

Our study is still underway and whether these observations have any impact on hard clinical outcomes or not should be investigated with a great number of patients and with a long-term follow-up.

## References

1. Grace SL, Abbey SE, Irvine J, Shnek ZM, Stewart DE. Prospective examination of anxiety persistence and its relationship to cardiac symptoms and recurrent cardiac events. *Psychother Psychosom.* 2004;73:344–52.
2. Spielberger CD. Theory and research on anxiety. In: *Anxiety and behavior.* New York: Academic Press; 1966.
3. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. STAI manual for the state-trait anxiety inventory. California: Consulting Psychologists Press; 1970.
4. Vera-Villaruel P, Celis-Atenas K, Córdova-Rubio N, Buela-Casal G, Spielberger CD. Preliminary analysis and normative data of the state-trait anxiety inventory (STAI) in adolescent and adults of Santiago, Chile. *Terapia Psicol.* 2007;25:155–62.
5. Ramos Pozón S. Person centered-care and recovery: could it be used for obtaining a humanized health care? *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2017;10:179–80.
6. Meana JJ, Mollinedo-Gajate I. Biomarkers in psychiatry: between myth and clinical reality. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2017;10:183–4.

Alberto Alperi, María Martín\*, Rubén Alvarez-Cabo, Iria Silva, José Rozado, César Moris

*Cardiology Department, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias), Spain*

\* Corresponding author.

E-mail address: [mmartinf7@hotmail.com](mailto:mmartinf7@hotmail.com) (M. Martín).

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.02.001>

1888-9891 / © 2019 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Dificultades en el parto y sintomatología depresiva en la esquizofrenia



### Difficulties in delivery and depressive symptomatology in schizophrenia

La esquizofrenia es un trastorno complejo caracterizado por una amplia gama de síntomas, entre los que se encuentran los síntomas positivos (por ejemplo, delirios, alucinaciones) y negativos (apatía, abulia), que se asocian con un aumento de la morbilidad médica y una mortalidad temprana<sup>1</sup>. La bibliografía actual describe sus orígenes como un trastorno genético y ambiental, en el que las complicaciones obstétricas son un factor de riesgo importante<sup>2</sup>. Tradicionalmente, las complicaciones obstétricas se han clasificado y cuantificado como una entidad homogénea (es decir, una variable dicotómica con respecto a su presencia o ausencia). Sin embargo, en un estudio previo se evidenció su heterogeneidad<sup>3</sup>: distintos patrones de complicaciones obstétricas se asociaron con diferentes pesos al nacer, cuyo factor ha demostrado tener diferentes repercusiones cognitivas<sup>4</sup> y metabólicas<sup>5</sup>. Entre estas repercusiones se encuentra que la presencia de dificultades en el parto se ha asociado con un mayor riesgo de presentar psicosis en la descendencia<sup>6</sup>. También se ha sugerido que los genes involucrados en la función neurovascular o regulados por la hipoxia que interactúan con la presencia de complicaciones obstétricas graves pueden aumentar el riesgo de esquizofrenia<sup>7</sup>.

El objetivo de este estudio radica en evaluar si diferentes patrones de complicaciones obstétricas están relacionados con un patrón clínico específico en pacientes estables diagnosticados de esquizofrenia.

Un total de 98 personas con un diagnóstico de esquizofrenia y predominancia de síntomas negativos formaron parte de un estudio transversal multicéntrico. Las complicaciones obstétricas se evaluaron con la escala Lewis-Murray; como

sugirieron Cannon et al.<sup>2</sup> y tras un estudio previo<sup>3</sup>, la muestra se estratificó en 3 subgrupos: por un lado, 2 grupos de pacientes que presentaron complicaciones durante el embarazo (un grupo con complicaciones durante el período gestacional y el otro caracterizado por presentar anomalías en el desarrollo y crecimiento fetal); por el otro, pacientes que habían nacido en un contexto de dificultades durante el parto (ya sea por ruptura prematura de membranas o antes del parto, por parto de más de 36 horas, por prolapso del cordón umbilical, cesárea complicada, o por presentación fetal anormal, uso de fórceps, o incubación durante más de 4 semanas).

