

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
FACULTAD DE MEDICINA
GRADO EN MEDICINA



MEMORIA DE TRABAJO FIN DE GRADO:

**INFLUENCIA DE LA EXPERIENCIA
TRAUMÁTICA INFANTIL SOBRE LA
CONECTIVIDAD CEREBRAL EN
PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA**

Autor: Miguel Jiménez Pérez.

Tutor: Dr. Vicente Molina Rodríguez. Departamento de Psiquiatría.

Proyecto Fin de Grado: Trabajo Experimental.

Curso académico 2016 – 2017

ÍNDICE. -

1. Resumen	Pág. 2
2. Introducción	Pág. 2
3. Material y métodos	Pág. 7
• Instrumentos empleados	Pág. 9
4. Resultados	Pág. 10
• Diferencia estadística entre variables	Pág. 11
• Análisis de correlación	Pág. 15
5. Discusión y Conclusiones	Pág. 17
6. Limitaciones del estudio	Pág. 17
7. Referencias bibliográficas	Pág. 18

➤ *ANEXO 1: Cuestionario CTQ*

1.- RESUMEN

El conocimiento actual de los sustratos etiopatogénicos y fisiopatológicos de la esquizofrenia es limitado, y el estudio de la anatomía y biología de las conexiones neuronales en esta patología es una vía interesante para mejorar el entendimiento al respecto. Además del factor genético, se han propuesto factores ambientales que pueden influir en el desarrollo de esquizofrenia. Uno de ellos son las experiencias traumáticas en edades tempranas de la vida, que pueden influir notablemente en el neurodesarrollo y, por ejemplo, contribuir al desarrollo de alteraciones en la conectividad cerebral. El objetivo del presente estudio es valorar la posible relación entre la exposición a situaciones traumáticas en la infancia y la afectación de vías neuronales que conectan áreas cerebrales de interés en pacientes diagnosticados de esquizofrenia, profundizando así en la tipificación de esta enfermedad.

Se ha llevado a cabo un estudio analítico observacional de casos y controles, con una muestra de 27 pacientes con esquizofrenia y 13 controles sanos, en quienes se ha examinado la historia personal de trauma infantil y la anatomía de la sustancia blanca mediante tractografía por tensor de difusión. El análisis estadístico de los datos obtenidos reveló una diferencia entre grupos respecto a la exposición a situaciones traumáticas en la infancia y a la integridad de ciertos tractos neuronales.

Los pacientes mostraron una mayor exposición a situaciones traumáticas en la infancia (sobre todo en lo referente a negligencia emocional y negligencia física), y una menor integridad (medida como anisotropía fraccional) de las vías de conexión entre el lóbulo frontal y el hipocampo; así pues, se halló una relación inversa entre la integridad dicha vía y el grado de negligencia física sufrida en edad temprana.

2.- INTRODUCCIÓN

La **esquizofrenia** es un diagnóstico psiquiátrico que engloba un espectro de trastornos mentales graves y crónicos caracterizados clásicamente por una alteración en la percepción de la realidad, además de la modificación de varios aspectos del funcionamiento psíquico del individuo, tanto en el aspecto cognitivo como en las funciones ejecutivas, que conduce a una disfunción social.

Actualmente y de acuerdo al DSM V, el diagnóstico de esquizofrenia requiere la coexistencia de 3 aspectos esenciales ¹:

- Presentación de 2 más síntomas característicos (ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico o gravemente desorganizado, síntomas negativos como el aplanamiento afectivo o la abulia)
- Persistencia de signos continuos de la alteración durante al menos seis meses. Este período de seis meses debe incluir al menos un mes de síntomas característicos, o menos si se ha tratado con éxito, y puede incluir los períodos prodrómicos o residuales (criterio de temporalidad).
- Disfunción social/ocupacional significativa.

La etiopatogenia de la esquizofrenia no es conocida; pese a que se han propuesto múltiples teorías etiológicas, parece razonablemente aceptado que, dada la heterogeneidad en su expresión clínica, curso, respuesta a tratamiento y factores asociados, responde a distintos factores causales que dan origen a un espectro de presentaciones sindrómicas agrupadas bajo la misma denominación ².

Todos los postulados sobre el origen y desarrollo de la esquizofrenia parecen coincidir en la coexistencia de dos grandes factores: una *vulnerabilidad* individual probablemente de base genética, y unos *factores ambientales* desencadenantes, de naturaleza muy variada (factores socio-demográficos, factores obstétricos y perinatales, etc.); que operarían de manera adversa sobre el desarrollo cerebral.

El **trauma infantil** ha sido ampliamente considerado como factor de riesgo relacionado con la etiología de la esquizofrenia y otras psicosis. Cabe destacar la extensa bibliografía ya existente sobre la investigación de la influencia del mismo sobre el neurodesarrollo, y la objetivación a través de las técnicas actuales de neuroimagen de alteraciones en la conectividad cerebral relacionadas su exposición.

La presencia de antecedentes de experiencias traumáticas infantiles, evaluada en diferentes estudios mediante encuestas retrospectivas como el cuestionario CTQ (Childhood Trauma Questionnaire), y complementado todo ello con las

técnicas de neuroimagen (DTI: Imagen de Tensor de Difusión), revelan diferencias significativas entre grupos de niños con altas puntuaciones en las escalas de experiencias adversas y aquellos criados en un ambiente familiar sin historia de negligencia física y/o emocional. Así, la excesiva exposición a factores de estrés en edades precoces, se ha relacionado en estos primeros con una mayor tendencia al desarrollo e incidencia de trastornos como ansiedad y depresión en la edad adulta³. De esta manera puede entenderse el trauma infantil como un factor de riesgo precoz para el desarrollo de problemas psiquiátricos, alterándose las funciones superiores y favoreciendo disrupciones tempranas en los circuitos neuronales con el consiguiente aumento de trastornos psicóticos, afectivos y de conducta en la adolescencia y edad adulta ³.

