

Análisis comparativo de cortisol en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia, discapacidad intelectual y un grupo control

Comparative analysis of cortisol in patients with diagnosis of schizophrenia, intellectual disability, and healthy controls

María Fernanda Torres Alvarado
Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Occidente

Los niveles de cortisol salival son un parámetro válido del estrés. En personas con diagnóstico de esquizofrenia o discapacidad intelectual, la cronicidad genera cambios en el patrón biológico. El objetivo del presente estudio fue describir las diferencias en cortisol de internos diagnosticados con esquizofrenia, y discapacidad intelectual en comparación con un grupo control. Además, se cuestionó si existen diferencias de género, así como también entre diferentes subtipos de trastornos. Se trabajó con 45 participantes, 23 hombres y 22 mujeres, con un promedio de 46.5 años. Los esquizofrénicos fueron 20, de discapacidad intelectual fueron 8 y 17 participantes del grupo control. Los resultados mostraron diferencias en cortisol al dormir y al despertar entre el grupo de esquizofrénicos y el control, así como al dormir con el grupo de discapacidad intelectual, quienes manifestaron un aplanamiento en la respuesta del grupo con discapacidad intelectual. Por sexo, se reporta más reactividad en hombres con esquizofrenia que con discapacidad intelectual, pero menos que los del grupo control; en mujeres, el grupo control presenta diferencias significativas contra el de esquizofrenia. Se discuten las implicaciones teóricas de los hallazgos encontrados.

Palabras clave: estrés, esquizofrenia, discapacidad intelectual, HPA, cortisol.

Cortisol circadian rhythms had been proved as a reliable stress activation parameter. In patients diagnosed with schizophrenia and intellectual disability, constant stress activation generates differences on the circadian cortisol response. The aim of this research is to compare salivary cortisol levels on patients diagnosed with schizophrenia, intellectual disability, and healthy controls; differences between gender and diagnose subtypes were considered too. Samples of 45 participants (23 men, 22 women) with an average of 46.5 years were collected (Schizophrenia: 20, intellectual disability: 8 and controls: 17). Results showed differences in cortisol in samples taken before sleep and awakening among the schizophrenic group and healthy controls; also, differences were shown on before sleeping samples between schizophrenia and intellectual disability, that presented a blunted cortisol response. Sex comparison reported more reactivity on schizophrenic man than those with intellectual disability, but less than controls; schizophrenic and healthy women differed significantly. Theoretical implications of results are discussed.

Keywords: stress, schizophrenia, intellectual disability, HPA, cortisol.

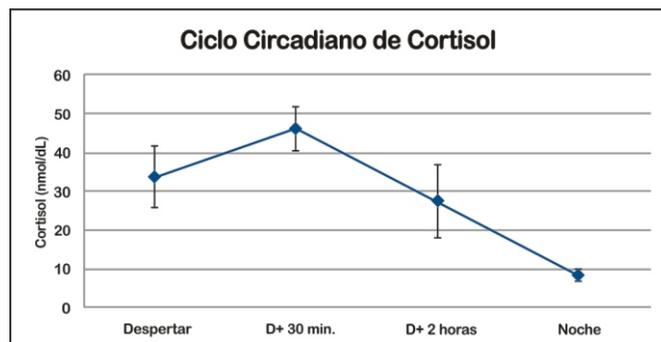
En la actualidad, las enfermedades mentales se han vuelto un problema de salud pública debido al incremento de su prevalencia a nivel nacional. En el caso de México, se ha reportado que un 15% de la población padece algún trastorno mental, entre ellos la esquizofrenia y la discapacidad intelectual (Campuzano, Hernández-Álvarez, González, & Hernández-Girón, 2014). Algunos estudios consideran que estas alteraciones mentales suelen agravarse ante periodos de estrés, favoreciendo la manifestación de episodios psicóti-

cos en el caso de la esquizofrenia (Bradley & Dinan, 2010; Corcoran et al., 2003; Lim, Chong, & Keefe, 2009; Baroff & Olley, 2014).

