

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



**TESIS:**

Activación de linfocitos en adolescentes con esquizofrenia antes y después del  
tratamiento con antipsicóticos.

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

**PRESENTA:**

Mario Alberto Salman Velasco

**TUTORA:**

Dra. Rosa Elena Ulloa Flores

Una firma manuscrita en tinta negra, que parece ser la del tutor, ubicada sobre una línea horizontal.

**CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2021**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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:**

Mario Alberto Salman Velasco

Correo electrónico: alberto.salman@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

**Antecedentes.** La esquizofrenia es un padecimiento mental crónico, multifactorial, en torno a su etiología se han establecido diversas teorías. El presente estudio se basa en la teoría inflamatoria, que postula que en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia existe una alteración en la respuesta inmune adaptativa, específicamente a nivel de la activación de los linfocitos T, de manera tal que es posible cuantificar la activación de dichas células. **Objetivo.** Determinar la activación de linfocitos antes y después del tratamiento con antipsicóticos en los pacientes adolescentes con esquizofrenia.

**Hipótesis de la investigación:** Los adolescentes con esquizofrenia tendrán una alteración en la activación de linfocitos en la fase aguda de la enfermedad. Dicha activación se regulará posterior a 6 semanas de tratamiento antipsicótico.

**Material y métodos.** Se estudió una muestra a conveniencia de pacientes adolescentes (12-17 años), en el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”, con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme, corroborado mediante el MINI-KID. Se realizaron mediciones basales de los niveles de linfocitos activados y reguladores en casos y controles. Posterior a seis semanas de tratamiento con antipsicóticos, se realizó una nueva medición de los valores linfocitarios en los casos, a quienes, de igual manera, se les aplicaron las escalas PANSS, PSP, MCCB.

**Resultados:** Los principales resultados encontrados fueron valores similares en los linfocitos activados de los pacientes vs los controles, y una correlación significativa entre el porcentaje de CD4+CD25+FoxP3+ y el puntaje en la subescala psicopatología general de la escala PANSS. Se observó una tendencia a la reducción de los porcentajes de CD3+ totales y CD3+CD4+CD25+ respecto a los controles. Se observó correlación entre la activación linfocitaria y los dominios cognitivos de atención/vigilancia, velocidad de procesamiento y aprendizaje visual. Se evidenció un incremento no significativo en los valores de linfocitos activados y reguladores posterior a seis semanas de tratamiento con antipsicóticos.

**Conclusiones:** No parece haber una participación de los linfocitos T CD3+ totales, CD4+CD25+Foxp3+ y CD3+CD4+CD25+ en la patología de los adolescentes con esquizofrenia, sin embargo, pueden modular algunos aspectos clínicos y de la cognición.

**Términos MeSH:** “Schizophrenia”, “lymphocyte regulation”, “lymphocyte activation”, “adolescents”.

## ÍNDICE

<b>Hoja de datos</b> .....	2
<b>Resumen</b> .....	3
<b>Índice</b> .....	4
<b>Introducción</b> .....	6
<b>Marco teórico</b> .....	7
-Definición de esquizofrenia.....	7
-Epidemiología.....	7
-Teoría de etiología.....	7
-Proteína C Reactiva, Linfocitos activadores y reguladores.....	8
-Cuadro 1: Características y funciones linfocitarias.....	8
<b>Planteamiento del problema</b> .....	10
-Pregunta de investigación.....	10
<b>Justificación</b> .....	10
<b>Hipótesis</b> .....	10
- Hipótesis de trabajo.....	10
- Hipótesis nula.....	10
<b>Objetivos</b> .....	11
-Objetivo general.....	11
-Objetivos específicos.....	11
<b>Material y métodos</b> .....	11
-Tipo de diseño.....	11
-Muestra.....	11
-Criterios de Inclusión.....	11
-Criterios de Exclusión.....	12
-Variables Dependientes.....	12
-Variables Independientes.....	13
-Procedimiento.....	13
Figura 1. Diagrama de procedimiento.....	14
-Consideraciones éticas.....	16

<b>Resultados</b> .....	17
-Tabla 1. Comparación de valores basales de linfocitos activados de los pacientes y controles.....	18
-Tabla 2. Correlación entre linfocitos activados, reguladores con PANSS y puntaje global PSP en la evaluación basal.....	18
-Tabla 3. Correlación de linfocitos activados y reguladores con los dominios cognitivos de la Batería Cognitiva del consenso MATRICS.....	19
-Tabla 4. Cambios en los valores de linfocitos activados y reguladores tras 6 semanas de tratamiento.....	20
<b>Discusión</b> .....	20
<b>Limitaciones y recomendaciones</b> .....	22
<b>Conclusiones</b> .....	22
<b>Referencias</b> .....	23
<b>Anexos</b> .....	28
-Anexo 1. Aprobación del comité de investigación para macroproyecto .....	28
-Anexo 2. Aprobación del comité de investigación para proyecto de tesis .....	29
-Anexo 3. Consentimiento informado .....	30
-Anexo 4. Asentimiento informado .....	33
-Anexo 5. MINI-KID .....	35
-Anexo 6. PANSS .....	36
-Anexo 7. PSP .....	37
-Anexo 8. MCCB .....	39
-Anexo 9. Aprobación por el comité de ética en investigación para macroproyecto.....	40
-Anexo 10. Aprobación por el comité de ética en investigación para proyecto de tesis.....	41

## INTRODUCCIÓN

La adolescencia se considera una etapa vital que implica varios retos en el desarrollo del individuo, debido a que debe hacer uso de la asimilación y adaptación de cambios en el ámbito biológico, emocional, psicológico, familiar, escolar y social. Durante dicho período existe la posibilidad de que el sujeto enfrente situaciones adversas que afecten su salud mental.

Los trastornos mentales tienen una etiología multifactorial que implica factores genético-hereditarios, ambientales, familiares, entre otros, y es la combinación de estos factores lo que predispone a un adolescente a presentar una patología mental.

La esquizofrenia se considera un padecimiento mental crónico, el cual afecta a la población en general, con un patrón predominante de aparición durante el período de la adolescencia y adultez joven. Es conocida la implicación del deterioro funcional que reviste dicho padecimiento y la necesidad de instaurar un tratamiento integral que no sólo involucra el manejo farmacológico.

Existen a la fecha múltiples teorías relacionadas a la etiología de dicho padecimiento, entre las cuales se cuentan la teoría genética, la teoría del desequilibrio de neurotransmisores, la teoría infecciosa. En los últimos años ha destacado la teoría inflamatoria, dado que gracias al avance tecnológico científico ha sido posible identificar y cuantificar elementos inmunológicos involucrados en la patogénesis del padecimiento en cuestión. Además, existe la posibilidad de realizar una intervención farmacológica antiinflamatoria que apoye a los antipsicóticos mejorando el cuadro clínico del afectado.

