

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA**



**UNIVERSITAS**  
*Miguel Hernández*

**Título del Trabajo Fin de Grado:**

BIOMARCADORES INFLAMATORIOS PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO  
PRECOZ DE LOS PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS

**Autora:** Illán Illán, María

**Tutor:** Rico Gomis, José María

**Departamento y área:** Departamento de Medicina Clínica. Área de  
Psiquiatría. Hospital General Universitario de Elche.

**Curso académico:** 2021–2022. **Convocatoria de** Febrero.



## RESUMEN

**Introducción:** Investigaciones recientes muestran que existe una base inmuno-inflamatoria en la fisiopatología de psicosis. Nos preguntamos si el estudio de determinados biomarcadores inflamatorios podría abrir camino hacia un diagnóstico y tratamiento precoz de los PEP, mejorando así el pronóstico de las psicosis agudas.

**Hipótesis:** El estudio de biomarcadores inflamatorios en pacientes PEP puede ser útil para un diagnóstico y tratamiento precoz de la psicosis aguda.

**Objetivos:** Describir los principales biomarcadores estudiados hasta el momento y justificar su aplicabilidad en la práctica clínica, así como determinar el papel de la inflamación en el curso y tratamiento de la enfermedad.

**Material y métodos:** Se ha realizado una revisión sistemática para recopilar evidencia del uso de biomarcadores inflamatorios para el diagnóstico y tratamiento precoz en los PEP, empleando como palabras clave "*First episode psychosis*", "*Inflammatory*", "*Cytokines*", "*MRI*", "*Schizophrenia*", "*Clinical High Risk Psychosis*" en PubMed, PsychINFO y Cochrane, seleccionando 22 artículos.

**Resultados:** La evidencia científica hallada hasta el momento sugiere un estado inmuno-inflamatorio en pacientes PEP que está relacionado con la patogenia, el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad.

**Conclusiones:** Se requieren más estudios de perfiles inflamatorios concretos en pacientes PEP estratificados, así como ensayos clínicos aleatorizados que comparen el efecto antiinflamatorio de los antipsicóticos y posibles nuevas herramientas terapéuticas.

**Palabras clave:** Primer episodio psicótico, inflamatorio, citocinas, RM, esquizofrenia, Alto riesgo clínico de psicosis.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Recent research shows that there is an immunoinflammatory basis in the pathophysiology of psychosis. We wonder if the study of certain inflammatory biomarkers could pave the way towards early diagnosis and treatment of first psychotic episodes, thus improving the prognosis of acute psychoses.

**Hypothesis:** The study of inflammatory biomarkers in FEP patients may be useful for early diagnosis and treatment of acute psychosis.

**Objectives:** We establish the objective of describing the main biomarkers studied and justifying their applicability in clinical practice, as well as determining the role of inflammation in the course and treatment of the disease.

**Material and methods:** A systematic review has been carried out to collect evidence of the use of inflammatory biomarkers for the diagnosis and early treatment in PEP, using as keywords "*First episode psychosis*", "*Inflammatory*", "*Cytokines*", "*MRI*", "*Schizophrenia*", "*Clinical High Risk Psychosis*" in PubMed, selecting 22 articles.

**Results:** The scientific evidence found so far suggests an immuno-inflammatory state in FEP patients that is related to the pathogenesis, prognosis and treatment of the disease.

**Conclusions:** More studies of specific inflammatory profiles in stratified FEP patients are required, as well as randomized clinical trials that compare the anti-inflammatory effect of antipsychotics and possible new therapeutic tools.

**Key words:** First episode psychosis, Inflammatory, Cytokines, MRI, Schizophrenia, Clinical High Risk Psychosis.

**Abreviaturas:** PEP (Primer Episodio Psicótico), PEE (Primer Episodio de Esquizofrenia), SIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica), CIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Compensatoria), IMC (Índice de masa corporal), SNC (Sistema Nervioso

Central), AINE (Antiinflamatorio No Esteroideo), AAS (Ácido acetil Salicílico), NAC (N-acetil-cisteína), PANSS (Escala de los Síndromes Positivo y Negativo).

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>6</b>
<b>JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>8</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>9</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>10</b>
<b>BIOMARCADORES INFLAMATORIOS EN PEP .....</b>	<b>13</b>
<b>INFLAMACIÓN COMO FACTOR PRONÓSTICO .....</b>	<b>14</b>
<b>CAMBIOS CEREBRALES Y NEUROTOXICIDAD POR BIOMARCADORES     INFLAMATORIOS.....</b>	<b>16</b>
<b>RESPUESTA A ANTIPSICÓTICOS: POSIBLES EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS EN PEP</b>	<b>18</b>
<b>NUEVAS HERRAMIENTAS TERAPÉUTICAS EN PACIENTES PEP .....</b>	<b>19</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>22</b>
<b>LIMITACIONES.....</b>	<b>25</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>26</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>27</b>

## INTRODUCCIÓN

La psicosis, como categoría diagnóstica, se caracteriza por una elevada heterogeneidad clínica y etiológica<sup>1</sup>. La esquizofrenia afecta aproximadamente al 1% de la población<sup>2,3</sup>, con una fisiopatología que es, en gran parte, esquiva<sup>2,3,4,5</sup>. Es una enfermedad psiquiátrica severa caracterizada por síntomas positivos, negativos y déficits cognitivos<sup>2</sup>. Evidencia acumulada apoya contundentemente la hipótesis de que las vías inmuno-inflamatorias están implicadas en la fisiopatología de la esquizofrenia crónica,<sup>2</sup> así como en la de pacientes no tratados en su primer episodio psicótico (PEP)<sup>6</sup>.