A pesar de la mayor atención que reciben ciertas formas de maltrato físico y sexual, y la suposición de que han de tener consecuencias negativas mayores que otras formas de trauma infantil, se ha estimado que la forma más frecuente y prevalente de maltrato es la negligencia/carencia (entendiendo ésta como la ausencia o privación de la atención, cariño, apoyo emocional y protección, que sería adecuada y necesaria para la edad del niño), lo que a la larga se ha relacionado con consecuencias negativas en la vida adulta y la aparición de problemas de salud, comportamiento y aprendizaje. Se ha visto que tal privación puede provocar un perjuicio durante el desarrollo precoz aún mayor y con una repercusión futura más negativa que otras formas de abuso.

Al interrumpirse el feedback natural de estímulo-respuesta que debería existir en todo vínculo familiar saludable (reciprocidad del adulto y atención hacia los gestos que el niño emplea para comunicarse con su entorno), se activan respuestas de estrés, desencadenándose cambios estructurales en la arquitectura cerebral del niño en pleno desarrollo⁴, que se han relacionado con alteraciones posteriores a nivel de la esfera cognitiva, la memoria, las funciones ejecutivas, que tienen especial significación en la sintomatología de esquizofrenia y otros cuadros psicóticos. Estudios de neuroimagen funcional en niños con antecedentes traumáticos muestran déficits de conexiones entre áreas del cerebro que integran las funciones mencionadas anteriormente ⁴.

En la misma línea de investigación, comparando grupos de niños sin historia de negligencia vs. niños con antecedentes de maltrato y niños institucionalizados

desde edad temprana (estado preadoptivo), se han detectado diferencias significativas entre las puntuaciones obtenidas en diferentes escalas de valoración de estas tres esferas: lenguaje, cognición y comportamiento, siendo menores y más deficitarias en los dos últimos grupos respecto al de los niños sin historia de maltrato (controles) ⁵.

El estudio de niños institucionalizados en orfanatos por medio de técnicas de alta resolución de imagen (MRI) y EEG para evaluar los posibles cambios presentes en la estructura y función cerebrales ha objetivado cambios significativos consistentes en una reducción del volumen de sustancia blanca; así mismo, el estudio de niños previamente institucionalizados que encuentran un hogar con cuidados muestra un incremento de sustancia blanca respecto al anterior grupo⁶. Esto sugiere la plasticidad del sistema nervioso durante el desarrollo para remontar el crecimiento, cuando el ambiente se vuelve favorable, a pesar de una gran privación durante la infancia ⁶. Igualmente se ha visto cómo la privación temprana que se produce en estos niños institucionalizados produce una disminución significativa de la FA (Anisotropía Fraccional) a nivel frontal, temporal y parietal, respecto a valores normales en sujetos control sanos, y además se ha relacionado la magnitud de estas alteraciones, en los tractos de sustancia blanca y los diferentes circuitos, con el tiempo de permanencia en los orfanatos ⁷.

En pacientes con esquizofrenia estudiados mediante DTI, que han tenido una historia previa de eventos traumáticos en la infancia, se puede apreciar una menor integridad de la sustancia blanca y de conexiones tales como la amígdala y el cíngulo posterior (afectividad, cognición social), proyecciones talámicas o cuerpo calloso, y por tanto una reducción de la FA y disrupción de la sustancia blanca, que podría relacionarse en al menos algunos casos con la fisiopatología de la enfermedad y el pronóstico en estos pacientes ^{8,9}.

Se han descrito en esquizofrenia diversas **anomalías de la citoarquitectura cerebral** que sugieren una desorganización neuronal que afecta principalmente a las redes temporo-límbicas y las conexiones del cortex prefrontal, estrechamente interconectadas y básicas para la integración afectiva, perceptiva e intelectual. La alteración de estas redes provocaría una disregulación del sistema dopaminérgico y de otros sistemas de neurotransmisión (GABA,

glutamato), que mediarían la clínica de la enfermedad y una especial vulnerabilidad al estrés. Aunque la base neuropatológica de la esquizofrenia sigue siendo indeterminada a pesar de la amplia investigación científica realizada al respecto los síntomas de la psicosis han sido frecuentemente descritos en situaciones en las que el desarrollo normal de la mielina se ve interrumpido o alterado.

La naturaleza y distribución de la patología de la sustancia blanca parecen ser factores claves en la etiopatogenia de las diferentes psicosis, especialmente en los períodos críticos durante la infancia y la adolescencia, en los que tiene lugar el establecimiento de las asociaciones mielínicas entre las diferentes áreas cerebrales. Utilizando técnicas avanzadas de neuroimagen, esencialmente DTI, se han objetivado patrones de desmielinización en diferentes tractos neuronales (disminución de FA) en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia ¹⁰.