La evaluación clínica se realizó con la escala de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia (PANSS, por sus siglas en inglés), con la escala breve de síntomas negativos (BNSS) y con la escala de depresión de Calgary para la esquizofrenia (CDSS, por sus siglas en inglés). Para comparar proporciones, se usaron la prueba *t* de Student para muestras no emparejadas, la *U* de Mann-Whitney o la  $\chi^2$ . Se utilizó la versión 23.0 del SPSS.

Todos los comités de ética de la investigación aprobaron el estudio.

En el presente estudio, los pacientes se agruparon en aquellos con dificultades en el parto ( $N=26$ ) y aquellos sin dificultades ( $N=72$ ). No se encontraron diferencias significativas en las variables demográficas ni clínicas generales (véase [tabla 1](#)). Sin embargo, se encontraron diferencias significativas en 3 ítems específicos de la subescala de psicopatología general de la PANSS, con diferencias significativas en «ansiedad»: pacientes con dificultades en el parto (3,1; DE 1,2) y sin dificultades (2,4; DE 1,0) ( $p=0,003$ ); «sentimientos de culpa»: media en pacientes con dificultades (2,5; DE 1,4) y sin dificultades (1,7; DE 1,1) ( $p=0,003$ ); y «contenido del pensamiento inusual»: media en el grupo con dificultades en el parto (2,3; DE 1,2) y sin dificultades (1,7; DE 1,1) ( $p=0,03$ ). También se evidenciaron diferencias significativas en 2 elementos específicos de la CDSS; en las «ideas culpables de referencia»: media en pacientes con dificultades en el parto (0,5; DE 0,7) y sin dificultades (0,2; DE 0,4) ( $p=0,001$ ); y en la «culpa patológica»: media

**Tabla 1** Presencia de dificultades en el parto y características demográficas y clínicas

	Sin dificultades en el parto N=72	Con dificultades en el parto N=26	<i>p</i>
Edad (DE)	33,9 (7,9)	33,6 (10,4)	0,880
Género (%)			0,773
Hombres	65	62	
Mujeres	35	38	
Dosis de antipsicótico (DE) (equivalentes de clorpromazina)	407,3 (388,4) (N=70)	1.340,2 (3717,9) (N=23)	0,167
PANSS - Positiva (DE)	11,7 (4,6)	13,0 (4,5)	0,231
PANSS - Negativa (DE)	18,3 (5,7)	18,6 (6,0)	0,854
PANSS - Total (DE)	60,3 (15,4)	65,4 (18,2)	0,171
PANSS - General (DE)	30,1 (8,3)	33,9 (10,2)	0,068
BNSS (DE)	26,8 (12,8)	29,7 (15,9)	0,345
CDSS (DE)	2,7 (3,0)	4,8 (5,4)	0,154

BNSS: escala breve de síntomas negativos; CDSS: escala de depresión de Calgary para la esquizofrenia; DE: desviación estándar; PANSS: escala de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia.

en pacientes con dificultades (0,6; DE 0,8) y sin dificultades (0,2; DE 0,4) ( $p=0,002$ ).

Dado que durante la gestación y el período perinatal la maduración cerebral es extremadamente sensible y se han evidenciado diferencias significativas según el género<sup>8</sup>, incluimos esta variable como un posible factor de confusión. Se llevó a cabo un análisis general del modelo lineal con los elementos significativos como variables dependientes, con el género y la presencia de dificultades en el parto (variable dicotómica sí/no) como variables independientes. Al considerar la psicopatología general total de la PANSS —y específicamente la «ansiedad», «sentimientos de culpa» e «inusual contenido del pensamiento»— junto con la sintomatología total de la CDSS y las «ideas culpables de referencia» y «culpa patológica» como variables dependientes, se asociaron significativamente con la presencia de dificultades en el parto (psicopatología general total de la PANSS  $p=0,05$ ; ansiedad  $p=0,002$ ; sentimientos de culpa  $p=0,003$ ; contenido de pensamiento  $p=0,025$ ; total de la CDSS  $p=0,017$ ; ideas culpables de referencia  $p=0,002$  y culpa patológica  $p=0,002$ ) tras ajustar a través de la corrección de Bonferroni para la comparación múltiple. El género se asoció significativamente solo en la puntuación total de la psicopatología general de la PANSS ( $p=0,011$ ) y específicamente con la ansiedad ( $p=0,026$ ).

