



## Original

# Funcionamiento cognitivo antes del inicio de la psicosis: papel de la exposición fetal al virus de la gripe verificada con exámenes serológicos<sup>☆</sup>

Lauren M. Ellman<sup>a,\*</sup>, Robert H. Yolken<sup>b</sup>, Stephen L. Buka<sup>c</sup>, E. Fuller Torrey<sup>d</sup> y Tyrone D. Cannon<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry, Columbia University, New York, Estados Unidos

<sup>b</sup> Stanley Division of Developmental Neurovirology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, Estados Unidos

<sup>c</sup> Department of Community Health, Brown University Division of Biology and Medicine, Providence, Rhode Island, Estados Unidos

<sup>d</sup> Stanley Medical Research Institute, Chevy Chase, Maryland, Estados Unidos

<sup>e</sup> Departments of Psychology, Psychiatry and Biobehavioral Sciences, University of California-Los Angeles, Los Angeles, California, Estados Unidos

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Palabras clave:

Collaborative Perinatal Project  
Resultados cognitivos  
Infección  
Gripe  
Cociente intelectual  
Complicaciones obstétricas  
Premórbito  
Psicosis  
Esquizofrenia  
Serológico

## RESUMEN

**Fundamento:** Los estudios previos han relacionado la exposición prenatal a la gripe con un mayor riesgo de padecer esquizofrenia; sin embargo, en ninguno se han examinado las secuelas del neurodesarrollo de esta agresión prenatal antes del inicio de los síntomas psicóticos con pruebas serológicas de la infección. En el presente estudio, entre niños que desarrollaron psicosis en la vida adulta, comparados con niños de control, no psiquiátricos, tratamos de examinar la contribución de la exposición prenatal al virus A y B de la gripe en el rendimiento cognitivo.

**Métodos:** Los individuos eran 111 casos (70 con esquizofrenia y 41 con psicosis afectivas) y 333 individuos de control, emparejados, seguidos desde el embarazo hasta los 7 años de edad a través del Collaborative Perinatal Project. Se administró la escala de inteligencia de Wechsler para niños (7 años) y la morbilidad psiquiátrica en la vida adulta se valoró mediante la revisión de las historias clínicas y se confirmó mediante un estudio de validación. A partir de los sueros prenatales archivados de las madres, obtenidos en el momento del parto, se efectuaron análisis y la infección por gripe se determinó mediante unos títulos de anticuerpos inmunoglobulina G (> percentil 75).

**Resultados:** Entre los casos expuestos en el período prenatal al virus B de la gripe, en comparación con los no expuestos, se identificaron disminuciones significativas del cociente intelectual verbal y del subtest de información, al igual que reducciones no significativas similares en las puntuaciones del cociente intelectual de la escala total y en los subtest de vocabulario, comprensión, aritmética e historietas. La exposición fetal al virus B de la gripe no dio lugar a diferencias significativas del rendimiento cognitivo entre niños del grupo de control.

**Conclusiones:** En conjunto, estos hallazgos sugieren que un factor genético y/o ambiental asociado con la psicosis aumenta la vulnerabilidad del cerebro fetal a los efectos particulares del virus B de la gripe, dando lugar a un peor rendimiento cognitivo, incluso antes del inicio de los síntomas.

© 2010 Publicado por Elsevier España, S.L.

## Cognitive functioning prior to the onset of psychosis: The role of fetal exposure to serologically determined influenza infection

## A B S T R A C T

## Keywords:

Collaborative perinatal project  
Cognitive outcomes  
Infection  
Influenza  
Intelligence Quotient  
Obstetric complications  
Premorbid  
Psychosis  
Schizophrenia  
Serological

**Background:** Previous studies have linked prenatal influenza exposure to increased risk of schizophrenia; however, no study has examined the neurodevelopmental sequelae of this prenatal insult before the onset of psychotic symptoms using serological evidence of infection. This study sought to examine the contribution of prenatal influenza A and B exposure to cognitive performance among children who developed psychoses in adulthood versus nonpsychiatric control children.