Definimos primer episodio psicótico (PEP) como la presencia, por primera vez, de sintomatología psicótica entendida como la existencia o sospecha clínica (por desorganización conductual, catatonia, etc.) de delirios y/o alucinaciones, independientemente del tiempo de evolución de los síntomas. Los pacientes PEP son vulnerables a la recaída, por esta razón, el diagnóstico y el comienzo del tratamiento de forma adecuada es crucial para prevenir las recaídas y la cronificación de la enfermedad<sup>1</sup>. En los últimos años, el interés de la comunidad científica en la detección y validación de potenciales biomarcadores en relación al diagnóstico, predicción de eventos y la delineación de mecanismos de causalidad en la psicosis, ha estado en aumento<sup>7,8</sup>. Los modelos inflamatorios de la esquizofrenia abundan y existe literatura consistente que muestra niveles elevados de ciertas citocinas<sup>3,2,9,10</sup>.

Las citocinas son mediadores críticos de la interacción entre el sistema inmune y el cerebro, capaces de ajustar distintos procesos inmuno-inflamatorios<sup>2</sup>, además de modular el desarrollo neural y la plasticidad sináptica, lo que quizás contribuya a ciertas anomalías cognitivas, alteraciones del comportamiento y de la estructura cerebral que se observan en las enfermedades psicóticas<sup>4</sup>. Parece que existe una regulación

ascendente concomitante entre citocinas pro- y anti-inflamatorias en pacientes PEP, pudiendo este último grupo proveer una respuesta compensatoria y ser favorable en la prevención de los efectos perjudiciales de la inflamación crónica<sup>10</sup>.

Únicamente el 25-30% de los pacientes PEP responden de forma plena al tratamiento<sup>11</sup>, siendo la selección de un antipsicótico en el PEP una decisión importante, que afecta al curso y el pronóstico de la enfermedad<sup>12</sup>. Creciente evidencia sugiere que los antipsicóticos pueden causar cambios inmunológicos que se podrían atribuir a una atenuación de la sintomatología psicótica<sup>13</sup>. Desde que se sugirió una posible relación entre la desregulación inmune y la psicosis, se propuso que los niveles séricos de citocinas, chemokinas y biomarcadores de inflamación podrían predecir una respuesta temprana al tratamiento<sup>11</sup>. Por otro lado, ensayos previos sugieren que el tratamiento adyuvante con agentes antiinflamatorios quizás mejore la psicopatología en algunos pacientes con esquizofrenia<sup>14</sup>.

Teniendo en cuenta todo lo mencionado, ¿Sería posible aproximar el diagnóstico precoz de los primeros episodios psicóticos a través de biomarcadores inflamatorios? ¿Qué biomarcadores inflamatorios podrían ser útiles en el diagnóstico de los primeros episodios psicóticos? ¿Tiene la inflamación periférica un valor pronóstico? ¿Existe una asociación entre los niveles de citocinas y los cambios cerebrales en pacientes en primer episodio psicótico? ¿Y en la esquizofrenia crónica? ¿Podríamos establecer un tratamiento precoz conociendo los cambios inmuno-inflamatorios? ¿Se podría optar a nuevas alternativas terapéuticas en los PEP? ¿Sería beneficiosa la pauta de antiinflamatorios a estos pacientes? Se pretenden resolver estas cuestiones a lo largo de la revisión.

## JUSTIFICACIÓN

El diagnóstico en Psiquiatría es fundamentalmente clínico, por este motivo la recopilación de evidencia acerca del uso de biomarcadores inflamatorios periféricos que respalden el diagnóstico, posean valor pronóstico y/o orienten hacia el uso de nuevas herramientas terapéuticas en los primeros episodios psicóticos (PEP) sería de gran utilidad.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### HIPÓTESIS

El estudio de biomarcadores inflamatorios en pacientes PEP puede ser útil para el diagnóstico y tratamiento precoz de la psicosis aguda.

### OBJETIVOS

- Objetivo principal: Describir los principales biomarcadores inflamatorios presentes en pacientes PEP mediante la revisión de la literatura actual.
- Objetivo secundario:
  - Evaluar el valor diagnóstico, terapéutico y pronóstico de los biomarcadores en el curso de la enfermedad, justificando así su utilidad en la práctica clínica diaria.
  - Valorar el impacto de un estado proinflamatorio en los cambios cerebrales y su relación con la patogenia de la esquizofrenia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización del trabajo se formuló una búsqueda bibliográfica de los biomarcadores inflamatorios en pacientes PEP, así como la eficacia antiinflamatoria de los antipsicóticos, nuevas herramientas terapéuticas y la posible neurotoxicidad inducida por biomarcadores. Para ello utilizamos las principales bases de datos (PubMed, Cochrane y PsychINFO) con las siguientes palabras clave:

- First episode psychosis, Inflammatory, Cytokines, MRI, Schizophrenia, Clinical High Risk Psychosis.

Utilizando distintas combinaciones:

- First episode psychosis + Inflammatory
- First episode psychosis + Cytokines
- Cytokines + MRI + Schizophrenia
- Clinical High Risk Psychosis + Inflammatory

Al realizar las diferentes búsquedas, se obtuvo una muestra total de 353 publicaciones. Para concretar más y obtener resultados más específicos que estuvieran centrados en el objetivo del estudio, se plantearon una serie de filtros y criterios de inclusión:

- Publicaciones con fecha de edición menor de 5 años.
- Publicaciones referidas sólo a humanos.

Tras la aplicación de estos criterios, la muestra inicial de 353 publicaciones, quedó reducida a un total de 150. Se descartaron metaanálisis y revisiones sistemáticas,

centrándonos en trabajos originales. También se desestimaron las publicaciones que no versaban sobre los objetivos del estudio. El número de artículos quedó reducido a 22, a partir de las cuales se extrajeron los resultados y conclusiones para esclarecer los objetivos de este trabajo.