Como parte del presente estudio se abordó a los adolescentes que cuentan con el diagnóstico de esquizofrenia y se determinaron niveles séricos de linfocitos CD3+ totales, linfocitos activados (CD3+CD4+ CD25+) y reguladores (CD4+ CD25+ FoxP3+) por citometría de flujo, con el objetivo de establecer la influencia del tratamiento con antipsicóticos, además de establecer una relación entre los niveles séricos de linfocitos activados y linfocitos reguladores respecto a la presentación clínica de síntomas de adolescentes con esquizofrenia.

## MARCO TEÓRICO

### **-Definición de esquizofrenia.**

Prata et al. definen la esquizofrenia como un trastorno psiquiátrico crónico y debilitante con devastadores efectos para los pacientes y las familias. Es una condición altamente hereditaria, con una contribución genética del 25-33%<sup>1</sup>. La esquizofrenia es un trastorno de salud mental complejo y crónico caracterizado por una serie de síntomas, incluyendo delirios, alucinaciones, habla o comportamiento desorganizado y deterioro en la capacidad cognitiva<sup>2</sup>.

### **-Epidemiología de la esquizofrenia.**

La esquizofrenia es un trastorno con una prevalencia relativamente baja. Una revisión sistemática conducida por Saha et al demostró una prevalencia en la población de 3.3 casos por 1000 habitantes<sup>3</sup>. La esquizofrenia en el subgrupo de niños tiene una tasa de diagnóstico que es comparativamente rara de 1.6 a 1.9 casos por 100,000 niños<sup>4</sup>. La prevalencia aumenta rápidamente después de los 14 años, en particular en los varones, y representa alrededor del 25% de todas las admisiones psiquiátricas en jóvenes de entre 10 y 18 años<sup>5</sup>. A pesar de ser un trastorno de prevalencia baja, la esquizofrenia se ubicó en la posición número 12 entre las 310 enfermedades y lesiones más incapacitantes alrededor del mundo para el año 2016<sup>6</sup>.

### **-Teorías de etiología de la esquizofrenia.**

En general, la patogénesis de la esquizofrenia está influenciada por la interacción de los genes y el medio ambiente en el curso del desarrollo neurológico, representando el estado final de un curso anormal que comenzó años antes de la aparición de los síntomas<sup>7</sup>. Hay un vasto espectro de teorías sobre la etiología de la esquizofrenia, incluyendo el desarrollo neurológico, procesos neurodegenerativos, regulación anormal de neurotransmisores e infecciones virales<sup>8</sup>. Existe otra teoría respecto de la etiología de la esquizofrenia, se trata de las anomalías en el sistema inmunológico que incluyen el aumento de la actividad y la densidad de las células de la microglia, perfiles anormales de leucocitos periféricos, citoquinas séricas y citoquinas del líquido cefalorraquídeo<sup>9</sup>. La activación en la respuesta inflamatoria en la esquizofrenia se ha venido observando desde hace décadas, y varios artículos recientes la han examinado en detalle<sup>10,11</sup>. Los estudios recientes sugieren un papel de la neuroinflamación en la esquizofrenia como resultado de la desregulación en las funciones de la glía, y han vinculado la activación de las células endoteliales e indicadores inflamatorios sistémicos a la patología cerebral<sup>12</sup>.

**-Proteína C Reactiva, Linfocitos activados y Linfocitos reguladores.**

La asociación entre niveles séricos de Proteína C Reactiva (PCR) y esquizofrenia, ha sido abordada por Inoshita et al., en donde establece que la PCR es un reactivo de fase aguda cuyos niveles aumentan en respuesta a las citoquinas proinflamatorias y otras señales endógenas de inmunidad innata o daño tisular. En dos metaanálisis recientes se ha demostrado que los niveles de PCR en la esquizofrenia son elevados en comparación con los de los controles. Los hallazgos de Inoshita et al., sugieren que la elevación de PCR en sí misma puede ser un factor de riesgo causal de la esquizofrenia y llevar a la hipótesis de que los medicamentos que reducen los niveles de PCR se pueden utilizar en la esquizofrenia<sup>13</sup>. El aumento del nivel de PCR en el suero sugiere un mayor riesgo de trastornos del espectro de esquizofrenia<sup>14</sup>.

El estudio presentado por Khandaker et al<sup>15</sup>., cuenta con la evidencia que sugiere un papel para los linfocitos T en las causas de la esquizofrenia, cuyas características y funciones se muestran en el cuadro 1.

**Cuadro 1. Características y funciones linfocitarias<sup>16,17,18,19</sup>.**

Célula	Característica	Función
CD 3 totales	-Se diferencian en dos tipos celulares principales, expresando uno de dos marcadores de superficie, CD8 o CD4. - Dependen de interacciones permanentes que involucran al receptor de la célula T y al MHC durante el desarrollo, diferenciación y supervivencia de los linfocitos T.	-Permitir interacciones específicas con el complejo mayor de histocompatibilidad clase I o clase II.
CD4+CD25+FoxP3+	-Son llamados linfocitos T reguladores (Tregs), proveen un importante control inmunomodulador sobre otros subtipos de células T y sobre procesos inflamatorios.	-Se encargan de la expresión del regulador maestro de transcripción, el FoxP3, cuya expresión es necesaria y suficiente para inducir la diferenciación al linaje T.
CD3+CD4+CD25+	- El receptor de superficie CD25+ permite la señalización específica y coestimuladora, lo cual hace posible que se efectúe la codificación de genes de proteínas de membrana, y así poder ser estimulados por productos secretados por Linfocitos T helper.	-Favorece el paso de linfocitos de la forma inactiva a la forma madura.

La psicosis aguda está asociada con el fenotipo activado de linfocitos dentro del SNC en comparación con los controles. En los estudios post-mortem, la inmunohistología ha permitido la visualización directa del aumento del número de las células T y B dentro del hipocampo en pacientes con esquizofrenia. Estos cambios fueron especialmente evidentes en los pacientes con predominio de síntomas negativos<sup>20</sup>. En el año 2018, investigadores polacos reportaron un estudio, dirigido por Karpiński et al<sup>21</sup>., en el que encontraron niveles significativamente más altos de granulocitos y niveles significativamente más bajos de células “natural killer” en dos grandes conjuntos de datos de pacientes con esquizofrenia en comparación con los controles. Actualmente se cuenta con la evidencia de estudios que relacionan los niveles circulantes de linfocitos y síntomas psicóticos, por ejemplo, Al-Diwani et al., indica el aumento de los CD19+ periféricos y la reducción de los conteos de linfocitos CD3+, con alteración en la proporción CD4/CD8 en la psicosis aguda<sup>22</sup>. Mientras que Miller et al., realizaron un metanálisis en donde señalan que la proporción CD4/CD8 parece ser un marcador de estado clínico ya que se evidencia una disminución después del tratamiento antipsicótico <sup>23</sup>.