**Methods:** Subjects were 111 cases (70 with schizophrenia and 41 with affective psychoses) and 333 matched control subjects followed from gestation until age 7 through the Collaborative Perinatal Project. The Wechsler Intelligence Scale for Children (age 7) was administered and adult psychiatric morbidity was assessed by medical records review and confirmed by a validation study. Assays were conducted from archived prenatal maternal sera collected at birth, and influenza infection was determined by immunoglobulin G (IgG) antibody titers 75th percentile.

**Results:** Significant decreases in verbal IQ and the information subtest, as well as similar nonsignificant reductions in full scale IQ scores and vocabulary, comprehension, digit span, and picture arrangement

<sup>☆</sup> Publicado previamente en Biol Psychiatry. 2009;65:1040-7.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: le2194@columbia.edu (L.M. Ellman).

subtests were found among cases who were prenatally exposed to influenza B versus cases who were not exposed. Fetal exposure to influenza B did not lead to any significant differences in cognitive performance among control children.

**Conclusions:** Cumulatively, these findings suggest that a genetic and/or an environmental factor associated with psychosis rendered the fetal brain particularly vulnerable to the effects of influenza B, leading to poorer cognitive performance even before symptom onset.

© 2010 Published by Elsevier España, S.L.

En el período premórbido de la esquizofrenia se han documentado anomalías del rendimiento cognitivo como una incidencia habitual, incluida una disminución del cociente intelectual (CI), retraso en el desarrollo del lenguaje y disminuciones de las puntuaciones obtenidas en los subtest de historietas, vocabulario y claves de la escala de inteligencia de Wechsler para niños (WISC)<sup>1–5</sup>. A pesar de estos hallazgos, sigue por dilucidar si las dificultades cognitivas premórbidas son una consecuencia de la vulnerabilidad genética a la esquizofrenia, los factores de riesgo ambientales y/o una combinación de factores de riesgo genéticos y ambientales.

De los posibles contribuidores ambientales, en la esquizofrenia han sido factores de riesgo destacados las exposiciones fetales a los agentes infecciosos, en particular al virus de la gripe<sup>6–11</sup>. Algunos estudios, aunque no todos, han descrito que durante las epidemias de gripe las mujeres embarazadas tuvieron más probabilidades de dar a luz a fetos que más tarde desarrollaban psicosis; no obstante, en estos estudios epidemiológicos se desconocía si en realidad dichas mujeres habían contraído la infección<sup>7–9</sup>. Sin embargo, en un estudio serológico efectuado por Brown et al<sup>6</sup> se encontró una asociación entre la infección por el virus de la gripe durante el primer trimestre de embarazo y un mayor riesgo de trastornos de espectro esquizofrénico. No obstante, en ningún estudio se ha examinado si la exposición fetal al virus de la gripe (usando indicadores serológicos de infección) se asocia con anomalías cognitivas en el período premórbido de la psicosis. El examen de los individuos antes del inicio de los síntomas psicóticos no solo es clave para identificar los objetivos de las estrategias de intervención/prevención precoz, sino que también brinda la oportunidad de analizar por separado los contribuidores genéticos y ambientales a las dificultades cognitivas entre individuos con trastornos psicóticos sin los efectos de confusión potenciales de los fármacos y los síntomas.

El objetivo primario del presente estudio fue examinar si la exposición prenatal al virus de la gripe en el tercer trimestre se asoció con una disminución del rendimiento en los parámetros del CI de la WISC entre niños de 7 años de edad que desarrollaron psicosis a la edad adulta en comparación con los niños de control. En coincidencia con el modelo de la interacción genes-ambiente del papel de las complicaciones obstétricas en la etiología de la esquizofrenia se esperaba que en los niños que más tarde desarrollaron psicosis se demostrara una sensibilidad diferencial a la exposición fetal al virus de la gripe en comparación con los individuos de control, según lo demostrado por un peor rendimiento en los parámetros de la WISC, administrada a los 7 años de edad. Además, el presente estudio trató de determinar si la exposición fetal al virus de la gripe en el tercer trimestre de embarazo daba lugar a una mayor incidencia de psicosis, en comparación con el primer trimestre, lo que se observó en el estudio de Brown et al<sup>6</sup>.