La respuesta biológica al estrés está regulada, entre otros sistemas, por el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), que secreta corticotropina y vasopresina, produciendo adrenocorticotropina (ACTH). El ACTH favorece la estimulación de glucocorticoides, entre ellos el cortisol (Baumeister, Lightman, & Pariante, 2014). La activación del cortisol además, está regulada por su ciclo de respuesta diario, presentando su acrofase durante la mañana, disminuyendo a lo largo del día y llegando a sus niveles más bajos durante la noche (Camacho & Vega-Michel, 2012; Tajima-Pozo et al., 2013).

Autor para correspondencia: María Fernanda Torres Alvarado, Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Occidente. Periférico Sur Manuel Gómez Morín 8585. Tlaquepaque, Jalisco, México. CP 45604. Teléfono (33) 36693442 ext. 3832. Correo electrónico: fertorral@gmail.com

En un estudio realizado por Camacho y Vega-Michel (2012) en población mexicana ($n=101$), se comprobó que el patrón circadiano de cortisol muestra su punto máximo a los 30 minutos después de despertar, presentándose una concentración de más 40 nmol/L en esta fase; congruente a lo demostrado en un estudio de Kirschbaum (2008), los niveles de cortisol disminuyen a lo largo del día, llegando al punto más bajo durante la noche (9 nmol/L).



Gráfica 1. Niveles circadianos normativos de cortisol (Tomado de: Camacho & Vega-Michel, 2012).

La activación del eje HPA es importante para la respuesta de adaptación a situaciones consideradas como estresantes, lo cual según Day y colaboradores (2014) puede llegar a transformar un estímulo psicosocial, en un posible episodio psicótico. Además, la activación del eje HPA ha mostrado efectos sobre el comportamiento (como deterioro cognoscitivo por altos niveles de cortisol, por ejemplo) y procesos orgánicos involucrados en daños a la salud (Bradley & Dinan, 2010).

Se han realizado investigaciones comparativas previas en las que se han detectado diferencias en niveles de cortisol salival entre pacientes con diagnósticos psiquiátricos y grupos controles (Ciufolini, Dazzan, Kempton, Pariante, & Mondelli, 2014; Jácome, 2010; Jansen et al., 1998; Tajima-Pozo et al., 2014); hacer esta comparación ha permitido conocer que las personas que han sido diagnosticadas con algún trastorno psiquiátrico presentan una activación de cortisol alterada que se ha relacionado con alteraciones sensoriales y más vulnerabilidad a estrés agudo (Anderson, 2011; Belvederi et al., 2012; Ciufolini et al., 2014; Rubio et al., 2015; Zorn et al., 2016). Se ha encontrado también que, en el caso de pacientes con un diagnóstico psiquiátrico, la activación prolongada y excesiva del eje HPA puede modificar el funcionamiento cerebral, volviéndolo un factor de riesgo para este tipo de pacientes (Anderson, 2011; Zorn et al., 2016).

En el caso de pacientes diagnosticados con esquizofrenia, las investigaciones previas han encontrado resultados contradictorios, reportando que los pacientes con esquizofrenia difieren de los grupos controles ya sea en hiperreactividad (Ciufolini et al., 2014) o en el aplanamiento, es decir, poca reactividad al estrés (Tajima-Pozo et al., 2014). Específicamente cuando existe hiperreactividad en la respuesta de cortisol, se ha relacionado a la presencia de más sintomatología psicótica, lo que

puede vulnerar a este tipo de pacientes a presentar más episodios psicóticos (Noto et al., 2016).

Existe poca evidencia de la reactividad del cortisol en pacientes con discapacidad intelectual, sin embargo, existen estudios que consideran que presentar altos niveles de estrés se relaciona con respuestas conductuales agresivas en este tipo de pacientes, y que esto está relacionado a la respuesta del eje HPA (Lydon et al., 2015).

El objetivo del presente estudio fue comparar la respuesta del ciclo diurno del cortisol entre personas diagnosticadas con esquizofrenia, discapacidad intelectual y un grupo control para determinar la variación que existe entre los grupos. Así mismo, se realizó comparación del ciclo circadiano entre grupos por género.

MÉTODO

Participantes

La muestra total fue de 45 participantes (23 hombres, 22 mujeres) con promedio de edad de 46.5 años, los cuales se dividieron en tres grupos: 2 grupos de diagnóstico psiquiátrico y un grupo control.