Cradock et al<sup>24</sup>., realizaron un estudio en el que utilizaban linfocitos T con marcadores de superficie, posteriormente realizaron una estimulación para favorecer la proliferación celular, evidenciando que, en los pacientes con esquizofrenia, se da una respuesta disminuida lo cual sugiere que existen mecanismos fisiopatológicos intracelulares que afectan la señalización celular, la transcripción genética y el funcionamiento de los linfocitos T. Un estudio que cobró relevancia en el año 2011 fue el de Drexhage et al<sup>25</sup>., dado que contrario a los estudios que le antecedieron, estableció que en la esquizofrenia existía una rama inmunológica proinflamatoria al mismo tiempo que se evidenciaba una actividad reguladora antiinflamatoria, ésta última acción estaba asignada a los linfocitos T CD4+CD25+FoxP3+. Lo cual significaba que dentro de un sistema inflamatorio activado existía un control regulador.

El estudio más reciente, publicado por Reale et al<sup>26</sup>., reporta el hallazgo de anomalías en parámetros de linfocitos en sangre, como el número de linfocitos T, linfocitos T totales, células T helper, un aumento de la relación CD4/CD8, y una disminución de la proliferación de linfocitos inducida por mitógenos, en el suero de pacientes con esquizofrenia.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La información referente a los aspectos inflamatorios que presentan los adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia es limitada. No se encontraron estudios previos realizados en adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia que aborden la activación y regulación linfocitaria. Con base en lo antes mencionado, se hizo la siguiente pregunta de investigación: ¿Existe relación de los linfocitos CD3 totales, activados CD3+CD4+CD25+ y de los linfocitos T reguladores CD4+CD25+FoxP3+, en la presentación de los síntomas en los pacientes con esquizofrenia, y qué papel tiene el tratamiento antipsicótico en la respuesta linfocitaria?

## **JUSTIFICACIÓN**

Una de las teorías que se considera por los expertos como un campo prometedor, es la relacionada a la inflamación como proceso subyacente y perpetuador de la esquizofrenia<sup>8</sup>. Siendo así que a la fecha existen investigaciones al respecto, con un déficit de participación de la población latinoamericana, lo cual representa un vacío de conocimiento del aspecto inflamatorio de la esquizofrenia en los adolescentes de México.

La presente investigación pretendió contribuir al conocimiento del papel de los linfocitos T en la fisiopatología de la esquizofrenia en adolescentes, además del efecto inmunoregulador del tratamiento con antipsicóticos.

## **HIPÓTESIS**

Hipótesis de Trabajo:

H1: Los adolescentes con esquizofrenia tendrán incremento en la activación de linfocitos en la fase aguda de la enfermedad. Dicha activación se reducirá posterior a 6 semanas de tratamiento antipsicótico.

Hipótesis nula.

H0: Los adolescentes con esquizofrenia tendrán incremento en la activación de linfocitos en la fase aguda de la enfermedad. Dicha activación no se reducirá posterior a 6 semanas de tratamiento antipsicótico.

## **OBJETIVO GENERAL.**

- Determinar la relación entre la activación de linfocitos antes y después del tratamiento con antipsicóticos en los pacientes adolescentes con esquizofrenia.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- Examinar la proporción de linfocitos activados y reguladores en pacientes con síntomas agudos.
- Examinar la correlación entre la cantidad de linfocitos activados y reguladores con los síntomas, el funcionamiento y el desempeño en las pruebas de funcionamiento cognitivo.
- Comparar la proporción de linfocitos activados y reguladores antes y después del tratamiento con antipsicóticos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Tipo de Estudio: Se trató de un estudio experimental, comparativo, longitudinal y prospectivo.

Diseño del Estudio y descripción de la población: Se trató de un estudio de seguimiento a 6 semanas de adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia, reclutados en las unidades de hospitalización, servicio de urgencias y consulta externa del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”, que recibieron tratamiento con antipsicótico a dosis terapéuticas.

## **TAMAÑO DE MUESTRA.**

La muestra fue reclutada siguiendo el tipo de muestreo por conveniencia, a pacientes que cumplieron con las siguientes características:

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### **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 diagnosticado.
- Sin tratamiento farmacológico específico (antipsicótico a dosis terapéuticas en tomas regulares) en las dos semanas previas.

- Que contarán con un padre o tutor responsable.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes que presentaban un cuadro psicótico secundario al consumo de sustancias psicoactivas.
- Infección activa
- Embarazo
- Enfermedades somáticas crónicas.

**Criterios de eliminación:**

- Abandono del estudio.
- Retiro de consentimiento informado.

**DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES**

<b>Variable dependiente</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Medición</b>
Severidad de la enfermedad	Cuantitativa	Gravedad de los síntomas	Puntuación PANSS
Funcionamiento	Cuantitativa	Grado en el cual el sujeto puede autocuidarse, y participar en actividades sociales.	Puntuación PSP
Cognición	Cuantitativa	Capacidades humanas que permiten el desarrollo del conocimiento a través de los sentidos, experiencias, interpretaciones y asociaciones.	Puntuación MCCB

Variable independiente	Tipo de variable	Definición operacional	Medición
Respuesta linfocitaria	Cuantitativa	Funcionamiento de los linfocitos T CD3+, linfocitos activados CD3+CD4+CD25+ y reguladores CD4+ CD25+FoxP3+	% CD3 Totales %CD3+CD4+CD25+ IMF CD3+CD4+CD25+ % CD4+ CD25+FoxP3+ IMF CD4+CD25+FoxP3+

### Procedimiento.

El proceso de captación de pacientes se realizó en el servicio de urgencias, donde se efectuó la primera valoración de los pacientes e ingresaron al área de hospital para manejo de acuerdo con los criterios de abordaje de la institución. Posterior a lo cual se seleccionó a los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizofreniforme que cumplieran con los criterios de inclusión. El equipo le invitó al protocolo de investigación, se obtuvo el consentimiento informado de los padres y el asentimiento informado del menor, se confirmó el diagnóstico por la entrevista MINI-KID. Una vez corroborado el trastorno, se valoró físicamente para descartar un proceso inflamatorio, posteriormente se aplicaron las escalas PANSS, MCCB y PSP.

Se tomó una muestra sanguínea para determinar los valores basales de los linfocitos activados y reguladores en los casos y en controles sin psicopatología ni procesos inflamatorios, se inició manejo farmacológico a los pacientes con antipsicóticos y a las seis semanas se repitió la toma de muestra sanguínea para cuantificar los linfocitos activados.