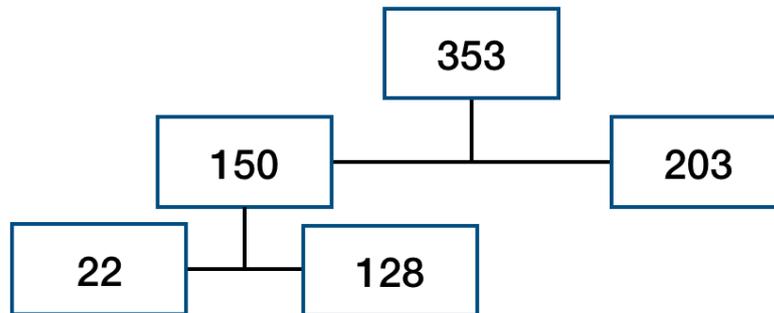


Fig. 1. Diagrama de selección de publicaciones

## RESULTADOS

Los pacientes PEP muestran niveles significativamente elevados de biomarcadores inflamatorios séricos<sup>1,2,4,5,6,7,8,9,10,12,13,15,16,17</sup>, en concreto de citocinas pro y antiinflamatorias<sup>6,7,10</sup>, lo cual sugiere que la posible identificación de un perfil inflamatorio en pacientes PEP pudiera ser un componente patofisiológico real de la psicosis<sup>10</sup>.

Si bien es cierto que podrían tener un valor diagnóstico, parece que los niveles alterados de citocinas pueden estar asociados con algunas de las anomalías cerebrales presentes tanto en la esquizofrenia crónica<sup>5,14,18,19</sup> como en el PEE (Primer episodio de Esquizofrenia)<sup>4,5</sup>, pudiendo presentar también cierto valor pronóstico. De hecho, los pacientes PEP con perfiles proinflamatorios se asociaron a un menor porcentaje de remisión<sup>11</sup>, por lo cual, se plantea el uso de tratamientos antiinflamatorios adyuvantes<sup>5,11,20</sup>.

Debemos diferenciar los perfiles inflamatorios de los pacientes PEP no tratados previamente de los tratados con antipsicóticos, ya que se ha recopilado información que evidencia que el tratamiento antipsicótico en pacientes con psicosis pudiera estar relacionado con cambios inmunológicos<sup>5,6,13,16,17</sup>.

A continuación, se muestra una tabla-resumen con las citocinas que más comúnmente se han encontrado elevadas en las distintas publicaciones. Se explican los resultados más específicamente en los siguientes apartados.

Citocina	Función principal	Estudio	p valor
IL-6	Pro-inflamatoria	Chiavetto et al. (2018) <sup>1</sup>	p<0.001; n=211
		Lesh et al. (2018) <sup>4</sup>	p<0.001; n=69
		Noto et al. (2018) <sup>6</sup>	p= 0.018; n=31
		Corsi-Zuelli et al. (2019) <sup>10</sup>	p<0.001; n=114
		Balōtšev et al. (2017) <sup>16</sup>	p=0.01; n=38
TNF- $\alpha$	Pro-inflamatoria	Zhu et al. (2020) <sup>2</sup>	p=0.007; n=119
		Karanikas et al. (2017) <sup>7</sup>	p<0.001; n=25
		Corsi-Zuelli et al. (2019) <sup>10</sup>	p<0.001; n=114
		Martinuzzi et al. (2019) <sup>11</sup>	p= 0.007; n=97
IL-1 $\beta$	Pro-inflamatoria	Lesh et al. (2018) <sup>4</sup>	p=0.011; n=69
		Corsi-Zuelli et al. (2019) <sup>10</sup>	p<0.001; n=114

IFN- $\gamma$	Pro-inflamatoria	Lesh et al. (2018) <sup>4</sup>  Karanikas et al. (2017) <sup>7</sup>  Martinuzzi et al. (2019) <sup>11</sup>  Kelsven et al. (2020) <sup>17</sup>	p=0.018; n=69  p=0.019; n=25  p=0.001; n=97  p=0.003; n=50
IL-10	Anti-inflamatoria	Lesh et al. (2018) <sup>4</sup>  Noto et al. (2018) <sup>6</sup>  Corsi-Zuelli et al. (2019) <sup>10</sup>  Kelsven et al. (2020) <sup>17</sup>	p=0.005; n=69  p<0.001; n=31  p<0.001; n=114  p=0.03; n=50
IL-4	Anti-inflamatoria	Noto et al. (2018) <sup>6</sup>  Karanikas et al. (2017) <sup>7</sup>	p=0.008; n=31  p=0.011; n=25
TGF- $\beta$	Anti-inflamatoria	Karanikas et al. (2017) <sup>7</sup>  Corsi-Zuelli et al. (2019) <sup>10</sup>	p=0.017; n=25  p=0.04; n=114
MIP-1 beta	Quimiocina pro- infamatoria	Chiavetto et al. (2018) <sup>1</sup>  Kelsven et al. (2020) <sup>17</sup>	p<0.001; n=211  p<0.001; n=50
PAI-1	Adipocina pro- inflamatoria	Chiavetto et al. (2018) <sup>1</sup>  Balōtšev et al. (2017) <sup>16</sup>	p<0.005; n=211  p=0.006; n=38

Ferritina	Proteína de fase aguda (marcador de inflamación)	Balóťšev et al. (2017) <sup>16</sup>	p=0.004; n=38
-----------	--	--------------------------------------	---------------

Tabla 1. Recopilación de biomarcadores inflamatorios estudiados, su función y su valor estadístico en distintas publicaciones.

## BIOMARCADORES INFLAMATORIOS EN PEP

Los pacientes PEP se caracterizan, principalmente, por un aumento en los niveles de citocinas pro- y anti-inflamatorias<sup>10</sup>, reflejando una activación tanto del SIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica) como del CIRS (Síndrome de Respuesta Compensatoria Sistémica) y un aumento de la ratio de respuesta del mismo<sup>6,10</sup>, sugiriendo, en consecuencia, la implicación de diferentes ramas de la inmunidad<sup>7</sup>.

