*. 2011;116:1–8.
 28. Gratten J, Wray NR, Peyrot WJ, McGrath JJ, Visscher PM GM. Risk of psychiatric illness from advanced paternal age is not predominantly from de novo mutations. *Nat Genet*. 2016;48:718–724.
 29. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76. doi: 10.1093/schbul/13.2.261. PMID: 3616518.
 30. Peralta Martín V, Cuesta Zorita MJ. Validacion de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrenicos españoles [Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1994 Jul-Aug;22(4):171-7. Spanish. PMID: 7810373.
 31. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, Essock S, Fenton WS, Frese FJ 3rd, Gold JM, Goldberg T, Heaton RK, Keefe RS, Kraemer H, Mesholam-Gately R, Seidman LJ, Stover E, Weinberger DR, Young AS, Zalcman S, Marder SR. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*. 2008 Feb;165(2):203-13. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.07010042. Epub 2008 Jan 2. PMID: 18172019.
 32. Rodriguez-Jimenez R, Dompablo M, Bagney A, Santabárbara J, Aparicio AI, Torio I, Moreno-Ortega

- M, Lopez-Anton R, Lobo A, Kern RS, Green MF, Jimenez-Arriero MA, Santos JL, Nuechterlein KH, Palomo T. The MCCB impairment profile in a Spanish sample of patients with schizophrenia: Effects of diagnosis, age, and gender on cognitive functioning. *Schizophr Res.* 2015 Dec;169(1-3):116-120. doi: 10.1016/j.schres.2015.09.013. Epub 2015 Sep 26. PMID: 26416441.
33. Ulloa RE, 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. *Schizophr Res.* 2015 May;164(1-3):176-80. doi: 10.1016/j.schres.2015.02.010. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25728908.
34. <https://www.inegi.org.mx/programas/natalidad/>
35. Greenberg DR, Khandwala YS, Lu Y, Stevenson DK, Shaw GM, Eisenberg ML. Disease burden in offspring is associated with changing paternal demographics in the United States. *Andrology.* 2020 Mar;8(2):342-347. doi: 10.1111/andr.12700. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31478609.
36. Hintze B, Borkowska A. Associations Between Cognitive Function, Schizophrenic Symptoms, and Functional Outcome in Early-onset Schizophrenia With and Without a Familial Burden of Psychosis. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2015;52(3):6-12. PMID: 27357549.
37. Lee H, Malaspina D, Ahn H, Perrin M, Opler MG, Kleinhaus K, et al. Paternal age related schizophrenia (PARS): Latent subgroups detected by k-means clustering analysis. *Schizophr Res.* 2011a;128(1-3):143-149
38. Opler M, Malaspina D, Gopal S, Nuamah I, Savitz AJ, Singh J, Hough D. Effect of parental age on treatment response in adolescents with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013 Dec;151(1-3):185-90. doi: 10.1016/j.schres.2013.10.001. Epub 2013 Oct 18. PMID: 24144440; PMCID: PMC4208878.
39. Weiser M, Fenchel D, Frenkel O, Fruchter E, Burshtein S, Yehuda AB, Yoffe R, Bergman-Levi T, Reichenberg A, Davidson M, Sandin S. Understanding the association between advanced paternal age and schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med.* 2020 Feb;50(3):431-437. doi: 10.1017/S0033291719000242. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30827282.
40. E.F. Torrey, S. Buka, T.D. Cannon, J.M. Goldstein, L.J. Seidman, T. Liu, et al. Paternal age as a

risk factor for schizophrenia: how important is it? *Schizophr. Res.*, 114 (1–3) (2009), pp. 1-5

41. Pérez-Garza R, Victoria-Figueroa G, Ulloa-Flores RE. Sex Differences in Severity, Social Functioning, Adherence to Treatment, and Cognition of Adolescents with Schizophrenia. *Schizophr Res Treatment*. 2016;2016:1928747. doi: 10.1155/2016/1928747. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27703813; PMCID: PMC5039268.
42. Teigset CM, Mohn C, Rund BR. Gestational length affects neurocognition in early-onset schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2016 Oct 30;244:78-85. doi: 10.1016/j.psychres.2016.07.017. Epub 2016 Jul 12. PMID: 27474856.