Estudios comparativos entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos se han podido evidenciar alteraciones de las conexiones prefrontales (sobre todo lateral y medial), con unos valores de FA y SC (anisotropía fraccional y número de conexiones axónicas) reducidos en pacientes diagnosticados de esquizofrenia. Estos indicios y su correlación con la obtención de puntuaciones más bajas en escalas cognitivas, en las que se evalúan funciones características de estas áreas (memoria verbal y de trabajo, fluidez motora y verbal, velocidad de procesamiento, capacidad de solucionar problemas, etc...), establecen una relación entre esta alteración de los tractos nerviosos y las características clínicas de la enfermedad ¹¹.

El objetivo del presente trabajo es valorar estadísticamente la posible relación entre el factor de riesgo a estudio: "Trauma infantil", y las alteraciones concretas de la conectividad cerebral en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. En base a la literatura científica revisada al respecto y a los avances actuales de neuroimagen aplicados al estudio de alteraciones de la conectividad y microestructura cerebral en el contexto de trastornos mentales graves (esquizofrenia y otras psicosis) resulta razonable la aplicación de técnicas objetivas que estudien la influencia de los factores ambientales y psicosociales relacionados directamente con el desarrollo de la esquizofrenia.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

El Trabajo Fin de Grado que nos ocupa es un Estudio Experimental que tuvo comienzo en diciembre de 2016 y finalizó en abril de 2017; el objeto del proyecto es una muestra seleccionada dentro de la población de Valladolid, siendo el espacio físico utilizado el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Este estudio está incluido dentro de un proyecto de investigación ya en marcha llevado a cabo por el servicio de Psiquiatría del HCUV y el departamento de Psiquiatría de la UVa cuyo objetivo es la exploración de las alteraciones de la conectividad cerebral para una nueva tipificación de la esquizofrenia.

Se trata de un estudio epidemiológico de tipo analítico, observacional, de casos y controles. En él se trata de establecer una relación de causalidad entre un Factor de Riesgo (en este caso “experiencias traumáticas en la infancia”) y una consecuencia patológica (alteraciones de la conectividad cerebral). Partiendo de un grupo de pacientes con un diagnóstico establecido de Esquizofrenia (tanto pacientes crónicos como sujetos con primer episodio de dicha entidad) y de otro grupo de sujetos sanos o controles, se estudia la exposición en ambos casos al factor de riesgo y se observa las posibles diferencias significativas entre ellos. Es por tanto de un estudio longitudinal y retrospectivo (todos los sujetos incluidos en el estudio fueron diagnosticados previamente a la fecha de inicio del proyecto).

Este tipo de estudio epidemiológico tiene como ventaja importante su idoneidad para la investigación de la multicausalidad de una enfermedad, permitiendo formular nuevas hipótesis etiológicas. Además, su coste de realización es más bajo que el de otros estudios, su duración puede ser corta, y el tamaño muestral puede ser menor, lo que resulta fundamental para su realización como Trabajo de Fin de Grado.

La muestra inicial del diseño del proyecto incluía un total de 40 casos (22 varones y 18 mujeres, con una edad comprendida entre 18 y 55 años) y 30 controles (18 varones y 12 mujeres con edades comprendidas entre 19 y 57). La selección de la muestra fue no probabilística o dirigida, de forma que los casos incluidos se seleccionaron en función de los requisitos del proyecto (diagnóstico de

esquizofrenia, formando todos ellos parte del registro de pacientes del servicio de psiquiatría del HCUV, y habiendo sido incluidos previamente en el proyecto de investigación antes mencionado). Dado que los controles deben ser un subgrupo representativo de los miembros del mismo grupo base que dio origen a los casos, se seleccionaron como tal a individuos sin diagnóstico de esquizofrenia pertenecientes a la población de Valladolid y con unas características similares en cuanto a edad, sexo, raza y comorbilidades.

Para la recogida de datos el procedimiento fue el siguiente: se telefoneó a los pacientes y controles y se les citó en una consulta privada del Servicio de Psiquiatría del HCUV, en la cual se recogieron los datos correspondientes al factor de riesgo estudiado (trauma infantil) a través de la encuesta CTQ.

En cuanto a las consideraciones éticas en la realización del estudio, cabe destacar que todos los sujetos incluidos en el diseño fueron informados detalladamente de las características y objetivos del proyecto, así como el manejo anónimo de la información obtenida; la participación fue voluntaria y se facilitó un consentimiento informado por escrito. Además, el proyecto fue aprobado por el tribunal del CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud de Valladolid Este), para lo cual los autores del trabajo firmaron un compromiso de confidencialidad.

Instrumentos empleados. –

a) Test CTQ:

El factor de riesgo estudiado (experiencias traumáticas en la infancia) fue evaluado en la muestra a través del test CTQ (Childhood Trauma Questionnaire).

El Cuestionario de Trauma Infantil fue desarrollado como una herramienta de cribado para historias de abuso físico / emocional y carencia afectiva. El test incluye una prueba de 28 ítems que mide 5 tipos de maltrato: abuso emocional, físico y sexual, y negligencia emocional (omisión afectiva) y física (falta de cobertura de las necesidades materiales básicas). Se requieren aproximadamente 5 minutos para completar la prueba y para las respuestas se utiliza una escala de 5 puntos que van desde nunca/verdadero a muy a menudo/verdadero. Cada categoría de maltrato puede obtener una puntuación

mínima de 5 y una máxima de 25, de manera que éstas se comportan como variables cuantitativas, reflejando un mayor grado de maltrato con puntuaciones más altas.