El grupo de pacientes con esquizofrenia estuvo conformado por 20 participantes (10 hombres, 10 mujeres), mientras que el grupo de discapacidad intelectual se conformó por ocho participantes (5 hombres, 3 mujeres). Se utilizaron los criterios de diagnóstico del DSM-IV para determinar cada uno de los grupos. El grupo control (sin diagnóstico psiquiátrico) se conformó por 17 participantes (8 hombres, 9 mujeres), equiparados por género y edad a los grupos previamente descritos.

Instrumentos y Materiales

Se utilizaron tubos de polipropileno (1.5 ml) previamente rotulados para la recolección de la saliva, así como hieleras para evitar alguna alteración por temperatura; las muestras recolectadas fueron analizadas utilizando el método ELISA, realizado con un kit comercial de inmunoensayo (Salimetrics Salivary Cortisol EIA 1-3002 (5PK 1-3002-5)). La variabilidad intraensayo e interensayo del kit es menor a 3.65 % y 6.41% respectivamente.

Además, se utilizó una hoja de registro para el control de las muestras, recopilando la hora de toma de la muestra de saliva e indicaciones previas a esta. Se contó con una carta de consentimiento informado firmada previo a la participación de los sujetos.

Diseño

Se realizó un estudio comparativo de muestras independientes con un diseño no experimental, debido a que no se buscó hacer la alteración de ninguna de las variables a estudiar.

Se consideró como variables de estudio, el ciclo circadiano del cortisol, medido a lo largo del día (al despertar, 30 minutos después, dos horas después y antes de dormir). Además, se compararon diferencias entre los ciclos de hombres y mujeres por cada grupo, para conocer si estas variaban.

Procedimiento

El procedimiento de recolección fue homogéneo para los tres grupos. Se tomaron ocho muestras de saliva por usuario a lo largo de dos días consecutivos, en cuatro momentos diferentes: antes de dormir, al momento de despertar, 30 minutos después de despertar y dos horas después de despertar. Se pidió a los participantes no haber ingerido comida por lo menos una hora antes de la toma, así como no haberse lavado los dientes o haber ingerido bebidas alcohólicas y/o café en las últimas seis horas.

Las muestras recolectadas se sometieron a centrifugación (300 rpm) y almacenadas en congelación (-10 °C) hasta el día del análisis ELISA.

Análisis Estadístico

Para conocer si los datos obtenidos del análisis se distribuían de manera normal, se utilizó la prueba Shapiro-Wilk (Siegel, 2012); al analizar los datos por fase se encontró que en la fase de despertar ($W: 0.54, p<0.00$), en la de 30 minutos después de despertar ($W: 0.76, p<0.00$), en la de 2 horas después de despertar ($W: 0.95, p<0.009$), y en la de antes de dormir ($W: 0.94, p<0.02$), los datos tuvieron distribución no-normal. Al obtener estos resultados, se utilizó para la comparación entre grupos, la prueba Kruskal Wallis.

RESULTADOS

Los resultados mostrados en la figura 1 ilustran la comparación de la oscilación del ciclo circadiano de los tres grupos. Se encontraron diferencias significativas entre grupos en la fase de despertar ($\chi^2 = 8.05, p<0.01$) manifestando mayores concentraciones de cortisol, el grupo control ($M=7.63$), seguido

por el de discapacidad intelectual ($M=6.75$) y finalmente, el de esquizofrenia ($M=1.68$).

También se encontraron diferencias entre grupos en la fase de antes de dormir ($\chi^2 = 12.16, p<0.002$), en donde de nuevo, el grupo control obtiene mayor nivel de concentración de cortisol ($M=9.44$), seguido por el de discapacidad intelectual ($M=6.16$) y finalmente, el de esquizofrenia ($M=3.24$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la fase de 30 minutos después de despertar ($\chi^2 = 0.79, p<0.67$), ni en la de dos horas después de despertar ($\chi^2 = 0.63, p<0.72$).