**Figura 1. Diagrama de actividades.**



Instrumentos:

**MINI Entrevista neuropsiquiátrica Internacional para Niños y Adolescentes (MINI -KID)**

Entrevista diagnóstica clínica estructurada que se elaboró basándose en criterios diagnósticos del DSM IV y CIE 10. Está dirigida a población entre 6-17 años 11 meses. Incluye 23 diagnósticos psiquiátricos divididos en módulos. Son preguntas que se contestan como “si” o “no” y a través de una pregunta clave se decide si se completa el módulo, las preguntas deben hacerse en forma literal. El tiempo de aplicación es de 25 minutos y requiere de un entrenamiento previo. Fue validada al español en 2004 con un alfa global de 0.75 y test re-test de 0.78. La versión en español de esta entrevista ha sido analizada en términos de su validez y confiabilidad<sup>27</sup>.

## **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). Sus propiedades psicométricas han sido ampliamente estudiadas presentando buena validez interobservador y de constructo, elevada consistencia interna y adecuada confiabilidad temporal<sup>28</sup>.

**PSP.** Es la escala de funcionamiento personal y social, es un instrumento puntuado por el clínico que evalúa el funcionamiento del paciente en las siguientes 4 áreas: actividades socialmente útiles, relaciones personales y sociales, autocuidado y comportamientos perturbadores y agresivos. Se obtiene la información mediante una entrevista semiestructurada, con la cual los clínicos según criterios establecidos califican en una escala Likert de gravedad de 6 puntos 1(ausente) al 6 (muy grave). Es un proceso de tres etapas; en primer lugar, los clínicos puntúan las 4 áreas; en segundo lugar, usando un algoritmo de puntuación se transforma en un intervalo de 10 puntos; con un puntaje global de 100, donde 100 corresponde a un funcionamiento excelente. Fue validada para pacientes adolescentes con esquizofrenia por Ulloa et al<sup>29</sup>.

## **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. Se aplica individualmente, generalmente en una sesión trabajando a lápiz y papel y en computadora, que va de 60 a 90 minutos. 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<sup>30</sup>. La batería se validó en población hispanohablante por Kern & cols. en el 2008<sup>31</sup>.

### Análisis estadístico.

La descripción de las características clínicas y demográficas de la muestra se realizó utilizando frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, con medidas de tendencia central con sus medias de dispersión (media, mediana y desviación estándar y rangos, según sea el caso) para las variables continuas. La prueba Chi cuadrada se empleó para la comparación entre las variables categóricas. La comparación de las medias de los puntajes del, PANSS, PSP y MCCB; en los pacientes se llevó a cabo con la prueba paramétrica “t” de Student de contraste para muestras independientes con variables continuas; se utilizó la t pareada para valorar la diferencia entre el puntaje basal y el final en los valores linfocitarios iniciales y posterior al tratamiento, en los pacientes adolescentes con esquizofrenia. Se utilizó el coeficiente r de Spearman para determinar la correlación entre variables continuas. Se estableció un nivel de significancia de  $p < 0.05$ . Los datos se analizaron utilizando el programa estadístico SPSS (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

### **Consideraciones éticas**

Este anteproyecto se derivó de un protocolo de investigación aprobado previamente por el comité de investigación y de ética del HPIJNN. El presente estudio, con base al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se define como una investigación de riesgo mínimo, detallado en el artículo 65 de dicho Reglamento<sup>32</sup>.

Respetando los principios básicos de la declaración de Helsinki<sup>33</sup>, antes de ingresar a este proyecto de investigación todos los pacientes y sus tutores legales, debieron aceptar su inclusión; así como leer y discutir con el investigador principal los documentos de consentimiento y asentimiento informado, el primero para el representante legal y el segundo para los pacientes. Debió ser firmado, se les entregó una copia, en tanto que una copia adicional fue guardada por el investigador. Durante toda la investigación se omitieron en las bases de datos los nombres de los pacientes o cualquier dato de identificación personal, se les asignó un código secuencial para los análisis estadísticos.

## RESULTADOS

En la presente investigación, se incluyó a una muestra de 12 pacientes, 8 hombres y 4 mujeres, con una edad promedio de 15.2 años (DE 1.54), con un tiempo de evolución de padecimiento de 14.3 semanas (DE 13.33), 9 cursaban su primer episodio psicótico, lo cual corresponde al 75% de la muestra. Se cumplieron los criterios diagnósticos para Esquizofrenia en 8 pacientes y 4 pacientes cumplieron criterios diagnósticos para ser catalogados como Trastorno Esquizofreniforme.

En cuanto al uso de antipsicóticos se tiene que una vez incluidos al estudio, el 25% de los participantes (3 sujetos) recibían risperidona, el 50% recibió olanzapina (6 participantes), 16.7% (2) de los participantes fueron manejados con quetiapina y un 8.3% (1 sujeto) de los adolescentes estudiados fue manejado con Haloperidol. La dosis promedio de antipsicótico utilizada en los participantes, equivalente a dosis de clorpromazina, fue de 354.8 mg/día (DE 191.86). En cuanto al uso de fármacos en la población estudiada se obtuvieron los siguientes datos: fármacos ansiolíticos eran usados por 9 participantes, anticomiciales por 2 sujetos y en cuanto al uso de antidepresivos y biperideno se encontró a un usuario respectivamente.

A los participantes del estudio se le aplicaron las escalas PANSS, cuyos resultados se detallan así, PANSS síntomas positivos 30.7 (DE 6.42), PANSS síntomas negativos 26.4 (DE 3.25), PANSS psicopatología general 54.4 (DE 9.64), además se aplicó el PSP obteniendo un puntaje global de 24.6 (DE 11.88).

Los valores obtenidos en la cuantificación basal de los linfocitos activados en los pacientes y los controles se muestran en la tabla 1. Se compararon con los valores de siete adultos sin patología médica o psiquiátrica que se encontraban en la base de datos del departamento de inmunología del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. La comparación de los valores de las variables asociadas con la actividad y proporción de linfocitos activados entre los pacientes antes de recibir tratamiento farmacológico y los controles sanos no mostró diferencias significativas entre estos grupos.

**TABLA 1. Comparación de valores basales de linfocitos activados de los pacientes y controles.**

Variable	Pacientes N=12 Promedio (DE)	Controles N=7 Promedio (DE)	Estadística
% CD3 Totales	55.3 (13.69)	65.1 (9.36)	t=1.67, gl=16.3, p=0.08
%CD3+CD4+ CD25+	20.7 (6.57)	29.6 (15.70)	t=1.43, gl=17.0, p=0.09
IMF CD3+CD4+CD25+	454.6 (117.55)	660.4 (421.80)	t=1.26, gl=17.0, p=0.12
% CD4+ CD25+ FoxP3+	19.6 (17.01)	14.2 (9.37)	t=0.77, gl=16.9, p=0.38
IMF CD4+CD25+FoxP3+	425.7 (251.26)	315.1 (120.4)	t=1.08, gl=16.6, p=0.21

En la tabla 2 se refleja la correlación entre los valores basales de las células linfocitarias con las subescalas de síntomas negativos, síntomas positivos, psicopatología general de la escala PANSS y el puntaje global PSP.