La fiabilidad para el CTQ es buena con altas puntuaciones de validez interna. Abuso Sexual, Negligencia Emocional, Abuso Emocional, Abuso Físico han informado coeficientes de 0,93-0,95, 0,88-0,92, 0,84-0,89 y 0,81-0,86, respectivamente.

Los autores de este test fueron David P. Bernstein & Laura Fink, 1997¹².

Se incluye el cuestionario en el *ANEXO 1*.

b) DTI / IRM (Imagen por RM con tensores de difusión):

DTI es una técnica avanzada de resonancia magnética utilizado para evaluar la integridad y el volumen de los tractos de sustancia blanca en el sistema nervioso central.

Esta técnica permite valorar la integridad de las vías de conexión de materia blanca mediante el proceso de difusión de moléculas de agua a través del tejido nervioso "in vivo", lo cual se consigue gracias a la naturaleza del tejido circundante, y logra una reconstrucción tridimensional de la microestructura de los tractos nerviosos. Se trata de una técnica radiológica no invasiva que es particularmente útil para la obtención de imágenes de vías de conexión entre áreas cerebrales. La difusión de las moléculas de agua en el cerebro va desde la completa libertad en todas las direcciones posibles (isotropía) o restringida en direcciones particulares (anisotropía), dependiendo de los componentes del tejido que pueden actuar como barrera. En la sustancia blanca, la principal barrera es vaina de mielina de los axones.

La FA (Anisotropía Fraccional), que mide la integridad de la mielina, se puede aplicar para caracterizar los efectos de la anisotropía y proporcionar detalles de los tractos neurales. Cuanto más mielinizado está un tracto mayores restricciones presenta a la difusión isotrópica del agua, y por tanto mayores son sus valores de anisotropía.

La SC (Streamline Count) estima el número de conexiones axonales entre parejas de regiones.

Esta técnica puede emplearse para evaluar la integridad de la sustancia blanca, desorganización de las fibras nerviosas, reducción del número de fibras de los tractos o trastornos en la mielina; y su posible relación con la tipificación de trastornos neurológicos o psiquiátricos ^{10, 11}.

c) Métodos estadísticos:

Los datos obtenidos han sido tratados mediante técnicas de estadística descriptiva para su caracterización, comparación de medias entre grupos (test CTQ) y estudio de correlación entre las variables a estudio para comprobar el grado de asociación entre las mismas y, por tanto, demostrar la existencia o no de diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles.

Todo el análisis estadístico se ha llevado a cabo mediante el programa informático SPSS.

4.- RESULTADOS

Tras la recopilación y ordenado de datos tanto de las variables exploratorias de “trauma infantil” (test CTQ) como de parámetros de conectividad cerebral por neuroimagen (DTI, valores de Fracción de Anisotropía), se generó una base de datos final que agrupaba un total de 27 pacientes y 13 controles, a partir de la cual se procedió al estudio estadístico mediante el programa SPSS.

a. Diferencia estadística entre variables

La primera parte del proceso consistió en un análisis exploratorio de diferencias entre casos y controles para las distintas variables estudiadas.

Inicialmente se realizó un estudio descriptivo de las puntuaciones obtenidas en las 5 variables cuantitativas exploradas en el test CTQ tanto en casos como en controles, calculando medidas de centralización (media aritmética) y de dispersión (desviación estándar). Lo esperado es que los valores obtenidos sean mayores en pacientes que en controles sanos.

Estadísticos de grupo

	Sujeto	Media	Desviación típica.	Error típico. de la media
<u>EMOTIONAL ABUSE</u>	paciente	<u>9,27</u>	4,838	,949
	control	5,93	2,165	,579
PHYSICAL ABUSE	paciente	6,00	2,400	,471
	control	5,43	1,342	,359
SEXUAL ABUSE	paciente	5,56	1,609	,322
	control	5,00	,000	,000
<u>EMOTIONAL NEGLECT</u>	paciente	<u>10,62</u>	5,277	1,035
	control	6,71	2,785	,744
<u>PHYSICAL NEGLECT</u>	paciente	<u>7,42</u>	2,942	,577
	control	5,57	1,089	,291

Tabla 1: Cálculo de media, DT y Error Estandar para las 5 variables obtenidas a partir del test CTQ.

El estudio previo, tal y como era esperado, muestra una tendencia a mayores puntuaciones del test CTQ en los pacientes con respecto a los controles, concretamente en 3 de las variables que explora. Esto apoya la idea de que el trauma infantil está más presente en los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. No obstante, este análisis preliminar no permite inferir una diferencia estadísticamente significativa entre grupos extrapolable a la población general. Para ello es necesario efectuar un contraste de hipótesis mediante la aplicación de test no paramétricos de significación estadística.

Los test no paramétricos son pruebas que no dependen de la distribución de la variable y no precisan condición previa de normalidad. Estas pruebas no manejan los valores cuantitativos que maneja la variable en cuestión, sino únicamente sus rangos. El uso de los test no paramétricos es adecuado en casos en los que el tamaño muestral es < 30 , y por tanto no se puede asegurar su distribución Gaussiana.

Se analizaron las 5 variables estudiadas en el test CTQ en pacientes y controles mediante el test no paramétrico U-Mann-Whitney; este test se aplica sobre variables independientes, una cuantitativa (en este caso resultado del test CTQ para cada variable estudiada) y otra cualitativa dicotómica (en este caso paciente/control). Por tanto, este test es el equivalente no paramétrico del habitual T-Student.