## Métodos y materiales

### Formación de la cohorte

El Collaborative Perinatal Project (CPP) fue un estudio prospectivo destinado a investigar los contribuidores prenatales y perinatales a un desarrollo adverso del lactante y el niño. Desde

1959–1966 se siguió a más de 50.000 mujeres durante el curso del embarazo en múltiples centros de los Estados Unidos<sup>12</sup>. La descendencia de la cohorte se sometió a una serie de valoraciones físicas, cognitivas y psicosociales desde el nacimiento hasta los 7 años de edad. En el presente estudio se utilizaron los miembros de la cohorte del centro de Filadelfia del CPP, que consistió en 9.236 hijos de 6.753 mujeres que dieron a luz en dos hospitales de las zonas céntricas pobres, el Pennsylvania Hospital y el Children's Hospital de Filadelfia (el 90% de los nacimientos fueron hospitalarios)<sup>12</sup>. Se eligieron los hospitales de la cohorte de Filadelfia para garantizar una muestra predominantemente afroamericana (88%), lo que permitió un equilibrio étnico a través de los centros del CPP.

### Identificación de la descendencia con trastornos psicóticos

En 1996 (miembros del CPP de 30–37 años de edad) se efectuó una búsqueda en la Penn Longitudinal Database para identificar a los participantes del CPP<sup>13</sup>. Esta base de datos contenía información perteneciente a los contactos de los pacientes con centros públicos de salud mental en Filadelfia desde 1985–1995. La búsqueda produjo 1.197 individuos y, de ellos, 339 habían recibido un diagnóstico previo de trastorno psicótico y 858 recibieron otros diagnósticos psiquiátricos (para los diagnósticos específicos ver referencia<sup>14</sup>). Para verificar los diagnósticos de trastorno psicótico del registro se efectuó un estudio de validación usando las historias clínicas psiquiátricas.

Se obtuvieron historias de 144 pacientes. Utilizando un formulario de codificación estándar, basado en los criterios del DSM-IV, efectuaron las revisiones seis valoradores (dos psiquiatras, dos psicólogos clínicos y dos estudiantes de posgrado avanzado de psicología clínica). Para los casos no hubo criterios de exclusión, excepto los especificados en el DSM-IV<sup>15</sup>. Entre los diagnósticos basados en las historias y basados en el registro solo se obtuvo un acuerdo moderado ( $\kappa=0,63$ ), por lo tanto, en el presente estudio solo se usaron los diagnósticos basados en la historia. De las 144 revisiones de gráficos, 72 recibieron un diagnóstico de esquizofrenia o un tipo de trastorno esquizoafectivo con depresión (el 0,8% de la cohorte), 41 recibieron un diagnóstico de forma psicótica de depresión mayor o trastorno bipolar (el 0,4% de la cohorte) y 31 recibieron otros diagnósticos. Para los diagnósticos específicos véase la referencia 14.

Para cada caso se emparejaron tres individuos de control para aumentar al máximo la detección de anomalías con tamaños del efecto potencialmente pequeños. Los individuos de control se seleccionaron mediante su emparejamiento a los casos en función de los criterios siguientes: 1) del mismo hospital que los casos; 2) del mismo sexo y raza que los casos; 3) ningún hermano en la muestra analítica, y 4) encontrarse entre los tres nacimientos siguientes del CPP (es decir, fechas de nacimiento muy próximas) que se emparejaron con estos criterios. Específicamente, en 111 individuos con un diagnóstico de psicosis en la vida adulta (70 con esquizofrenia y 41 con psicosis afectivas) y 333 individuos de control emparejados se disponía de sueros prenatales de la madre y se utilizaron en el presente estudio. En la *tabla 1* se exponen las características demográficas de la muestra. La posición socioeconómica refleja la profesión y los ingresos del cabeza de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4188725>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4188725>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)