**TABLA 2. Correlación entre linfocitos activados, reguladores con PANSS y puntaje global PSP en la evaluación basal.**

	% CD3 Totales	%CD3+CD4+ CD25+	IMF CD3+CD4+CD25+	% CD4+ CD25+ FoxP3+	IMF CD4+CD25+ FoxP3+
<b>PANSS (síntomas positivos)</b>	r= -0.21 p= 0.49	r= 0.15 p=0.63	r= -0.06 p= 0.84	r= -0.25 p= 0.93	r=0.11 p=0.97
<b>PANSS (síntomas negativos)</b>	r= -0.19 p= 0.53	r= -0.16 p= 0.61	r= 0.05 p= 0.85	r= 0.27 p= 0.38	r= -0.01 p= 0.95
<b>PANSS (psicopatología general)</b>	r= -0.45 p= 0.13	r= 0.01 p= 0.99	r= 0.32 p= 0.30	<b>r= 0.56 p= 0.05</b>	r= 0.49 p= 0.10
<b>PANSS Total</b>	r= -0.52 p= 0.08	r= 0.25 p= 0.42	r= 0.17 p= 0.58	r= 0.54 p=0.66	r= 0.24 p=0.44
<b>PSP</b>	r= 0.15 p= 0.62	r= 0.29 p= 0.34	r= 0.20 p= 0.51	r= -0.51 p= 0.08	r= -0.39 p= 0.20

r: correlación de Spearman

La evaluación de la correlación de linfocitos con la batería del Consenso MATRICS, mostró correlación negativa entre los dominios de velocidad de procesamiento, atención/vigilancia con los linfocitos reguladores y entre el aprendizaje visual con los linfocitos activados. Dichos resultados se muestran en la tabla 3.

**TABLA 3. Correlación de linfocitos activados y reguladores con los dominios cognitivos de la Batería Cognitiva del consenso MATRICS.**

	% CD3 Totales	%CD3+CD4+ CD25+	IMF CD3+CD4+CD25+	% CD4+ CD25+ FoxP3+	IMF CD4+ CD25+FoxP3+
<b>Velocidad de procesamiento</b>	r= 0.32 p= 0.33	r= -0.12 p= 0.71	r= -0.41 p= 0.20	r= -0.56 p= 0.07	<b>r= -0.69</b> <b>p= 0.01</b>
<b>Atención / vigilancia</b>	r= -0.11 p= 0.74	r= 0.43 p=0.21	r= 0.20 p= 0.57	<b>r= -0.62</b> <b>p= 0.05</b>	r= -0.39 p= 0.26
<b>Memoria de trabajo</b>	r= 0.18 p= 0.59	r= -0.16 p= 0.62	r= -0.45 p= 0.16	r= -0.45 p= 0.16	r= -0.56 p= 0.07
<b>Aprendizaje verbal</b>	r= -0.09 p= 0.77	r= 0.37 p= 0.26	r= 0.06 p= 0.85	r= -0.09 p= 0.77	r= -0.11 p= 0.73
<b>Aprendizaje visual</b>	r= -0.05 p= 0.87	r= -0.10 p= 0.75	<b>r= -0.59</b> <b>p= 0.05</b>	r= 0.12 p= 0.71	r= 0.14 p= 0.67
<b>Razonamiento y solución de problemas</b>	r= -0.14 p= 0.66	r= 0.02 p= 0.94	r= 0.13 p= 0.67	r= -0.12 p= 0.69	r= -0.20 p= 0.52
<b>Cognición social</b>	r= -0.39 p= 0.25	r= 0.49 p= 0.14	r= 0.22 p= 0.53	r= -0.53 p= 0.10	r= -0.32 p= 0.35

r: rho de Spearman.

Se tomaron pruebas de laboratorio, en un primer momento sin tratamiento farmacológico y seis semanas después de iniciado el antipsicótico, a pesar de evidenciarse un aumento en los promedios de los valores posterior al tratamiento no se demostró que los datos tengan significancia estadística, en la tabla 4 se presentan los datos antes mencionados.

**TABLA 4. Cambios en los valores de linfocitos activados y reguladores tras 6 semanas de tratamiento.**

<b>Variable</b>	<b>Valores basales Promedio (DE)</b>	<b>Después de 6 semanas de antipsicóticos Promedio (DE)</b>	<b>Estadística</b>
% de CD3 Totales	55.3 (13.69)	60.2 (12.11)	t=0.85, gl=11, p=0.41
%CD3+CD4+ CD25+	20.7 (6.57)	25.9 (19.88)	t=1.02, gl=10, p=0.33
IMF CD3+CD4+CD25+	454.6 (117.55)	580.2 (317.76)	t=1.24, gl=10, p=0.24
% CD4+ CD25+ FoxP3+	19.6 (17.01)	36.7 (40.87)	t=1.47, gl=10, p=0.17
IMF CD4+CD25+FoxP3+	425.7 (251.26)	6,032.5 (10,120.76)	t=1.84, gl=10, p=0.09

### **DISCUSIÓN.**

El objetivo del estudio fue determinar la relación entre la activación de linfocitos, la sintomatología, la cognición y el funcionamiento en los pacientes adolescentes con esquizofrenia y determinar si el tratamiento farmacológico modifica a los linfocitos activados. Los principales resultados encontrados fueron valores similares en los linfocitos activados de los pacientes vs los controles, y una correlación significativa entre el porcentaje de CD4+CD25+FoxP3+ y el puntaje en la subescala psicopatología general de la escala PANSS. Se observó una tendencia a la reducción de los porcentajes de CD3+ totales y CD3+CD4+CD25+ respecto a los controles. Estudios previos han reportado que, en los pacientes adultos con diagnóstico de esquizofrenia en fase aguda, se encuentran valores disminuidos de linfocitos CD3+ totales, acompañados de un incremento en la proporción de linfocitos CD4+/CD8+, siendo esta proporción considerada como un marcador de estado<sup>17,18</sup>.