Estadísticos de contraste

	ABUSO EMOCIONAL	ABUSO FÍSICO	ABUSO SEXUAL	EMOTIONAL NEGLECT	PHYSICAL NEGLECT
U de Mann-Whitney	104,000	164,500	154,000	90,000	100,500
W de Wilcoxon	209,000	269,500	259,000	195,000	205,500
Z	-2,367	-,653	-1,330	-2,643	-2,434
Sig. asintót. (bilateral)	,018	,514	,183	,008	,015
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,027(a)	,624(a)	,553(a)	,008(a)	,019(a)

Tabla 2: Test no paramétrico U-Mann-Withney para las variables independientes valoradas en test CTQ, con variable de agrupación Pacientes/Controles.

A continuación, se expresaron gráficamente resultados obtenidos en el test CTQ en un gráfico de barras de error con un IC del 95% agrupando las 5 variables en función de la categoría “paciente” y “control”.

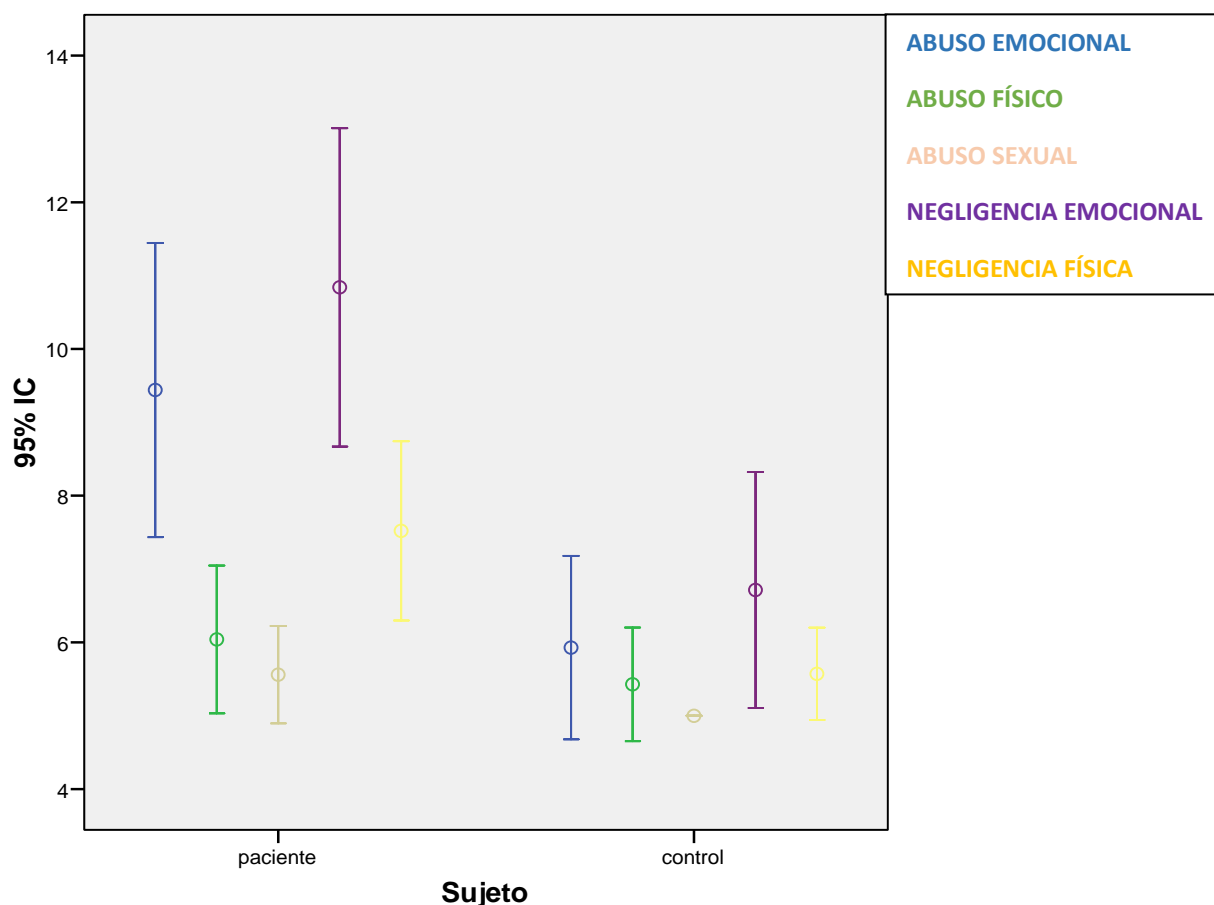


Gráfico 1: Barras de error para las 5 variables obtenidas a partir del test CTQ.

Para las 3 variables “abuso emocional”, “negligencia emocional” y “negligencia física”, las puntuaciones obtenidas están agrupados en intervalos claramente diferenciados en pacientes y controles.

La Hipótesis nula de la cual se parte es que no existen diferencias significativas en las puntuaciones obtenidas en el test CTQ entre pacientes y controles. Una vez realizado el estudio de contraste de hipótesis, observamos que el valor p o “grado de significación estadística” es $<0,1$ en las 3 variables que previamente habían mostrado diferencias mayores entre ambos grupos en la comparación de medias. Tomando el valor $p < 0,1$ como una tendencia a la significación estadística, podemos asumir que las diferencias entre ambos grupos no son debidas al azar, y rechazar por tanto la H_0 aceptando la Hipótesis Alternativa: “sí existen diferencias entre ambos grupos”. El valor de p coincide con la probabilidad de cometer Error tipo I o alfa (rechazar H_0 cuando ésta es cierta); en este caso, la probabilidad es 1/10.