Si bien es cierto que los perfiles inflamatorios estudiados en pacientes PEP son bastante heterogéneos, entre las citocinas pro-inflamatorias cuyos niveles se han encontrado significativamente elevados en varios estudios de pacientes PEP podríamos destacar IL-6<sup>1,4,6,10,16</sup>, TNF- $\alpha$ <sup>2,7,10,11</sup>, IL-1 $\beta$ <sup>4,10</sup> e IFN- $\gamma$ <sup>4,7,11,17</sup>. También se han hallado niveles significativamente elevados de citocinas anti-inflamatorias en varias de las publicaciones estudiadas, siendo comunes IL-10<sup>4,6,10,17</sup>, IL-4<sup>6,7</sup> y TGF- $\beta$ <sup>7,10</sup>. Otras moléculas relacionadas con la cascada inflamatoria han sido incluidas en estos perfiles, encontrándose significativamente elevadas algunas de ellas, por ejemplo: MIP-1 beta<sup>1,17</sup>, que es una citocina quimiotáctica (quimiocina); PAI-1<sup>1,16</sup>, que es una adipocina que posee un rol importante en la regulación de la fibrinólisis u otras moléculas que actúan como proteínas de fase aguda tales como la ferritina<sup>16</sup> o la PCR<sup>15</sup>.

Pinto A et al.<sup>1</sup>, tratan de describir las diferencias en las vías inflamatorias en adultos y adolescentes en PEP, hallando niveles significativamente elevados de NFκB en adolescentes tanto al inicio como tras los 6 meses de tratamiento, lo cual sugiere que existe un mayor estado pro-inflamatorio en pacientes PEP de inicio temprano.

Sujetos de alto riesgo clínico de psicosis también muestran perfiles inflamatorios<sup>3,8,17</sup> sugiriendo que la actividad inmunitaria está desregulada en las primeras etapas del desarrollo de la psicosis<sup>17</sup>. Sin embargo, los hallazgos revelan diferentes biomarcadores, tales como IL-6 y PCR<sup>10</sup> e IL-4<sup>8,17</sup>.

Por otro lado, la mayoría de las publicaciones examinan pacientes PEE. Solo en algunas se incluyen pacientes con otros trastornos psiquiátricos en PEP. Aquellos estudios en los que se ha comparado el perfil inflamatorio entre pacientes PEP esquizofrénicos y con trastorno bipolar, revelan un patrón parcialmente superpuesto de citocinas inflamatorias elevadas entre ambas entidades. No obstante, los pacientes en PEE mostraron un estado inflamatorio más prominente<sup>4,6</sup>.

Todos estos resultados aportan evidencia preliminar de que existe una desregulación inmune en pacientes PEP; además de en sujetos con alto riesgo de desarrollo de psicosis<sup>17</sup>.

## INFLAMACIÓN COMO FACTOR PRONÓSTICO

El estado de estrés inflamatorio y oxidativo temprano puede alterar los procesos del neurodesarrollo, contribuyendo a una enfermedad más prolongada y una aparición más temprana de los síntomas psicóticos<sup>20</sup>. En concreto, se ha encontrado una relación entre niveles elevados de citocinas y la severidad de los síntomas<sup>2,6,9,11,16,17</sup>, tanto en

pacientes PEP con esquizofrenia como con trastorno bipolar<sup>4</sup>. La severidad de los síntomas se mide, en la mayor parte de las publicaciones, a través de la escala PANSS (Escala de los Síndromes Positivo y Negativo).

Nunes et al.<sup>6</sup> encontraron una relación significativa entre la reducción de los niveles de citocinas y la mejora sintomatológica, estando especialmente implicados los niveles de IL-6, IL-8, IL-10 y TNF-R1 (receptor de membrana que une TNF- $\alpha$ ). Los niveles basales de IL-10 y TNF-R1 presentaron más peso en la reducción sintomatológica explicando un 36,8% de la varianza en la puntuación de PANSS positiva y un 33,5% de la varianza de las escalas PANSS de excitamiento-hostilidad.

Los niveles elevados de IL-18 se han relacionado de forma significativa con el deterioro cognitivo en la esquizofrenia, en concreto, con una velocidad de procesamiento reducida<sup>9</sup>. Se ha encontrado una relación positiva entre los niveles de TNF- $\alpha$  y PANSS negativo en pacientes PEP no tratados<sup>2</sup>. En sujetos de alto riesgo de psicosis revelan una relación positiva entre los niveles de IL-4 y la puntuación en las escalas de cognición social, sin embargo, el hecho de que se encuentre elevada en sujetos de alto riesgo y no en pacientes PEP, sugiere a su vez un posible papel neuroprotector, evitando la transición a psicosis<sup>8</sup>.

En un intento de predicción de remisión en pacientes PEP, Martinuzzi et al.<sup>11</sup> estratificaron por sus características clínicas a los pacientes en clusters. Aquellos con síntomas más severos (C1A) presentaron también niveles más elevados de biomarcadores inflamatorios, así como una mayor tasa de no remitentes tras 4 semanas de tratamiento con amisulpride. Los pacientes del cluster C2B, que exhibió la menor

severidad sintomática, presentaron un 90.4% de pacientes en remisión tras 4 semanas de tratamiento. Estos resultados dejan entrever el factor pronóstico del perfil pro-inflamatorio en ciertos grupos de pacientes PEP.

## CAMBIOS CEREBRALES Y NEUROTOXICIDAD POR BIOMARCADORES INFLAMATORIOS

Estudios previos relatan cierta neurotoxicidad inducida por moléculas inflamatorias tanto en pacientes PEP<sup>4,5</sup> como en pacientes con esquizofrenia crónica<sup>14,18,19</sup>. De hecho, se recalca la necesidad de explorar las asociaciones entre los cambios periféricos inmuno-inflamatorios, la actividad en la microglía y el volumen de la sustancia gris; ya que podría ser un paso importante para tratar de definir correlaciones entre la inflamación cerebral y periférica<sup>17</sup>.