Los resultados confirman que un patrón específico de complicaciones obstétricas, como son las dificultades en el parto, se asocia con la presencia de sintomatología clínica más grave —principalmente depresiva— con un nivel de significación específica en los síntomas de culpabilidad, en una muestra de personas diagnosticadas de esquizofrenia. Siguiendo la metodología de un estudio previo, se analizó la sintomatología depresiva según 2 factores diferenciados surgidos a partir de la escala CDSS: los sentimientos de desesperanza y los sentimientos de culpa<sup>9</sup>. Los sentimientos de culpa se correlacionaron positivamente con la puntuación general de la PANSS y se interpretaron como un factor cognitivo, de modo que en nuestra muestra ambas medidas se asociaban con las dificultades en el parto. Asimismo, estos

síntomas también se han relacionado con un mayor riesgo de psicosis basado en un modelo de interacción gen\*ambiente que sugiere la importancia de la hipoxia derivada de un parto problemático<sup>7</sup>.

Según previos estudios, la cesárea, otra de las complicaciones obstétricas consecuencia de la presencia de dificultades en el parto, se ha asociado con un menor rendimiento cognitivo<sup>6</sup>. Una limitación importante del presente estudio radica en que los pacientes se agruparon de acuerdo con el hecho de haber presentado o no complicaciones obstétricas según 3 subcategorías. De este modo, la presencia de alguno de los tipos de complicación obstétrica mencionados no excluyó la presencia de otras posibles complicaciones (el haber presentado complicaciones obstétricas de alguno de los otros 2 grupos estudiados), por lo que otros factores descritos podrían haber condicionado los resultados<sup>3</sup>.

Nuestros resultados confirman que las complicaciones obstétricas son una entidad heterogénea implicada en la esquizofrenia, por lo que su especificación y estudio podría ayudar a comprender la compleja heterogeneidad clínica de la enfermedad.

## Financiación

Los autores agradecen el apoyo del Ministerio de Economía y Competitividad (PI14/00753; PI08/0208; PI11/00325; PI14/00612), Instituto de Salud Carlos III - Fondo Europeo de Desarrollo Regional, Unión Europea, Una manera de hacer Europa; al Centro de Investigación Biomédica en Red de salud Mental, CIBERSAM; al Programa CERCA/ Generalitat de Catalunya i Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2017SGR1355), al Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, en la convocatoria correspondiente al año 2017, con la concesión de subvenciones del Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS) 2016-2020, modalidad de proyectos de inves-

tigación orientados a la atención primaria, con el código de expediente SLT006/17/00345.

## Agradecimientos

Se han seguido los protocolos y procedimientos de los centros para asegurar la confidencialidad de los pacientes.