En el caso de las comparaciones entre grupos por género, se encontró que únicamente difirieron en las muestras tomadas antes de dormir ($\chi^2 = 6.15, p<0.04$), encontrando mayores niveles de concentración de cortisol en el grupo control ($M= 8.41$), seguido por el de discapacidad intelectual ($M=7.47$) y posteriormente, el de esquizofrenia ($M=2.23$). No hubo diferencias significativas en la fase de despertar ($\chi^2 = 2.25, p<0.67$), ni en la de 30 minutos después de despertar ($\chi^2 = 4.36, p<0.11$), ni en la de dos horas después de despertar ($\chi^2 = 0.23, p<0.88$), véase figuras 2 y 3.

Al comparar a las mujeres por grupo, se encontraron diferencias significativas en la fase de despertar ($\chi^2: 10.04, p<0.007$): los niveles más altos de concentración de cortisol los presentó el grupo diagnosticado con discapacidad intelectual ($M=12.88$), seguido por el grupo control ($M=12.78$) y posteriormente, el de esquizofrenia ($M=3.00$) (ver figura 3).

Al realizar la comparación entre tipos de esquizofrenia, no se encontraron diferencias significativas en las muestras tomadas antes de dormir ($\chi^2 = 1.46, p<0.69$), en las de la fase de despertar ($\chi^2 = 0.47, p<0.92$), ni en las de 30 minutos después de despertar ($\chi^2 = 0.75, p<0.86$) o en la de 2 horas después de despertar ($\chi^2 = 0.75, p<0.86$) (ver figura 4).

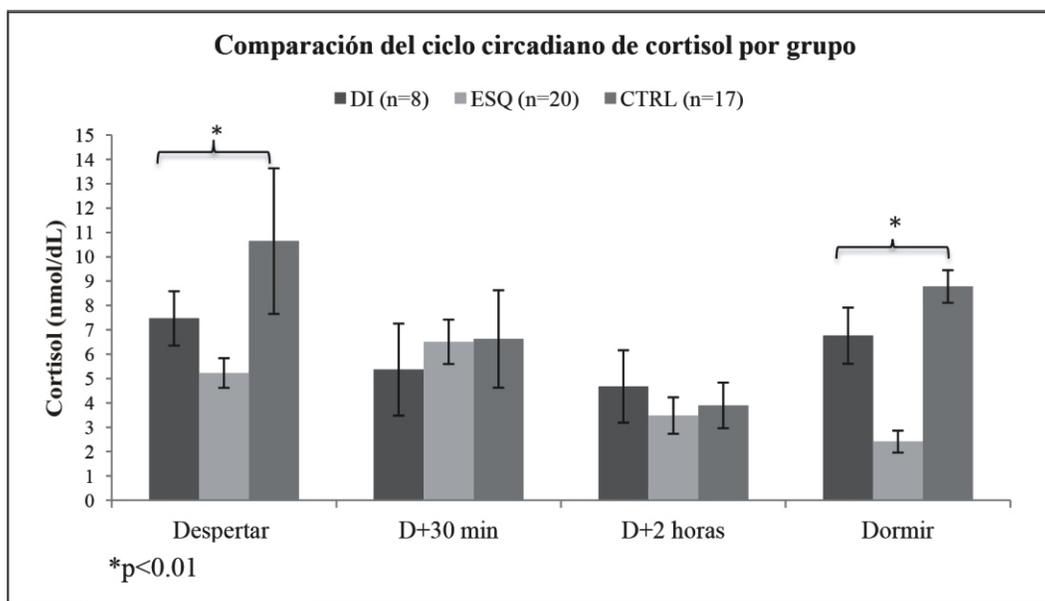


Figura 1. Niveles de concentración de cortisol circadiano por grupos.