La traducción de todo esto es una demostración estadística de las diferencias en cuanto a la exposición a experiencias traumáticas en la infancia (abuso emocional y negligencia física y emocional) entre pacientes con esquizofrenia y controles sanos, concluyendo una mayor presencia de estos eventos traumáticos en el grupo de pacientes.

Una vez quedan demostradas las diferencias en las variables de “Trauma infantil” entre ambos grupos, se procede a analizar diferencias en las variables de conectividad cerebral, obtenidas mediante el estudio de conexiones entre distintas áreas cerebrales a través de neuroimagen funcional (DTI). Más concretamente, se evalúa es la relación de la severidad de las experiencias traumáticas con la Anisotropía Fraccional (FA), que traduce la integridad de los tractos neuronales que establecen las conexiones; cada variable muestra un valor cuantitativo correspondiente a un tracto neuronal que conecta 2 regiones cerebrales. De este modo se asume que los valores de FA son tanto menores cuanto mayor sea la alteración de la conectividad, y por tanto es posible establecer cuáles de estas conexiones presentan una mayor alteración en pacientes con esquizofrenia respecto a los controles. Estas regiones se planean seleccionar en los posteriores estudios de correlación.

De nuevo se emplea el test no paramétrico de U-Mann-Withney para variables independientes.

Estadísticos de contraste

	U de Mann-Whitney	W de Wilcoxon	Z	Sig. asintót. (bilateral)	Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]
FA Cingulo caudal ant. dch,- Frontal rostral medial dch.	62,000	252,000	-1,829	.067	,070(a)
FA Frontal rostral medial izq, - Hipocampo izq.	66,000	256,000	-1,657	.098	,103(a)
FA Frontal sup. izq, - Hipocampo izq.	54,000	244,000	-2,173	.030	,030(a)
FA Frontal sup. izq, - Talamo izq.	66,000	256,000	-1,657	.098	,103(a)

Tabla 3: Test no paramétrico U-Mann-Withney para las variables independientes correspondientes a la FA, con variable de agrupación Pacientes/Controles.

En este caso, asumiendo un valor p de significación estadística $<0,1$ se observa que, de todas las conexiones neurales evaluadas, únicamente 4 tienden a la significación estadística (la más evidente de ellas: conexión Frontal superior izquierdo - Hipocampo izquierdo). Por tanto, los valores de FA en estas áreas son significativamente menores en pacientes respecto a los controles, lo cual evidencia una menor integridad de los tractos.

b. Análisis de correlación

Una vez definidas las variables con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, se procede a un análisis de correlación para determinar la fuerza y dirección de la relación entre dos variables.

Se empleó el coeficiente de correlación de Spearman, ρ (rho) para establecer la asociación o independencia entre variables cuantitativas continuas.

La interpretación de coeficiente de Spearman es igual que la del coeficiente de correlación de Pearson, pero es el adecuado para evaluar variables de distribución no paramétrica (como es nuestro caso). Oscila entre -1 y $+1$, indicándonos asociaciones negativas o positivas respectivamente; cuanto mayor sea el valor absoluto del coeficiente, más fuerte será la relación lineal entre las

variables. Un valor absoluto de 1 indica una relación perfecta y un valor de cero indica ausencia de relación.

Correlaciones

		FA Cingulo caudal ant. dch,- Frontal rostral medial dch.	FA Frontal sup. izq, - Hipocampo izq.	FA Frontal rostral medial izq, - Hipocampo izq.	FA Frontal sup. izq, - Talamo izq.
NEGLIGENCIA FÍSICA	Coeficiente de correlación	-,027	-.579(**)	-,320	-,451
	Sig. (bilateral)	,912	,009	,182	,053
ABUSO EMOCIONAL	Coeficiente de correlación	,073	,014	,065	,313
	Sig. (bilateral)	,766	,956	,791	,191
NEGLIGENCIA EMOCIONAL	Coeficiente de correlación	-,058	-,030	,012	,009
	Sig. (bilateral)	,813	,903	,960	,971

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

Tabla 4: coeficiente de correlación de Spearman para las variables con diferencia significativa entre los 2 grupos.

Los resultados muestran como correlación más significativa la existente entre las variables “Negligencia física” y “Fracción de Anisotropía lóbulo frontal superior izquierdo – hipocampo izquierdo”, con un valor de rho de -0,579 lo cual muestra una importante fuerza de asociación entre ambas.