En pacientes PEP se ha encontrado una relación entre los niveles de IFN- $\gamma$  y ciertas anomalías estructurales<sup>4,5</sup>. Lesh et al.<sup>4</sup> demuestran una relación inversa entre las citocinas proinflamatorias IFN- $\gamma$  e IL-12 y el porcentaje de sustancia gris cerebral en individuos PEP esquizofrénicos. L. Laskaris et al.<sup>5</sup> hallaron que ciertas citocinas específicas se asociaron con la estructura cerebral en diferentes grupos diagnósticos. IFN- $\gamma$ , IL-5, IL-4 e IL-13 se relacionaron de forma positiva con la corteza frontal cortical en pacientes sanos, mientras IL-5 e IFN- $\gamma$  (citocinas proinflamatorias) se relacionaron de forma negativa con el volumen cortical total en pacientes PEP esquizofrénicos. Ello pone en evidencia un papel protector del balance entre citocinas pro- y anti-inflamatorias,

ausente en individuos con psicosis, confiriendo un efecto positivo a nivel de la estructura cerebral.

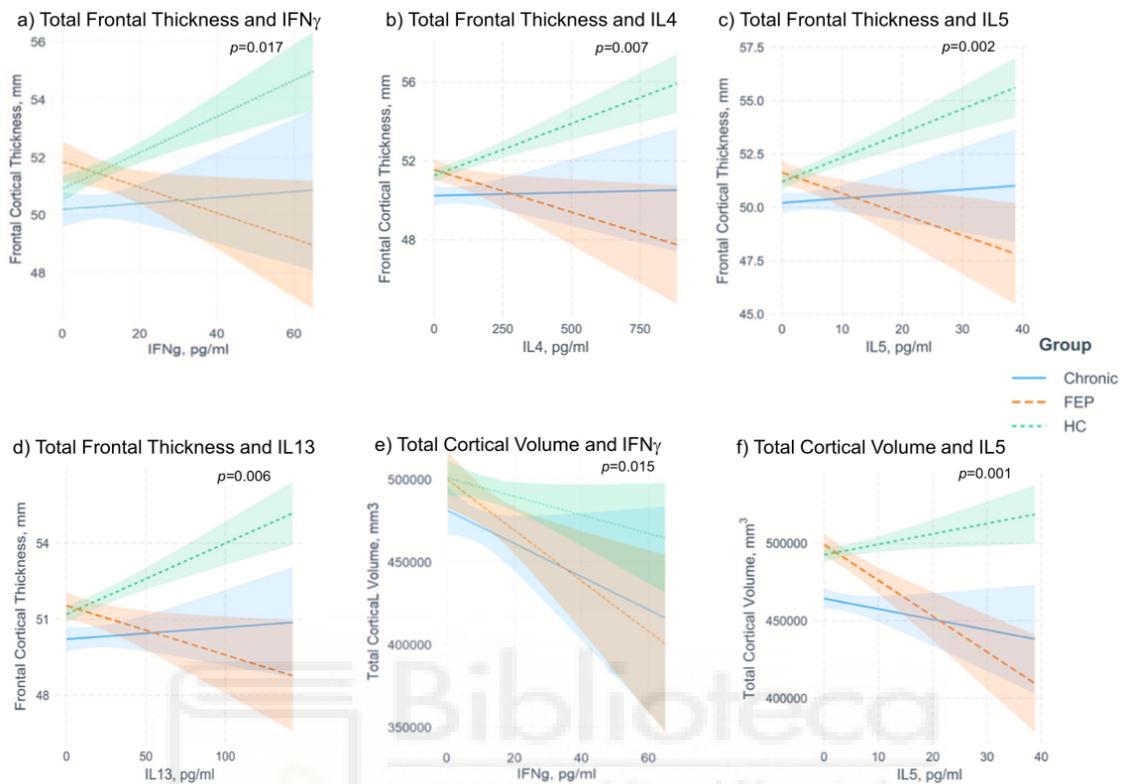


Fig. 2. Resultados de modelos de moderación significativos que muestran la relación entre las citocinas y las regiones cerebrales, con el diagnóstico como moderador. Se muestran los resultados para los 3 grupos estudiados: Esquizofrenia crónica (Chronic), PEP (FEP) y controles (HC)<sup>4</sup>.

En otro estudio realizado en pacientes con esquizofrenia crónica tratados con antipsicóticos también se evidenció un papel neuroprotector de las citocinas anti-inflamatorias. Niveles elevados de IL-6 se relacionaron de forma positiva con la corteza bilateral del área de Broca y el giro temporal en pacientes esquizofrénicos. De forma similar, IL-10 se asoció de forma positiva con el volumen de corteza y el volumen de la materia gris en la corteza frontal medial izquierda orbital<sup>18</sup>. Sin embargo, otras dos publicaciones revelan efectos detrimentales de IL-6 en el cerebro de los pacientes

esquizofrénicos<sup>14,19</sup>. Niveles periféricos elevados de IL-6, tanto en pacientes con esquizofrenia crónica como en pacientes sanos se relacionaron con volúmenes disminuidos hipocampales a los 34 años<sup>14</sup>. M. A. Di Biase et al.<sup>19</sup> vinculan una mayor señalización pro-inflamatoria de IL-6 y TNF- $\alpha$  con un aumento de los niveles de agua libre en la sustancia blanca del cerebro, siendo esta relación más pronunciada y ampliamente distribuida en individuos con esquizofrenia en comparación a los controles. Ambas moléculas son los principales conductores de proteínas de fase aguda, que acompañan estados inflamatorios y poseen mecanismos conocidos que alteran la función del SNC (Sistema Nervioso Central).

#### RESPUESTA A ANTIPSICÓTICOS: POSIBLES EFECTOS ANTIINFLAMATORIOS EN PEP

La influencia de la medicación antipsicótica en la inflamación en la psicosis no es únicamente relevante para encontrar hallazgos favorables en relación con la investigación immuno-inflamatoria, si no también para entender los mecanismos patogénicos implicados en la progresión de la enfermedad<sup>17</sup>.