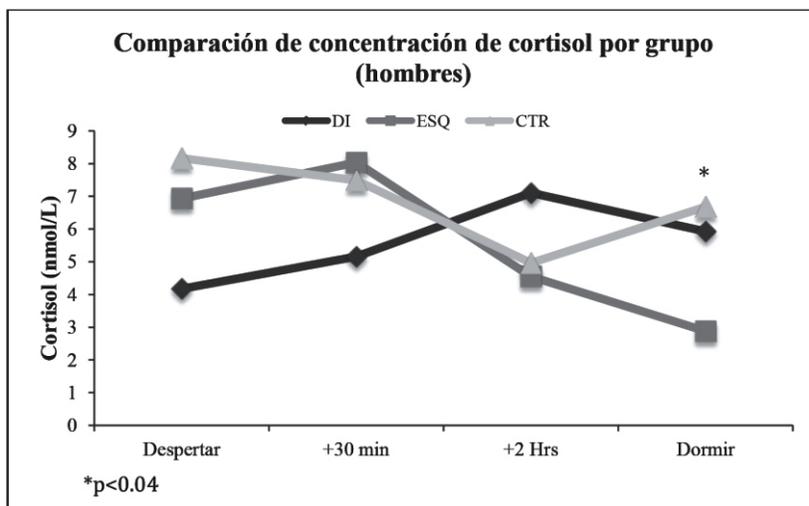


Figura 2. Niveles de concentración de cortisol de hombres por grupo y fase.

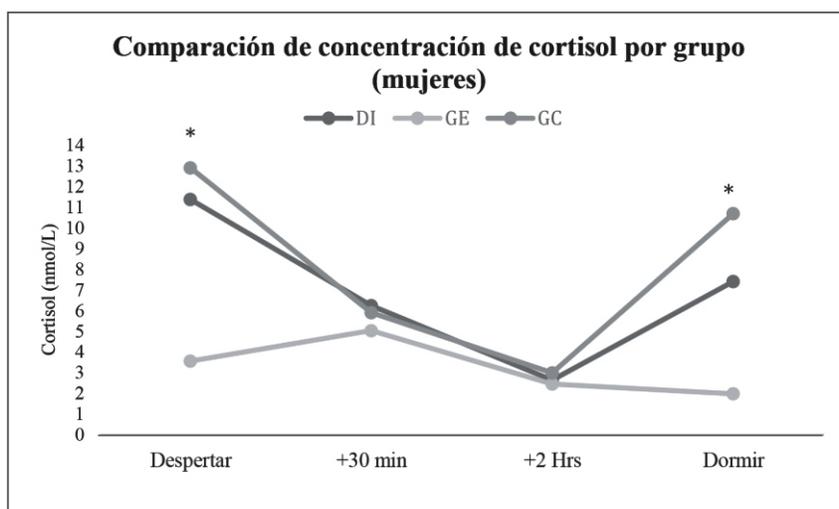


Figura 3. Niveles de concentración de cortisol de mujeres por grupo y fase.

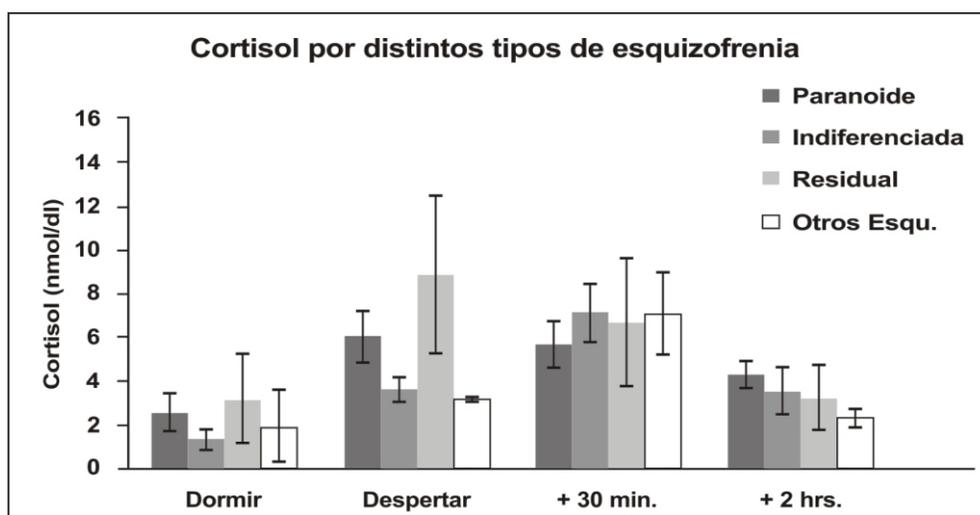


Figura 4. Niveles de cortisol de los diferentes diagnósticos de esquizofrenia.