ANEXOS

Anexo 1 Escala PANSS

RESUMEN DE PUNTUACIONES

Escala Positiva (PANSS-P)							
1. Delirios	1	2	3	4	5	6	7
2. Desorganización Conceptual	1	2	3	4	5	6	7
3. Alucinaciones	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. Susplicacia/perjuicio	1	2	3	4	5	6	7
7. Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7
Total PANSS-P							
Escala Negativa (PANSS-N)							
1. Embotamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7
2. Retraimiento emocional	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. Pensamiento abstracto	1	2	3	4	5	6	7
6. Fluidez de la conversación	1	2	3	4	5	6	7
7. Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7
Total PANSS-N							
Índice compuesto (Total PANSS-P) - (Total PANSS-N)							
Psicopatología General (PANSS-PG)							
1. Preocupación somática	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 / posturas	1	2	3	4	5	6	7
6. Depresión	1	2	3	4	5	6	7
7. Entorpecimiento motor	1	2	3	4	5	6	7
8. Falta de colaboración	1	2	3	4	5	6	7
9. Pensamientos inusuales	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 insight	1	2	3	4	5	6	7
13. Trastornos de la volición	1	2	3	4	5	6	7
14. Control deficiente de los impulsos	1	2	3	4	5	6	7
15. Ensimismamiento	1	2	3	4	5	6	7
16. Evitación social activa	1	2	3	4	5	6	7
Total PANSS-PG							

RESULTADOS

<i>SÍNDROME POSITIVO</i>		PUNTOS		PERCENTIL
<i>SÍNDROME NEGATIVO:</i>		PUNTOS		PERCENTIL
<i>ÍNDICE COMPUESTO:</i>		PUNTOS		PERCENTIL
<i>PSICOPATOLOGÍA GENERAL:</i>		PUNTOS		PERCENTIL

<i>SISTEMA RESTRICTIVO:</i>	
<i>SISTEMA INCLUSIVO:</i>	

Anexo 2

MCCB

MATRICES Consensus Cognitive Battery

Hoja de puntuaciones

Prueba	Puntuación Directa			Puntuación T	Percentil
1. TMT					
2. BACS SC	<small>E-1</small> Suma	<small>E-2</small>	<small>E-3</small>		
3. HVL-R					
4. WMS-III SS					
5. LNS					
6. NAB Laberintos					
7. BVM-R	<small>E-1</small> Suma	<small>E-2</small>	<small>E-3</small>		
8. Fluencia					
9. MSCEIT – ME					
10. CPT - IP	<small>2-D</small> Media	<small>3-D</small>	<small>4-D</small>		

Anexo 3

Carta de Consentimiento Informado

Estimado(a) Señor/Señora:

El departamento de investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro, está realizando un proyecto de investigación. El objetivo del estudio es determinar la frecuencia de edad paterna avanzada en adolescentes con esquizofrenia y su relación con la gravedad de la enfermedad y de la disfunción cognitiva. El estudio se está realizando en el Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro.

Si usted acepta participar, ocurrirá lo siguiente:

- 1.** A usted se le preguntará la edad del padre del paciente al momento del nacimiento de este, así como la duración de la enfermedad del paciente. Posteriormente se le aplicarán a su hijo las escalas PANSS y MCCB, con la finalidad de medir la severidad actual de la enfermedad y evaluar los principales dominios cognitivos relacionados con la esquizofrenia en su hijo.
- 2.** Le aclaramos que el cuestionario será realizado por personal capacitado y no tiene costo alguno.
- 3.** Por último, si usted acepta, los beneficios directos para su hijo(a) como participante serán permitir la medición de la severidad de la enfermedad en la funcionalidad del paciente, su afectación cognitiva, y por lo tanto establecer un pronóstico más certero, implementar tratamiento adecuado y disminución de la sintomatología, además de estar colaborando con el departamento de investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro para un mayor conocimiento del mismo padecimiento.

Toda la información que Usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Usted quedará identificado(a) con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificado(a).

Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio y tampoco implicará algún costo para usted.

La participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación y la de su hijo(a) del mismo en cualquier momento. Su decisión de participar o de no participar no afectará de ninguna manera la forma en cómo le tratan a su hijo(a) en el Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro.

Si usted acepta participar en el estudio, le entregaremos una copia de este documento que le pedimos sea tan amable de firmar.