Laskaris et al.<sup>5</sup> estudiaron cómo los cambios en los niveles de citocinas periféricas afectan a la estructura cerebral, pero no encontraron alteraciones en los pacientes con esquizofrenia crónica. Esto puede ser por el hecho de que el 86% de ese grupo de pacientes estuviera tratado con clozapina, pudiendo corroborar así su efecto antiinflamatorio. Petrikis et al.<sup>13</sup> evalúan los niveles de 3 citocinas en pacientes PEP antes de recibir tratamiento y después de 6 semanas. Obtuvieron una disminución en los niveles de IL-2, un aumento en los niveles de TGF- $\beta$ 2, mientras que la IL 6 se mantuvo constante. Sin embargo, en este estudio se utiliza una amplia variedad de medicación antipsicótica (risperidona, aripiprazol, haloperidol, quetiapina...), por lo que no se puede

atribuir a un fármaco en concreto. En otro estudio en pacientes PEP, el tratamiento tras 7 meses con antipsicóticos de segunda generación (clozapina, olanzapina) indujo una disminución significativa de los síntomas psicóticos a la vez que redujo los niveles de biomarcadores inflamatorios<sup>16</sup>.

En 2018 se realizó un estudio comparativo entre la eficacia antiinflamatoria de risperidona y aripiprazol tras 3 meses en pacientes PEP, observando que presentaban una eficacia similar, disminuyendo en todos los casos los niveles de biomarcadores inflamatorios<sup>12</sup>. No obstante, mientras aripiprazol se ha relacionado de forma significativa con niveles más bajos de IL-8 y TNF- $\alpha$  y con aumento hipocampal durante 10 semanas de tratamiento en pacientes PEE<sup>21</sup>, Nunes et. al.<sup>6</sup> concluye que el tratamiento con risperidona quizá no se considere el tratamiento de elección en pacientes PEP, dado que a pesar de que mejora la sintomatología tras 10 semanas de tratamiento, produce una mayor disminución de los niveles de citocinas relacionadas con el CIRS contrarrestando la respuesta anti-inflamatoria, que, aparentemente, es beneficiosa en estos pacientes.

## NUEVAS HERRAMIENTAS TERAPÉUTICAS EN PACIENTES PEP

Si la activación del sistema inmunológico es parte integral de la compleja cascada de eventos que pueden conducir al desarrollo de devastadoras enfermedades del neurodesarrollo como la esquizofrenia, entonces las intervenciones de tratamiento que se dirigen a las anomalías inmuno-inflamatorias o tal vez los procesos neurotóxicos que estimulan las respuestas inflamatorias, podrían ser profilácticos<sup>17</sup>.

Por ejemplo, S. Delaney et al.<sup>3</sup> mostraron una relación estadísticamente significativa entre los niveles elevados de IL-6 y los bajos niveles de vitamina D en el grupo de psicosis, sugiriendo un papel mediador en el riesgo de la misma. Ensayos clínicos aleatorizados de vitamina D quizás esclarezcan una intervención simple que podría mejorar los síntomas clínicos a la vez que jugar un papel importante en la prevención de la psicosis.

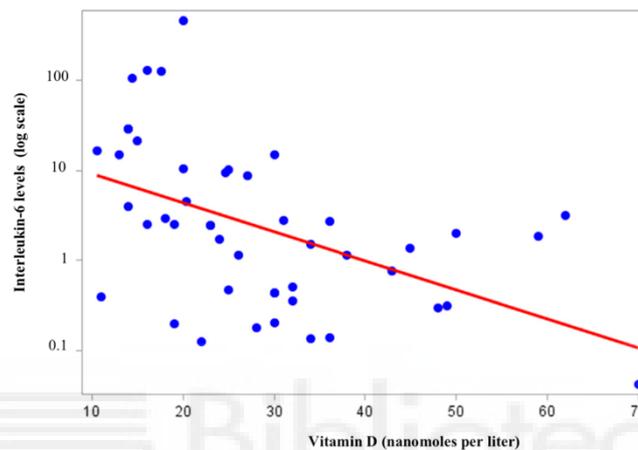


Fig 3. Diagrama de dispersión (Scatter plot) que muestra la relación inversa entre los niveles de IL-6 y de vitamina D<sup>3</sup>.

Un estudio trata de evaluar la relación entre los biomarcadores inflamatorios, la predisposición familiar y el maltrato infantil. Para ello, se midieron los niveles de distintas citocinas en pacientes PEP, sus hermanos sanos y un grupo control, estratificando los grupos según diversos factores de confusión. Los resultados revelaron un perfil pro-inflamatorio más acusado en pacientes PEP en comparación a sus hermanos sanos y los controles. Pero, además, se encontró una relación estadísticamente significativa entre los niveles de TGF- $\beta$  y el maltrato infantil; estando este biomarcador elevado tanto en pacientes PEP como en sus hermanos sanos que sufrieron maltrato. Más concretamente, se relacionó con el abuso físico infantil. Curiosamente, mientras el grupo de pacientes PEP y sus hermanos sanos sometidos a

abuso físico infantil mostraron niveles elevados de TGF- $\beta$ , el grupo control presentó niveles disminuídos. Esto sugiere varias cosas: la primera, es que puede que el TGF- $\beta$  sea un candidato biológico al riesgo familiar compartido de psicosis, encontrándose elevado tanto en pacientes PEP como en sus hermanos sanos que sufrieron maltrato infantil; la segunda, es que el hecho de que se encuentre disminuido en los controles podría suponer una mayor respuesta del CIRS en el caso de los controles que actuara como factor protector; y la tercera y no menos importante, es que se podría investigar el uso de intervenciones personalizadas a este tipo de pacientes que actuaran sobre el TGF- $\beta$ <sup>10</sup>.