Los puntajes basales de la escala PANSS, en las subescalas de síntomas positivos, negativos y PANSS total demostraron que no existe una correlación con los marcadores linfocitarios. Dicho hallazgo es contradictorio a los resultados del estudio de Ding et al., en el que se demostró que a mayor proporción de linfocitos proinflamatorios Th17, mayor puntaje en las subescalas PANSS de síntomas positivos y negativos<sup>18</sup>. Así mismo la presente investigación evidenció la correlación significativa entre el aumento del porcentaje de CD4+CD25+FoxP3+ y el puntaje en la subescala psicopatología general de la escala PANSS, en contraste con lo reportado por Fernández Egea et al., en donde existió una correlación negativa significativa entre la concentración de linfocitos T reguladores y el puntaje de los síntomas negativos de la escala PANSS<sup>18</sup>. La discrepancia entre los hallazgos de la presente investigación y lo reportado por Fernández Egea et al., se puede explicar por tres razones: la primera es que el sustrato inflamatorio es una constante a diferencia del área cerebral afectada que condicionarán la expresión de los síntomas; la segunda es que se trata de diferentes tipos de linfocitos estudiados, la última es que nuestro estudio se llevó a cabo en adolescentes en contraste con el otro estudio que se efectuó en adultos, en donde podrían existir comorbilidades que afecten la respuesta inflamatoria. Estas discrepancias en los estudios podrían indicar diferencias en la fisiopatología de acuerdo con la edad.

Estos resultados también sugieren que la cuantificación de linfocitos puede ser un marcador más sensible para psicosis aguda, ya que otros marcadores de la respuesta inmune como las citocinas no han mostrado asociación con los puntajes de la escala PANSS<sup>18</sup>.

Sahbaz et al., publicaron en el año 2020 un estudio que demostró un nivel incrementado de activación de células T citotóxicas con marcada disfunción de las células T reguladoras en la esquizofrenia, lo cual puede tener consecuencias perjudiciales a largo plazo para las funciones cognitivas y conductuales de los pacientes<sup>34</sup>.

En relación al funcionamiento cognitivo, en el presente estudio se encontró que existe una correlación negativa entre el valor de Intensidad Media de Inmunofluorescencia de CD4+CD25+FoxP3 y la velocidad de procesamiento, así como entre el valor del porcentaje de linfocitos T reguladores, CD4+CD25+FoxP3+, y el puntaje en el dominio cognitivo de atención/vigilancia, y entre el valor de Intensidad Media de Inmunofluorescencia de linfocitos activados, CD3+CD4+CD25+ y el puntaje obtenido en aprendizaje visual, esto último coincide

con el hallazgo de Kelly et al.<sup>19</sup>, quien además señala, en contraste con nuestros resultados, no encontrar asociaciones significativas entre los linfocitos T reguladores con los dominios cognitivos de la Bateria Cognitiva del consenso MATRICS. Estas diferencias podrían explicarse por la edad de los sujetos y el tipo de linfocitos estudiados, ya que el estudio de Kelly evaluó sólo a los linfocitos reguladores en sujetos adultos.

En cuanto al efecto del tratamiento antipsicótico, en el presente estudio se evidenció la cifra disminuida basal de los linfocitos activados (% CD3 totales, IMF y % CD3+CD4+CD25+) y de los linfocitos T reguladores (IMF y % CD4+CD25+FoxP3+), dichos valores mostraron un incremento en sus valores posterior al tratamiento durante seis semanas con antipsicóticos, aunque este aumento no fue significativo, probablemente debido al reducido tamaño de nuestra muestra, es similar a los resultados de Kéri et al.<sup>35</sup>, reportaron incremento en las células T reguladoras CD4+CD25+Foxp3+ (Treg), y CD3+CD4+CD25+ (células T activadas) posterior al tratamiento con antipsicóticos.

### **LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES.**

La primera limitación a considerar fue el tamaño de la muestra del estudio, que fue de 12 participantes, asimismo, no se estudiaron otros marcadores, como la proporción de linfocitos T CD4+: CD8+. Sin embargo, este es el primer estudio efectuado en adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia. El tiempo de seguimiento posterior al tratamiento antipsicótico se hizo a 6 semanas igual que la literatura, lo cual implica que los resultados de nuestra investigación son de utilidad para la comprensión de la fisiopatología de la esquizofrenia en la adolescencia en relación con la actividad linfocitaria y poder así vislumbrar una alternativa que refuerce el tratamiento actual de la esquizofrenia en adolescentes.

Futuros estudios deberán incluir mayor número de adolescentes participantes, además de ampliar el estudio de los diferentes tipos de linfocitos, procurando la cuantificación de la proporción de linfocitos CD4+:CD8+ y otros marcadores de superficie linfocitaria.

### **CONCLUSIONES.**

Los linfocitos T CD3+ totales, CD4+CD25+Foxp3+ y CD3+CD4+CD25+ pueden modular algunos aspectos clínicos y de la cognición, su papel como marcadores de estado o de rasgo de la esquizofrenia en adolescentes requiere continuar su evaluación en muestras clínicas.

## REFERENCIAS

1. Prata J, Santos S, Almeida M, Coelho R, Barbosa M. Bridging Autism Spectrum Disorders and Schizophrenia through inflammation and biomarkers - pre-clinical and clinical investigations. *Journal of Neuroinflammation*. 2017;14(1).
2. Zhu J, Hu W, Zhou Y, Qiao J, Chang X, Tong Z. Serum high-sensitivity C-reactive protein levels are positively associated with cognitive impairments in patients with first-episode schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*. 2019;94:152118.
3. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A Systematic Review of the Prevalence of Schizophrenia. *PLoS Medicine*. 2005;2(5):e141.
4. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Chaimani A et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology*. 2018;28(6):659-674.
5. Abidi S, Mian I, Garcia-Ortega I, Lecomte T, Raedler T, Jackson K et al. Canadian Guidelines for the Pharmacological Treatment of Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders in Children and Youth. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2017;62(9):635-647.
6. Charlson F, Ferrari A, Santomauro D, Diminic S, Stockings E, Scott J et al. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophrenia Bulletin*. 2018;44(6):1195-1203.
7. Wang X, Cai L, Li L, Yang Y, Zhu X. Neurological soft signs in Chinese adolescents with schizophrenia and schizotypal personality traits. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2016;53(1):53-57.