Anexo 4

Asentimiento informado

Ciudad de México, a _____ de _____, 2020

La presente solicitud es para realizarte una serie de preguntas que forman parte de las escalas PANSS y MCCB, como parte del estudio de investigación “Edad paterna avanzada y su impacto sobre los síntomas y la cognición de adolescentes con Esquizofrenia”, ya que eres atendido como paciente en el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”.

Los resultados obtenidos se emplearán únicamente con fines de investigación, como parte del protocolo de tesis de la médico residente Ivonne Núñez Nolasco, del Curso de Especialización en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia; y que son solicitadas por la Jefatura de División de Enseñanza y Capacitación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” y el Grupo de Profesores por parte de la Universidad Nacional Autónoma de México. Cabe mencionar que tu identidad no se expondrá ya que se te identificará dentro del estudio de investigación con un número y no mediante tu nombre.

En caso de que tengas alguna duda relativa a la presente actividad coméntala con el familiar que te acompaña o bien, dirigirte a la Dra. Ivonne Núñez Nolasco, médico residente del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”, al teléfono 5521286891, o bien al correo electrónico ivonne_nn@hotmail.com.

Nombre y Firma del participante

Fecha

Nombre y Firma del testigo 1

Fecha

Nombre y Firma del testigo 2

Fecha

Anexo 5 Carta de aprobación del Comité de Ética en Investigación



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Comité de Bioética de Investigación, Hospital Psiquiátrico Infantil, "Dr. Juan N. Navarro"

Ciudad de México, 16 de junio del 2021

Asunto: carta de aprobación

Resolución No.: HPIJNN-CEI-DA-024-2021

IVONNE NUÑEZ NOLASCO.

TESISTA

Presente

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: "EDAD PATERNA AVANZADA Y SU IMPACTO SOBRE LOS SÍNTOMAS Y LA COGNICIÓN DE ADOLESCENTES CON ESQUIZOFRENIA", con número de registro I13/02/0618/Tf

Por lo que se extiende la presente, de conformidad con el cumplimiento de los lineamientos éticos, en el desarrollo de su proyecto de tesis.

Sin otro particular, hago propicia la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente

Dra. Laura Fritsche García

**Presidente del Comité de Ética de Investigación del Hospital Psiquiátrico
Infantil "Dr. Juan N. Navarro"**

Av. San Buenaventura 86, Colonia Belisario Domínguez, Alcaldía Tlalpan, C.P. 14080, CDMX
Teléfonos: 55 5573 4844, 55 5573 4866 y 55 5573 2855. hpi.jnnavarro@salud.gob.mx, www.gob.mx/salud/sap



Anexo 6 Carta de aprobación del Comité de Investigación



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Ciudad de México a 11 de febrero de 2021

Asunto: Registro de tesis derivada.

Dra. Rosa Elena Ulloa Flores
Investigador responsable
HPIJNN
P r e s e n t e

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

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

Clave de registro: II3/02/0618.

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

Título: "Edad paterna avanzada y su impacto sobre los síntomas y la cognición de adolescentes con esquizofrenia".

Clave de registro: II3/02/0618/Tf

Tesis de: Especialidad en Psiquiatría infantil y del adolescente

Tesista: Ivonne Nuñez Nolasco.

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.

A t e n t a m e n t e
Jefa de la División de Investigación

Dra. Patricia Zavaleta Ramírez

ccp. Archivo de la división de investigación.

Av. San Buenaventura 95, Colonia del Valle de Guadalupe, Alcaldía Tlalpán, C.P. 14090, CDMX
Teléfonos: 55 3773 8944, 55 3673 4965 y 55 3673 8950, hpi.jmexico@salud.gob.mx



Anexo 7 Aprobación del Comité de Ética para el macroproyecto



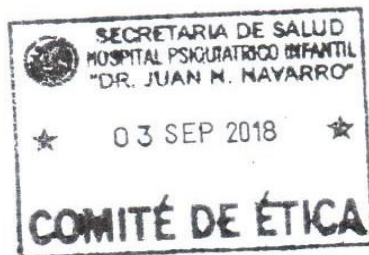
Comité de Ética en Investigación

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 II1-02-0618, 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 8 Aprobación del Comité de Investigación para el macroproyecto



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