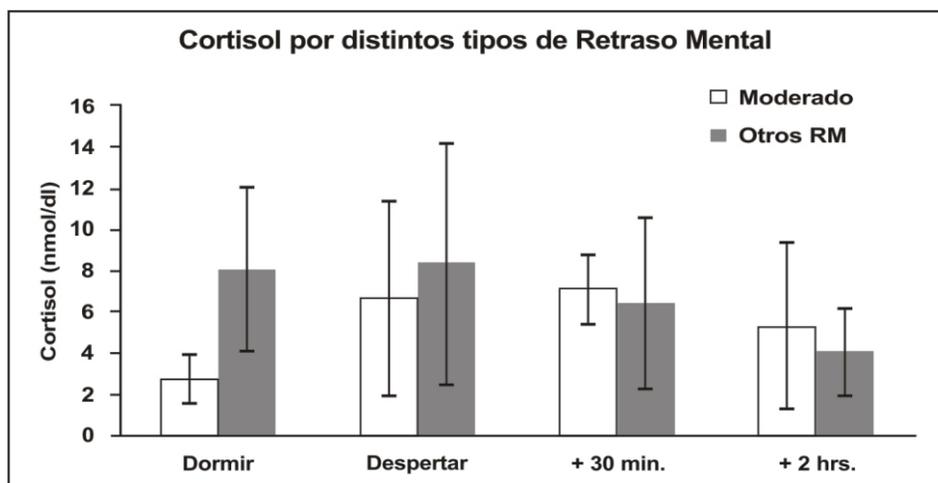


Figura 5. Niveles de concentración de cortisol de hombres por grupo y fase.

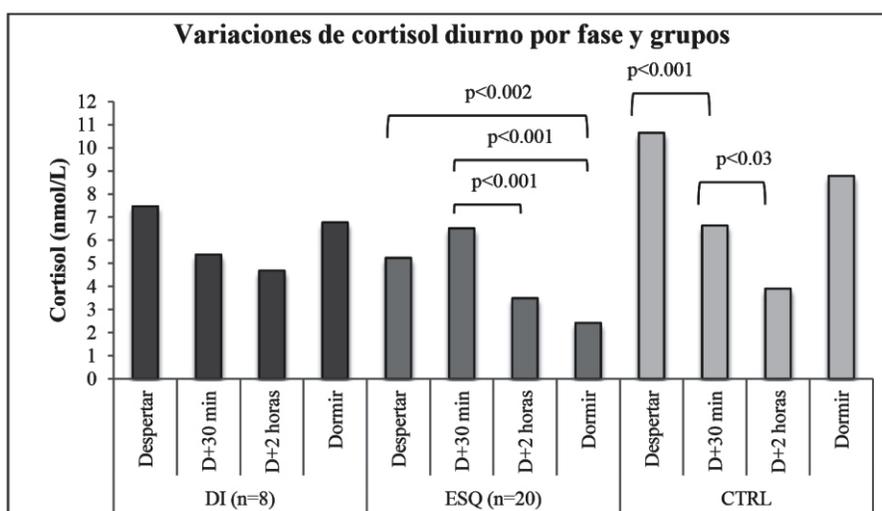


Figura 6. Comparaciones intra-grupales de las variaciones de las muestras de cortisol.

Para el análisis de tipología en discapacidad intelectual, se hicieron dos sub-grupos: moderado (n=4) y otros (n=4, 2 inespecificados, uno con discapacidad intelectual grave inespecifico y uno por lesión cerebral). No se encontraron diferencias significativas en la comparación total entre ambos grupos ni en las fases del ciclo (u: 19.00, p>0.05); sin embargo, se encontró una tendencia (u: 22.00, p<0.07) en la fase correspondiente a la hora de dormir entre el subtipo moderado y los demás tipos (ver figura 5).

En cuanto a las diferencias que existieron a lo largo del ciclo, se observan variaciones significativas entre fases del grupo de pacientes diagnosticados con esquizofrenia: entre despertar y dormir (z= -3.02, p<0.002), las tomas de 30 minutos y dos horas después (z= -3.47, p<0.0001) y 30 minutos y antes de dormir (z=-3.77, p<0.0001). No se encontraron diferencias significativas entre fases del grupo con discapacidad intelectual.

El grupo control manifestó diferencias significativas entre la fase de despertar y la tomada 30 minutos después de despertar

(z=-3.24, p<0.001) y la fase de 30 minutos después de despertar y dos horas después (z=-2.05, p<0.03) (ver figura 6).