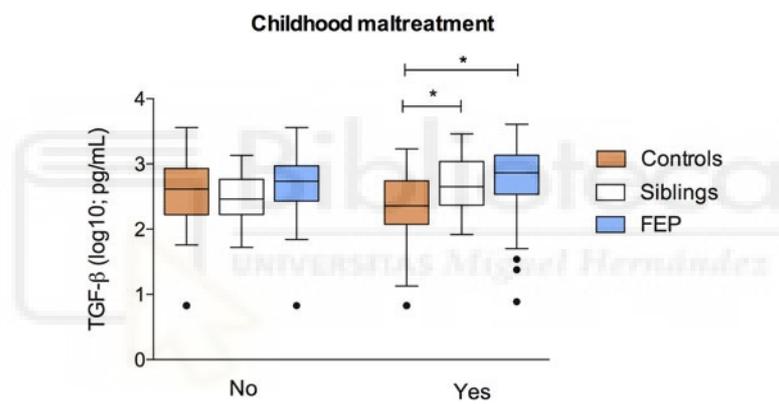


Fig 4. Niveles en plasma de TGF- $\beta$  en los diferentes grupos, sometidos y no sometidos a maltrato infantil. Los \* muestran niveles estadísticamente significativos<sup>10</sup>.



Fig. 5. Niveles en plasma de TGF- $\beta$  en los diferentes grupos, sometidos y no sometidos a abuso físico infantil. Los \* muestran niveles estadísticamente significativos<sup>10</sup>.

Una cuestión de especial relevancia es la necesidad de considerar la inflamación como un objetivo de tratamiento potencial, particularmente en la FEP de inicio temprano<sup>11,20</sup>, ya que puede que los estadios tempranos de la psicosis sean vulnerables a los efectos perjudiciales de las citocinas proinflamatorias<sup>5</sup>. Si bien se han realizado estudios con AAS (I. E. et al.; M. et al.) que muestran resultados prometedores como tratamiento adyuvante en la esquizofrenia en comparación con el tratamiento usual, otros antiinflamatorios han mostrado resultados modestos, que pueden ser explicados mediante la heterogeneidad en el perfil biológico de los pacientes PEP<sup>11</sup>. El hecho de que los pacientes con psicosis de inicio en la adolescencia tengan un aumento de NFκB al inicio y durante el seguimiento, sin consecuencias en los sistemas de control antiinflamatorio puede sugerir una posible mejor respuesta al agregar AINEs, coxibs y antioxidantes a los esquemas de tratamiento<sup>20</sup>.

En un estudio aleatorizado y randomizado, evaluaron el tratamiento con ácidos omega-3 durante 12 semanas en individuos de alto riesgo de psicosis. Los resultados revelaron una mejoría en la funcionalidad y una menor tasa de transición a la psicosis. Sin embargo, los niveles de IL-6 no variaron durante el tratamiento. Dado que la IL-6 es presumiblemente una de las citocinas pro-inflamatorias mejor caracterizada en la fisiopatología de la psicosis, aún vale la pena investigar más sobre los posibles efectos de los ácidos omega-3 en individuos de alto riesgo<sup>22</sup>.

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos sugieren que los pacientes PEP presentan un estado inflamatorio caracterizado, sobre todo, por niveles elevados de ciertas citocinas. Si bien es cierto que no existe un perfil totalmente definido de las mismas en todos los

pacientes PEP, sí se evidencia la existencia de inflamación periférica, también en sujetos de alto riesgo clínico de psicosis. Por esta razón, no sería posible aproximar el diagnóstico precoz de los PEP únicamente analizando los niveles de determinadas citocinas. Las citocinas son moléculas inflamatorias que forman parte de una compleja cascada, que puede estar activada por diversas situaciones (infecciones, alteraciones prenatales, maltrato/abuso infantil...) y que, parece ser, aceleran la aparición de psicosis. Considero necesaria la replicación de los estudios en pacientes PEP incluyendo, como mínimo, las citocinas que más se han relacionado con el diagnóstico en estos pacientes: IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-4 y TGF- $\beta$ . Además, deberían estar más enfocados a población PEP adolescente, ya que han mostrado un mayor perfil inflamatorio que los pacientes PEP de inicio en la edad adulta<sup>20</sup>.

Es cierto que la inflamación periférica se ha relacionado con una mayor severidad sintomatológica y con cambios cerebrales que respaldan un papel fisiopatogénico de la misma en los PEP y en la psicosis crónica. Las correlaciones encontradas entre las distintas citocinas y los cambios cerebrales sugieren que pudieran estar implicadas en las vías inmunopatogénicas de la psicosis<sup>4</sup>. La disminución en la severidad sintomatológica medida a través de la escala PANSS en distintas publicaciones, sugiere un papel pronóstico de la inflamación en los PEP. Según Nunes et al.<sup>6</sup>, podría ser que las personas que tienen menor capacidad de respuesta del CIRS ante el SIRS primario, presenten una mayor probabilidad de desarrollar PEP después de la activación inmunitaria. Por ello, cabe recalcar de forma contundente la neuroprotección que evidencian ciertas citocinas anti-inflamatorias. Como todo en la vida, la virtud está en el punto medio. No obstante, existen ciertas contradicciones en el papel de, por ejemplo,

IL 4, que se ha relacionado de forma significativa con afectación socio-cognitiva en pacientes PEP<sup>8</sup>, los niveles elevados de TGF- $\beta$  en pacientes sometidos a maltrato infantil<sup>10</sup> o IL-6, que ha mostrado alteraciones cerebrales tanto perjudiciales<sup>14,19</sup> como beneficiosas<sup>18</sup>. Esto último podría ser explicado porque ambas moléculas presentan acciones tanto pro-inflamatorias como anti-inflamatorias.