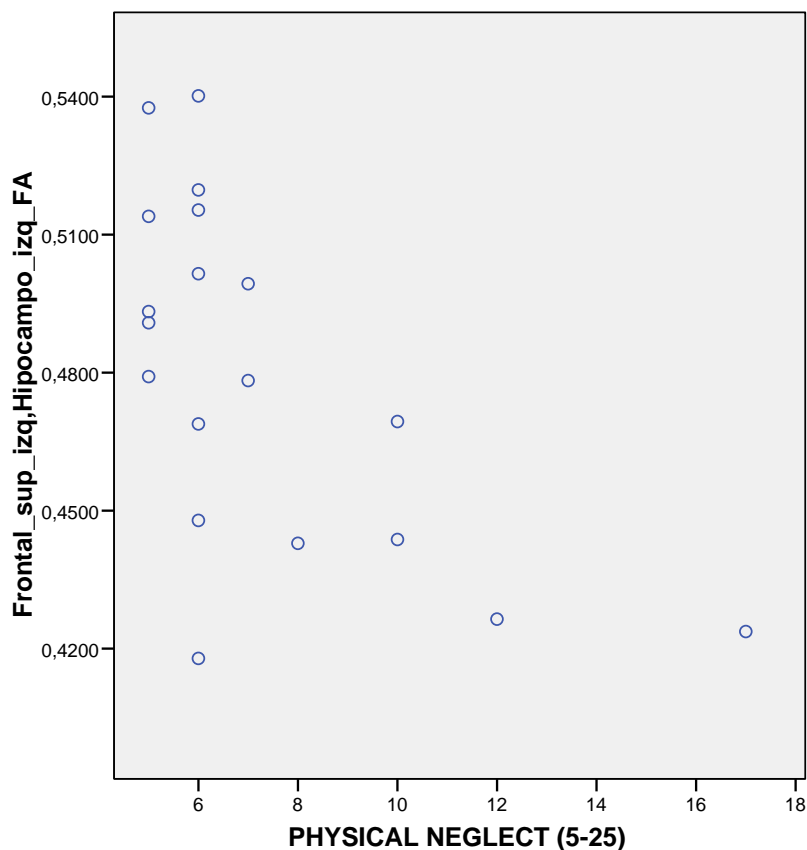


Gráfico 2: Gráfico de dispersión simple entre las dos variables con correlación estadísticamente significativa.

En una representación gráfica que confronte ambas variables se puede observar claramente esta correlación: sujetos con mayor historia de negligencia física en la infancia muestran una clara disminución de los valores de FA en el circuito que conecta el lóbulo frontal y la región hipocámpica.

5.- DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El punto de partida del estudio realizado era la hipótesis de una posible asociación entre experiencias traumáticas en la infancia temprana y el desarrollo de alteraciones de la conectividad cerebral. El análisis de los datos recogidos apoya esta idea, habiéndose encontrado en primer lugar diferencias estadísticamente significativas en individuos sanos vs. pacientes con diagnóstico de esquizofrenia tanto en la presencia de trauma infantil como en la integridad de determinadas conexiones neuronales.

Posteriormente, un estudio más concreto sobre las variables con mayor significación estadística ha mostrado una correlación importante entre determinadas formas de trauma infantil (concretamente la negligencia física) y el perjuicio en la microestructura cerebral a nivel de la conexión frontal – hipocámpica en pacientes con esquizofrenia.

Estos hallazgos resultan interesantes teniendo en cuenta, a partir de la literatura revisada, que tales áreas cerebrales tienen un papel fundamental en la regulación de funciones superiores que particularmente se ven afectadas en el espectro clínico de la esquizofrenia. Así pues, el lóbulo frontal se ve implicado en todos los procesos relacionados con funciones ejecutivas (planeación, control conductual, flexibilidad mental, memoria de trabajo, metacognición, conducta social y cognición social, entre otras) ¹⁵.

Por otro lado, el hipocampo es especialmente importante en el terreno de la memoria explícita entendida como la recolección consciente de información y experiencias previas. Esto traduce una relación especial entre las experiencias traumáticas infantiles (entendidas como recuerdos de vivencias previas), su

impresión en estas áreas y el posterior desarrollo de posibles “secuelas estructurales” en las conexiones que las relacionan con otras áreas cerebrales.

6.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La muestra inicial del diseño del proyecto incluía un total de 40 casos (22 varones y 18 mujeres, con una edad comprendida entre 18 y 55 años) y 30 controles (18 varones y 12 mujeres con edades comprendidas entre 19 y 57); no obstante, durante la recolección de datos se contó con una participación menor de lo esperada, siendo el tamaño muestral final de 27 pacientes y 13 controles.

El hecho de que no se trabaje con poblaciones completas, sino con muestras, puede introducir en las observaciones errores producidos por el azar (ERRORES ALEATORIOS). Dado que la muestra del estudio con la que se ha trabajado es pequeña (menos representativa de la población general), la probabilidad de error aleatorio aumenta. Este tipo de error puede afectar a la validez externa del estudio, siendo menos preciso a la hora de extrapolar los resultados a la población general; sin embargo, no influye en la validez interna del estudio.

Existen además otros tipos de errores no relacionados con el tamaño muestral (ERRORES SISTEMÁTICOS O SESGOS). Estos errores podrían producirse cuando existen fallos en el diseño o la ejecución del estudio. En el presente estudio podrían haberse producido sesgos de información durante la recogida de datos; más concretamente sesgo de memoria (el hecho de padecer la enfermedad puede influir en la capacidad de recordar o no factores de exposición) y sesgo de atención o *efecto Hawthorne* (los participantes pueden modificar las respuestas al test si saben que están siendo observados).