DISCUSIÓN

La fluctuación que se encontró en el ciclo circadiano del cortisol del grupo de esquizofrenia es congruente con lo demostrado en estudios previos (Bradley & Dinan, 2010; Gallagher, Watson, Smith, Young, & Ferrier, 2007; Hempel et al., 2010) en los que se sugiere mayor reactividad durante el día; sin embargo, se observan niveles más altos en el grupo control.

Es posible que el hecho de que los niveles observados en el ciclo de los pacientes con esquizofrenia sean menores que los otros dos grupos, este relacionado al tipo de síntomas y funcionamiento cognitivo (Aas et al., 2011; Jansen, De Wied, & Kahn, 2000). Al observar la tabla comparativa por tipos de esquizofrenia, solo se no se encontraron diferencias, posiblemente debido al tamaño de la muestra. Fuentes de variabilidad no

controladas fueron el tipo de fármacos que consumen los inter-nos, así como el tiempo de permanencia en el hospital psiquiá-trico y los años de duración de la enfermedad. Se podría consi-derar, que los datos con cortisol alto reportados por otros estu-dios, fueron medidos en la fase denominada de resistencia en el modelo de estrés propuesto por Selye (1956), a diferencia de los sujetos estudiados aquí, que tienen muchos años con su trastorno y que pudieran estar en la fase de claudicación, referi-da por el mismo autor. Futuras investigaciones tendrán que considerar el control de ambas variables con objeto de poder identificar su potencial afectación sobre la variable evaluada.

Al dividir el grupo para compararlos únicamente entre gé-nero, se encontró que en el caso de los hombres el grupo de es-quizofrenia presentó mayores niveles de cortisol que el de dis-capacidad intelectual y el control, específicamente en las mues-tras tomadas antes de dormir y 30 minutos después de despertar. Ante esto, Fernald y Grantham (2002) y Symons, Sutton, Walker y Bodfish (2003) sugieren que la poca concentración de cortisol puede estar relacionada a que los pacientes con dis-capacidad intelectual, requieren estresores específicos y posi-blemente, de mayor severidad para causar una activación ante estos. Esto también podría explicar porque en los niveles totales, la curva del grupo de discapacidad intelectual fluctuó menos.

Entre el grupo de esquizofrenia y el control, se encontraron variaciones al dormir y al despertar, indicando entonces que, aunque la concentración de cortisol fue mayor en el control, los pacientes con esquizofrenia tuvieron menos recuperación en el ciclo, incluso después de la recuperación esperada ante el sue-ño. En el caso de los hombres el patrón circadiano tanto en es-quizofrénicos como en los participantes con discapacidad inte-lectual, tienen un patrón alterado y diferente al normal, como se muestra en la comparación con la curva circadiana del grupo control.

En cuanto a las diferencias encontradas en la comparación por grupos de mujeres, se manifestaron diferencias significati-vas entre los grupos en dos fases: al dormir y al despertar. Esto también puede deberse a las condiciones a las que se exponen de manera diaria las pacientes, ya que se ven limitadas en cuan-to estímulos que favorezcan la realización de esfuerzos cogni-tivos o activación afectiva (Aas et al., 2011; Van Eck, Berkhof, Nicholson, & Sulon, 1996). Es posible, que en el caso de las mujeres, también las mediciones hayan sido afectadas por la fase de ciclo menstrual que interactúa con los niveles de corti-sol (Kirschbaum, Kudielka, Gaab, Schommer, & Hellhammer, 1999). Sin embargo, aunque los niveles están disminuidos, el patrón del ciclo, con la acrofase a los 30 minutos del despertar, se muestra semejante al patrón del grupo control, a diferencia de los hombres.

Además de los elementos señalados de control metodológi-co necesario para investigaciones futuras, es importante reco-nocer que particularmente en el caso de los pacientes esquizo-frénicos, aunado a la sintomatología que conlleva este tipo de trastornos, los individuos comparten una historia de sometimiento a estrés crónico, que también los hace más vulnerables en el futuro, ante la posible exposición a situaciones amenazan-

tes. Se vuelve importante, en los casos de posible reinserción social, la capacitación en el manejo del estrés ante situaciones cotidianas, con objeto de prevenir recaídas.