8. Dahan S, Bragazzi N, Yogev A, Bar-Gad M, Barak V, Amital H et al. The relationship between serum cytokine levels and degree of psychosis in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2018;268:467-472.
9. Momtazmanesh S, Zare-Shahabadi A, Rezaei N. Cytokine Alterations in Schizophrenia: An Updated Review. *Frontiers in Psychiatry*. 2019; 892(10):1-12.
10. Meyer U. Anti-inflammatory signaling in schizophrenia. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2011;25(8):1507-1518.
11. Muller, N., Wagner, J.K., Krause, D., Weidinger, E., Wildenauer, A., Obermeier, M., et al., 2012. Impaired monocyte activation in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 198 (3), 341–346.
12. Akkouh I, Ueland T, Hansson L, Inderhaug E, Hughes T, Steen N et al. Decreased IL-1 $\beta$ -induced CCL20 response in human iPSC-astrocytes in schizophrenia: Potential attenuating effects on recruitment of regulatory T cells. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020;87:634-644.
13. Inoshita, M. et al. A significant causal association between C-reactive protein levels and schizophrenia. *Sci. Rep*. 2016 6: 26105.
14. Belbasis L, Köhler C, Stefanis N, Stubbs B, van Os J, Vieta E et al. Risk factors and peripheral biomarkers for schizophrenia spectrum disorders: an umbrella review of meta-analyses. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2017;137(2):88-97.
15. Khandaker G, Cousins L, Deakin J, Lennox B, Yolken R, Jones P. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *The Lancet Psychiatry*. 2015;2(3):258-270.
16. Kelly D, Li X, Kilday C, Feldman S, Clark S, Liu F et al. Increased circulating regulatory T cells in medicated people with schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2018;269:517-523.

17. Punt J, Kuby J, Stranford S, Jones P, Owen J. Kuby immunology. 8th ed. New York, N.Y: Macmillan Education; 2019.
18. Schwarz E, van Beveren NJ, Ramsey J, et al. Identification of subgroups of schizophrenia patients with changes in either immune or growth factor and hormonal pathways. *Schizophr Bull (Bp)*. 2014; 40:787–95.
19. Azizi E, Hosseini A, Soudi S, Ali Noorbala A. Alteration of Serum Levels of Cytokines in Schizophrenic Patients before and after Treatment with Risperidone. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2019;.
20. Barron H, Hafizi S, Andrezza A, Mizrahi R. Neuroinflammation and Oxidative Stress in Psychosis and Psychosis Risk. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(3):651.
21. Karpiński P, Samochowiec J, Frydecka D, Sąsiadek M, Misiak B. Further evidence for depletion of peripheral blood natural killer cells in patients with schizophrenia: A computational deconvolution study. *Schizophrenia Research*. 2018;201:243-248.
22. Al-Diwani A, Pollak T, Irani S, Lennox B. Psychosis: an autoimmune disease?. *Immunology*. 2017;152(3):388-401.
23. Miller B, Gassama B, Sebastian D, Buckley P, Mellor A. Meta-Analysis of Lymphocytes in Schizophrenia: Clinical Status and Antipsychotic Effects. *Biological Psychiatry*. 2013;73(10):993-999.
24. Craddock R, Lockstone H, Rider D, Wayland M, Harris L, McKenna P et al. Altered T-Cell Function in Schizophrenia: A Cellular Model to Investigate Molecular Disease Mechanisms. *PLoS ONE*. 2007;2(8):e692.

25. Drexhage R, Hoogenboezem T, Cohen D, Versnel M, Nolen W, van Beveren N et al. An activated set point of T-cell and monocyte inflammatory networks in recent-onset schizophrenia patients involves both pro- and anti-inflammatory forces. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011;14(6):746-755.
26. Reale M, Costantini E, Greig N. Cytokine Imbalance in Schizophrenia. From Research to Clinic: Potential Implications for Treatment. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12.
27. Sheehan DV et al. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for children and adolescents (MINI Kid). *J Clin Psychiatry* 2010;71(3):313-326.
28. Peralta V, Cuesta MJ. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1994; 22(4): 171-7.
29. Ulloa R, 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 Research*. 2015;164(1-3):176-180.
30. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *Am J Psychiatry*. 2008; 165(2):203-13.
31. Kern RS, Nuechterlein KH, Green MF, Baade LE, Fenton WS, Gold JM, et al. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 2: Co-Norming and Standardization. *AJP*. febrero de 2008;165(2):214-20.

32. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Riesgo mínimo – MedUANL Subdirección de Investigación [Internet]. Medicina.uanl.mx. 2021 [cited 11 June 2021]. Available from: <http://www.medicina.uanl.mx/investigacion/profesores/sometimiento-de-un-estudio-de-investigacion/riesgo-minimo/>
33. WMA - The World Medical Association-Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Wma.net. 2021 [cited 11 June 2021]. Available from: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
34. Sahbaz C, Zibandey N, Kurtulmus A, Duran Y, Gokalp M, Kirpınar I et al. Reduced regulatory T cells with increased proinflammatory response in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*. 2020;237(6):1861-1871.
35. Kéri S, Szabó C, Kelemen O. Antipsychotics influence Toll-like receptor (TLR) expression and its relationship with cognitive functions in schizophrenia. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2017;62:256-264.

## ANEXOS.

### Anexo 1. Aprobación del comité de investigación para 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

## Anexo 2. Aprobación del comité de investigación para proyecto de tesis



**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:** "Actividad de linfocitos en adolescentes con esquizofrenia antes y después del tratamiento con antipsicóticos".

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

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

**Tesista:** **Mario Alberto Salman Velasco.**

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

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

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

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.



## **Anexo 3. Consentimiento informado**

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

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

**Título del Estudio: EFECTO DE LOS TRATAMIENTOS ANTIINFLAMATORIOS EN LOS SÍNTOMAS, LA COGNICIÓN Y EL FUNCIONAMIENTO DE ADOLESCENTES CON ESQUIZOFRENIA.**

**Registro: II3/02/0618**

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

Se nos ha informado que la esquizofrenia es un padecimiento que tiene como síntomas principales problemas en el pensamiento, alucinaciones (percibir sonidos o imágenes que no existen), desorganización de la conducta y de las emociones. Puesto que mi hijo (a) tiene estos síntomas, el médico le ha diagnosticado esquizofrenia.

Esta enfermedad se trata con medicamentos antipsicóticos, que ayudan a reducir las alucinaciones, organizan el pensamiento y la conducta de los pacientes. Existen estudios que han mostrado que el sistema inmunológico está alterado en los pacientes con esquizofrenia, y que el uso de medicamentos antiinflamatorios puede ayudar en el tratamiento de la enfermedad.

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

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

El estudio tendrá una duración de seis semanas; a lo largo de este tiempo, mi hijo (a) seguirá un tratamiento y será evaluado para determinar cambios en sus síntomas. Mi hijo(a) será valorado(a) en esta institución, se le hará una entrevista inicial con un médico psiquiatra para confirmar el diagnóstico y determinar la gravedad de sus síntomas y en qué forma alteran su funcionamiento en la casa, la escuela y con sus compañeros utilizando la entrevista MINI-KID y los 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 antiinflamatorias. Los médicos a cargo del estudio en conjunto con su médico tratante evaluarán posibles molestias y decidirán los pasos a seguir para disminuirlas o suspenderlas. Mi hijo(a) y yo podemos acudir al servicio de Urgencias de este hospital en cualquier momento si se presenta alguna molestia o sus síntomas empeoran.