## Bibliografía

- Kirkpatrick B, Miller B, García-Rizo C, Fernandez-Egea E. Schizophrenia: A systemic disorder. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2014;8:73–9, <http://dx.doi.org/10.3371/CSRP.KIMI.031513>.
- Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1080–92, <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>.
- Mezquida G, Fernandez-Egea E, Treen D, Mane A, Berge D, Savulich G, et al. Obstetric phenotypes in the heterogeneity of schizophrenia. *J Nerv Ment*. 2018;206:882–6, <http://dx.doi.org/10.1097/NMD.0000000000000897>.
- Giannopoulou I, Pagida MA, Briana DD, Panayotacopoulou MT. Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins. *Hormones*. 2018;17:25–32, <http://dx.doi.org/10.1007/s42000-018-0007-7>.
- García-Rizo C, Fernandez-Egea E, Bernardo M, Kirkpatrick B. The thrifty psychiatric phenotype. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131:18–20, <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12309>.
- Fond G, Bulzacka E, Boyer L, Llorca PM, Godin O, Brunel L, et al., FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) Group. Birth by cesarean section and schizophrenia: results from the multicenter FACE-SZ dataset. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;267:587–94, <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-016-0708-3>.
- Nicodemus KK, Marengo S, Batten AJ, Vakkalanka R, Egan MF, Straub RE, et al. Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular-expression genes to influence schizophrenia risk. *Mol Psychiatry*. 2008;13:873–7, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.mp.4002153>.
- Anastario M, Salafia CM, Fitzmaurice G, Goldstein JM. Impact of fetal versus perinatal hypoxia on sex differences in childhood outcomes: Developmental timing matters. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012;47:455–64, <http://dx.doi.org/10.1007/s00127-011-0353-0>.
- Rabany L, Weiser M, Levkovitz Y. Guilt and depression: Two different factors in individuals with negative symptoms of schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2013;28:327–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.02.008>.

Gisela Mezquida<sup>a,b,c,d,\*</sup>, Emilio Fernández-Egea<sup>b,e,f</sup>, Devi Treen<sup>g</sup>, Anna Mané<sup>b,h</sup>, Daniel Bergé<sup>b,i</sup>, George Savulich<sup>e</sup>, Leticia García-Álvarez<sup>b</sup>, María Paz García-Portilla<sup>b,j</sup>, Julio Bobes<sup>b,j</sup>, Miguel Bernardo<sup>a,b,c,d</sup> y Clemente García-Rizo<sup>a,b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Esquizofrenia, Instituto de Neurociencias, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), España

<sup>c</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

<sup>d</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>e</sup> Department of Psychiatry and Behavioural and Clinical Neuroscience Institute, University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido

<sup>f</sup> Cambridgeshire and Peterborough NHS Foundation Trust, Cambridge, Reino Unido

<sup>g</sup> Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones, Hospital del Mar, Barcelona, España

<sup>h</sup> Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica (IMIM)-Universidad Autónoma de Barcelona, Neurociencias, Psiquiatría, Barcelona, España

<sup>i</sup> Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones, Parc de Salut Mar, Instituto Hospital del Mar de Investigación Médica (IMIM), Barcelona, España

<sup>j</sup> Departamento de Psiquiatría, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [mezquida@clinic.cat](mailto:mezquida@clinic.cat) (G. Mezquida).

<https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.12.002>

1888-9891/ © 2020 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Shock cardiogénico y disfunción multiorgánica secundaria a clozapina



### Cardiogenic shock and multiorgan dysfunction secondary to clozapine

La clozapina fue el primer fármaco antipsicótico en definirse como atípico por sus propiedades particulares y actualmente es conocido por su uso en psicosis refractaria. Produce mínimos efectos extrapiramidales pero sin embargo no está exento de efectos secundarios graves como agranulocitosis y miocarditis.

Presentamos el caso de una mujer de 62 años de edad, exfumadora, obesa y con antecedentes psiquiátricos de trastorno esquizoafectivo. Ingresa por descompensación

psicótica. Se inicia tratamiento de novo desde planta con clozapina alcanzando dosis de 900 mg/día a la tercera semana. Estando ingresada en planta se complica con una fractura tibioperonea derecha distal que se resuelve con cirugía.

Ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos por clínica de insuficiencia respiratoria hipoxémica y fiebre de 39 °C, sin respuesta a piperacilina-tazobactam y ciprofloxacino iniciado en planta. La radiografía de tórax muestra signos de insuficiencia cardiaca sin claro infiltrado neumónico. Se solicita ecocardiografía transtorácica (ETT), destacando como única patología disfunción biventricular.

A las 24 horas de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos presenta empeoramiento que obliga a la intubación endotraqueal y situación de shock cardiogénico. La ETT muestra deterioro progresivo de la fracción de eyección del