REFERENCIAS

- Aas, M., Dazzan, P., Mondelli, V., Toulopoulou, T., Reichen-berg, A., Di Forti, M., ... & Pariante, C.M. (2011). Abnor-mal cortisol awakening response predicts worse cognitive function in patients with first-episode psychosis. *Psychol. Med.*, 41, 463-476.
- Baroff, G. S., & Olley, J. G. (2014). *Mental retardation: Natu-re, cause, and management*. Routledge.
- Baumeister, D., Lightman, S. L., & Pariante, C. M. (2014). Behavioral neurobiology of stress-related disorders. En: *The interface of stress and the HPA Axis in behavioral phe-notypes of mental illness*. Berlin-Springer.
- Belvederi, M., Pariante, C. M., Dazzan, P., Hepgul, N., Papa-dopoulos, A.S., Zunszain, P., ... & Mondelli, V. (2012). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and clinical symptoms in first-episode psychosis. *Psychoneuroendocri-nology*, 37 (5), 629-644.
- Bradley, A. J., & Dinan, T. G. (2010). A Systematic review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in schizoph-renia: implications for mortality. *Journal of Psychophar-macology*, 24, 91-118.
- Campuzano, J. C., Hernández-Álvarez, A., González, M. C., & Hernández-Girón, C. (2014). Tendencia de la mortalidad por trastornos mentales: un panorama epidemiológico. *Re-vista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 57 (3), 22-30.
- Ciufolini, S., Dazzan, P., Kempton, M. J., Pariante, C., & Mon-delli, V. (2014). HPA axis response to social stress is atten-uated in schizophrenia but normal in depression: evidence from a meta-analysis of existing studies. *Neurosci Bio-behav Rev.*, 47, 359-368.
- Corcoran, C., Walker, W., Huot, R., Mittal, V., Tessner, K., Kestler, L., & Malaspina, D. (2003). The Stress cascade and schizophrenia: Etiology and onset. *Schizophrenia bu-lletin*, 29 (4), 671-692
- Gallagher, P., Watson, S., Smith, M. S., Young, A. H., & Fer-rier, N. (2007). Plasma cortisol-dehydroepiandrosterone (DHEA) ratios in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizpr Res.*, 90, 258-265.
- Jansen, L., Gispen-de Wied, C. C., & Kahn, R. S. (2000). Se-lective impairments in the stress response in schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, 149, 319-325.
- Kirschbaum, C., Kudielka, B. M., Gaab, J., Schommer, N. C., & Hellhammer, D. H. (1999). Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom Med.*, 61, 154-62.
- Lim, C., Chong, S. A., & Keefe, R. S. E. (2009). Psychosocial factors in neurobiology of schizophrenia: a selective re-view. *Ann Acad Med Singapore*, 38 (5), 402-406.

- Lydon, S., Healy, O., Roche, M., Henry, R., Muhern, T., & Hughes, B. M. (2015). Salivary cortisol levels and challenging behavior in children with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders, 10*, 78-92.
- Noto, C., Ota, V. K., Gouvea, E. S., Rizzo, L. B., Spindola, L. M., Honda, P.H., ... & Brietzke, E. (2016). Effects of Risperidone on Cytokine Profile in Drug-Naïve First-Episode Psychosis. *International Journal of Neuropsychopharmacology, 63*, 86-93.
- Symons, F.J., Sutton, K.A., Walker, C., & Bodfish, J. (2003). Altered Diurnal Pattern of Salivary Substance P in Adults with Developmental Disabilities and Chronic Self-Injury. *American Journal on Mental Retardation, 108* (1), 13-18.
- Tajima-Pozo, K., Montes, A., Güemes, I., González, S., Díaz, M., & Carrasco, J.L. (2013) Aportaciones de los test de supresión de cortisol al conocimiento de los trastronos psiquiátricos: revisión narrativa de la literatura. *Endocrinol Nutr., 60* (7), 396-403.
- Van Eck, M., Berkhof, H., Nicolson, N., & Sulon, J. (1996). The effects of perceived stress, traits, mood states, and stressful daily events on salivary cortisol. *Psychosomatic Medicine, (58)*, 447-458.