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

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

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

### Asentimiento del Paciente Pediátrico

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

Registro: 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 5. 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, 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.

## Anexo 6. PANSS

POSITIVE AND NEGATIVE SYNDROME SCALE  
(CUESTIONARIO PARA EL SÍNDROME POSITIVO Y NEGATIVO)  
**PANSS**

Stanley R. Kay, Ph.D.  
Lewis A. Opler, M.D., Ph.D.  
Abraham Fiszbein, M.D.

## Criterios de calificación

Copyright © 1992, 1998, Multi-Health Systems, Inc. Todos los derechos reservados. En Estados Unidos, P.O. Box 960, North Tarrytown, NY 10750-0960, (914) 488-9000.  
En Canadá, 1775 Victoria Park Ave., Toronto, ON M2H 3B8, (416) 298-6811. En otros países, +1-914-892-2621. Fax: +1-914-892-2262 or (914) 540-4444.  
PANSS Rating Criteria - Mexico/Spanish - Final version - 30 Mar 07 - Map Research Institute.  
T:\mexico\delap\proj\03\1998\delap\02\001\delap\_versión\panss\fran\delap\panss\_rating\_criterio.mexico.doc-30/03/2007

## Anexo 7. PSP

		Ausente	Leve	Manifiesta	Marcada	Grave	Muy grave
<i>a.</i>	Autocuidado	<input type="checkbox"/>					
<i>b.</i>	Relaciones personales y sociales	<input type="checkbox"/>					
<i>c.</i>	Actividades sociales habituales, incluidos trabajo y estudio	<input type="checkbox"/>					
<i>d.</i>	Comportamientos perturbadores y agresivos	<input type="checkbox"/>					

### *Niveles de gravedad áreas a-c*

- (i) Ausente
- (ii) Leve: solamente conocido por alguien muy cercano a la persona
- (iii) Manifiesto: dificultades claramente perceptibles por cualquiera, aunque no interfieren sustancialmente con la capacidad de la persona para realizar su actividad en dicha área, teniendo en cuenta el contexto sociocultural, edad, sexo y nivel de educación de la persona
- (iv) Marcado: las dificultades interfieren considerablemente con el desempeño de la actividad en esa área; sin embargo, la persona todavía es capaz de realizar algunas cosas sin ayuda profesional o social, si bien inadecuada u ocasionalmente; si es ayudada por alguien es capaz de alcanzar el nivel de funcionamiento anterior
- (v) Grave: dificultades que hacen que la persona sea incapaz de realizar cualquier actividad en esa área, si no es ayudada profesionalmente, o lleva a la persona a una actividad destructiva; sin embargo, no hay riesgos de supervivencia
- (vi) Muy grave: deterioros y dificultades de tal intensidad como para poner en peligro la supervivencia de la persona

### *Niveles de gravedad área d*

- (i) Ausente
- (ii) Leve: grosería, insociabilidad o quejas leves
- (iii) Manifiesto: hablar demasiado alto o hablar con otros de una forma demasiado familiar o comer de una forma socialmente inaceptable
- (iv) Marcado: insulta a otros en público, rompe o tira objetos, actúa frecuentemente de una forma socialmente inapropiada, pero no peligrosa (p. ej., desnudarse u orinar en público)
- (v) Grave: amenazas verbales o agresiones físicas frecuentes, sin intención ni posibilidad de lesiones graves
- (vi) Muy grave: actos agresivos frecuentes, dirigidos a causar lesiones graves

100-91	Funcionamiento excelente en las 4 áreas principales. Se le tiene en elevada consideración por sus buenas cualidades, afronta adecuadamente los problemas de la vida, está involucrado en un amplio rango de intereses y actividades
90-81	Funcionamiento bueno en las 4 áreas principales, presencia tan sólo de problemas o dificultades comunes
80-71	Dificultades leves en una o más áreas a-c
70-61	Dificultades manifiestas, pero no marcadas en una o más áreas a-c o dificultades leves en d
60-51	Dificultades marcadas en una de las áreas a-c, o dificultades manifiestas en d
50-41	Dificultades marcadas en 2 o más áreas, o dificultades graves en una de las áreas a-c, con o sin dificultades manifiestas en d
40-31	Dificultades graves en una área y dificultades marcadas en al menos una de las áreas a-c, o dificultades marcadas en d
30-21	Dificultades graves en 2 áreas a-c, o dificultades graves en d, con o sin deterioro en las áreas a-c
20-11	Dificultades graves en todas las áreas a-d o muy graves en d con o sin deterioro en las áreas a-c. Si la persona reacciona a provocaciones externas las puntuaciones sugeridas son 20-16; si no, las puntuaciones sugeridas son 15-11
10-1	Falta de autonomía en el funcionamiento básico con comportamientos extremos, pero sin riesgos de supervivencia (puntuaciones 6-10) o con riesgo de supervivencia, p. ej. riesgo de muerte por malnutrición, deshidratación, infecciones, incapacidad para reconocer situaciones de peligro manifiesto (puntuaciones 1-5)

## Anexo 8. MCCB

# MCCB

**Batería consensuada sobre  
procesos cognitivos MATRICS**  
[MATRICS™ Consensus Cognitive Battery]

## Manual de Administración y Puntuación (Spanish-Central and South America Administration and Scoring Manual)

Keith H. Nuechterlein, PhD  
Departments of Psychiatry and Biobehavioral Sciences and of Psychology  
University of California, Los Angeles

And

Michael F. Green, PhD  
Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences  
University of California, Los Angeles

And

Mental Illness Research, Education, and Clinical Center  
VA Greater Los Angeles Healthcare System

*MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia)  
is a trademark of MATRICS Assessment, Inc.*

## Anexo 9. Aprobación por el comité de ética en investigación para macroproyecto.



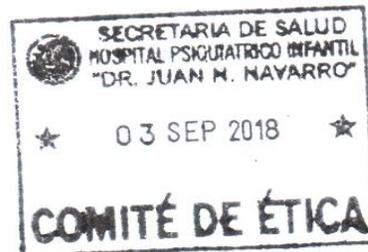
Comité de Ética en Investigación

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/HPIJNN

## Anexo 10. Aprobación por el comité de ética en investigación para proyecto de tesis.



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

Ciudad de México, 16 de Junio 2021

Asunto: carta de aprobación

Resolución No.: HPIJNN-CEI-DA-016-2021

**MARIO ALBERTO SALMAN VELASCO**

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: "Activación de linfocitos en adolescentes con esquizofrenia antes y después del tratamiento con antipsicóticos", con número de registro I13/02/0618/Te.

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"**

c.c.p. Dra. Patricia Zavaleta Ramírez-Jefa de la división de Investigación, HPIJNN-Presente  
Archivo, HPIJNN-Presente

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