7.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Psychiatric Association. DSM-5 Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. 5ª Edición. Editorial médica Panamericana; 2013.
2. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna. Vol 2. 16ª Edición. Editorial Elsevier; 2008.
3. Duncan NW, Hayes DJ, et al. Negative childhood experiences alter a prefrontal-insular-motor cortical network in healthy adults: A preliminary multimodal rsfMRI-fMRI-MRS-dMRI study. Hum Brain Mapp. 2015 Nov; 36(11): 4622-37.
4. National Scientific Council on the Developing Child. (2012). The Science of Neglect: The Persistent Absence of Responsive Care Disrupts the Developing Brain: Working Paper 12. <http://www.developingchild.harvard.edu>
5. Spratt EG, Friedenber SL, Swenson CC, et al. The effects of Early Neglect on Cognitive, Language and Behavioral Functioning in Childhood. Psychology (Irvine). 2012 February 1; 3(2): 175–182.
6. Margaret A. Sheridan, Nathan A. Fox, Charles H. Zeanah, Katie A. McLaughlin, Charles A. Nelson. Variation in neural development as a result of exposure to institutionalization early in childhood. PNAS. 2012; 109 (32): 12927-32.
7. Govindan RM, Behen ME, Helder E, Makki MI, Chugani HT. Altered water diffusivity in cortical association tracts in children with early deprivation identified with Tract-Based Spatial Statistics (TBSS). Cereb Cortex. 2010 Mar;20(3):561-9.
8. Sara Poletti, Elena Mazza, Irene Bollettini, et al. Adverse childhood experiences influence white matter microstructure in patients with schizophrenia. Psychiatry Research: Neuroimaging 2015; 234: 35–43.
9. Cancel A, Comte M, Boutet C, et al. Childhood trauma and emotional processing circuits in schizophrenia: A functional connectivity study. Schizophr Re. 2016 Dec 13. pii: S0920-9964(16)30561-8.
10. Michelle I. Mighdoll, Ran Tao, Joel E. Kleinman, Thomas M. Hyde. Myelin, myelin-related disorders, and psychosis. Schizophr. Res. 2015;161(1):85-93.
11. Molina, V., Lubeiro, A., Soto, O., Rodriguez, M., Alvarez, A., Hernandez, R., de Luis-Garcia, R., 2017. Alterations in prefrontal connectivity in

- schizophrenia assessed using diffusion magnetic resonance imaging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 76, 107-115.
12. Bernstein, D. P., Fink, L., Handelsman, L., & Foote, J. (1994). Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. *American Journal of Psychiatry*, 151 (8), 1132-1136.
 13. Fink, L. A., Bernstein, D., Handelsman, L., Foote, J., & Lovejoy, M. (1995). Initial reliability and validity of the Childhood Trauma Interview: A new multidimensional measure of childhood interpersonal trauma. *American Journal of Psychiatry*, 152 (9), 1329-1335.
 14. Bernstein, D. P., Ahluvalia, T., Pogge, D., Handelsman, L. (1997). Validity of the Childhood Trauma Questionnaire in an adolescent psychiatric population. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36 (3), 340-348.
 15. Flores Lázaro JC, Ostrosky-Solís F. Neuropsicología de lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, abril 2008, 8(1), 47-58.

ANEXO 1: CUESTIONARIO CTQ

11. CTQ *(Bernstein et al., 1997; Hernandez et al., 2013)*

A lo largo de mi infancia y/o adolescencia...	Nunca	Raramente	A veces	A menudo	Muy a menudo
1. No tenía suficiente para comer	•	•	•	•	•
2. Me sentía cuidado y protegido	•	•	•	•	•
3. Algunos miembros de mi familia me llamaban "tonto", "vago" o "feo"	•	•	•	•	•
4. Mis padres estaban demasiado borrachos o "colocados" para ocuparse de la familia	•	•	•	•	•
5. Alguien de mi familia me hacía sentir importante o especial	•	•	•	•	•
6. Tenía que vestirme con ropa sucia	•	•	•	•	•
7. Me sentía querido/da	•	•	•	•	•
8. Pensé que mis padres deseaban que yo no hubiese nacido	•	•	•	•	•
9. Alguien de mi familia me pegó tan fuerte que tuve que ir al médico o al hospital	•	•	•	•	•
10. No había nada que quisiera cambiar de mi familia	•	•	•	•	•
11. Algún miembro de mi familia me pegaba tan fuerte que me dejaba marcas o moratones	•	•	•	•	•
12. Me castigaban con un cinturón, un palo, una cuerda u otro objeto contundente	•	•	•	•	•
13. Los miembros de mi familia cuidaban unos de otros	•	•	•	•	•
14. Miembros de mi familia me insultaban o decían cosas que me hacían daño	•	•	•	•	•
15. Creo que he sido maltratado físicamente	•	•	•	•	•
16. He tenido una infancia perfecta	•	•	•	•	•
17. Me pegaron o golpearon tan fuerte que se dio cuenta alguien (como un profesor, un vecino o un médico)	•	•	•	•	•
18. Sentía que alguien de mi familia me odiaba	•	•	•	•	•
19. Las personas de mi familia se sentían próximas unas con las otras	•	•	•	•	•
20. Alguien intentó tocarme o me hizo hacer tocamientos sexuales	•	•	•	•	•
21. Alguien me amenazó con hacerme daño o decir mentiras sobre mí si no hacía alguna actividad sexual con él	•	•	•	•	•
22. Tenía la mejor familia del mundo	•	•	•	•	•
23. Alguien me obligó a hacer actos sexuales o me hizo ver tales actos	•	•	•	•	•
24. Alguien se acercó a mí con propósitos sexuales deshonestos	•	•	•	•	•
25. Creo que sufrí maltrato psicológico	•	•	•	•	•
26. Había alguien que me llevaba al médico si lo necesitaba	•	•	•	•	•
27. Pienso que han abusado de mí sexualmente	•	•	•	•	•
28. Mi familia era una fuente seguridad y apoyo	•	•	•	•	•
29. Creo que mi padre me trató mal	•	•	•	•	•
30. Creo que mi madre me trató mal	•	•	•	•	•