El papel de los antipsicóticos en los niveles de biomarcadores resulta evidente tras el análisis de diversas publicaciones; sin embargo, todavía no se ha establecido qué antipsicótico presenta el mayor efecto anti-inflamatorio y, por lo tanto, cuál podría ser considerado de elección en pacientes PEP. Estos pacientes presentan un estado inflamatorio prominente, por lo que el uso precoz de un tratamiento adecuado podría mejorar el pronóstico de los mismos. A pesar de que no se han encontrado diferencias entre el efecto anti-inflamatorio entre el aripiprazol y la risperidona<sup>12</sup>, esta última parece disminuir más notablemente las citocinas anti-inflamatorias, por lo que no se considera un buen tratamiento de elección<sup>6</sup>. Mientras tanto, el aripiprazol se ha relacionado de forma significativa con niveles más bajos de IL-8 y TNF- $\alpha$  y con aumento hipocampal<sup>21</sup>. Por esta razón, se deben llevar a cabo más ensayos clínicos con antipsicóticos concretos para poder dilucidar cuál encaja mejor en el tratamiento de estos pacientes según su acción anti-inflamatoria.

Dado que el tratamiento precoz condiciona un mejor pronóstico, también es urgente la identificación de nuevas herramientas terapéuticas en el campo para subgrupos de pacientes PEP. Aquellos que muestren un perfil proinflamatorio más acusado podrían beneficiarse de tratamientos anti-inflamatorios. Los resultados hasta el momento son modestos para la mayoría; sin embargo, parece que el AAS ha mostrado efectos

beneficiosos como tratamiento adyuvante en pacientes esquizofrénicos<sup>11</sup>. Los ácidos omega-3, al parecer también resultan beneficiosos, mejorando la funcionalidad y disminuyendo la tasa de transición en adolescentes de alto riesgo de psicosis<sup>22</sup>. En la actualidad, se están llevando a cabo ensayos clínicos aleatorizados y randomizados con otros fármacos como tratamientos adyuvantes en pacientes PEP, los cuales todavía no han publicado sus resultados: la minociclina, una tetraciclina con propiedades anti-inflamatorias y neuroprotectoras; y la NAC (n-acetil-cisteína), un antioxidante. También debería ponerse en valor la introducción de tratamientos profilácticos, siendo una opción a estudio el uso de vitamina D.

En un futuro, la tendencia a la estratificación de la medicina y la individualización del paciente nos acercará a la creación de ítems válidos para grupos de pacientes PEP, en relación con la heterogeneidad clínica y biológica que presenten y la edad de aparición de psicosis. Todo ello permitirá, a su vez, pautar un tratamiento mucho más orientado según los cambios inmuno-inflamatorios del paciente. Para conseguirlo, será necesaria la realización de muchos más estudios y ensayos clínicos que permitan encontrar resultados significativos.

## LIMITACIONES

En primer lugar, la mayoría de los estudios presentan un tamaño muestral pequeño, principalmente por la dificultad en el reclutamiento de pacientes PEP. En segundo lugar, en algunos estudios los pacientes PEP estaban siendo tratados con antipsicóticos, pudiendo esto afectar a los niveles de marcadores inflamatorios. En tercer lugar, hay un corto período de seguimiento de efecto antipsicótico/antiinflamatorio, que impide

evaluar los efectos a largo plazo de los mismos. Por último, se trata de pacientes muy heterogéneos, con diferentes características clínicas, que pueden afectar también a los niveles de biomarcadores inflamatorios. Todo ello dificulta la extracción de conclusiones.

## CONCLUSIONES

- Se necesitan más estudios en pacientes PEP, estratificados en grupos con características comunes y que en todos ellos se incluya, como mínimo, determinados biomarcadores inflamatorios relatados en esta revisión para poder determinar la aplicabilidad clínica de los mismos.
- La inflamación periférica actúa como factor pronóstico en los primeros episodios psicóticos y, además, induce cambios cerebrales que aparecen en la esquizofrenia, sugiriendo por lo tanto un papel patogénico en la enfermedad.
- Los antipsicóticos poseen efectos anti-inflamatorios, pero no se ha determinado qué antipsicótico es el mejor para los pacientes PEP. Se necesitan más estudios comparativos que evalúen el poder de estos sobre las citocinas pro y anti-inflamatorias.
- El posible efecto protector anti-inflamatorio sugiere el uso de nuevas terapias que potencien los niveles de citocinas del CIRS; por ejemplo, se podría actuar a nivel del TGF- $\beta$  como diana terapéutica, o utilizar tratamientos con fármacos anti-inflamatorios conocidos (minociclina, AAS, NAC...). Para ello, se necesita evaluar el perfil de biomarcadores inflamatorios con anterioridad para localizar a los pacientes PEP más susceptibles.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Tosato S, Ventriglia M, Ferrari C, Bonetto C, et al.; GET UP Group. Immune and metabolic alterations in first episode psychosis (FEP) patients. *Brain Behav Immun*. 2018 May;70:315-324.
2. Zhu S, Zhao L, Fan Y, Lv Q, Wu K, Lang X, et al. Interaction between TNF- $\alpha$  and oxidative stress status in first-episode drug-naïve schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2020 Apr;114:104595.
3. Delaney S, Fallon B, Alaedini A, Yolken R, Indart A, Feng T, et al. Inflammatory biomarkers in psychosis and clinical high risk populations. *Schizophr Res*. 2019 Apr;206:440-443.
4. Lesh TA, Careaga M, Rose DR, McAllister AK, Van de Water J, Carter CS, et al. Cytokine alterations in first-episode schizophrenia and bipolar disorder: relationships to brain structure and symptoms. *J Neuroinflammation*. 2018 May 26;15(1):165.
5. Laskaris L, Mancuso S, Shannon Weickert C, Zalesky A, Chana G, Wannan C, et al. Brain morphology is differentially impacted by peripheral cytokines in schizophrenia-spectrum disorder. *Brain Behav Immun*. 2021 Jul;95:299-309.
6. Noto MN, Maes M, Nunes SOV, Ota VK, Rossaneis AC, Verri WA Jr, et al. Activation of the immune-inflammatory response system and the compensatory immune-regulatory system in antipsychotic naive first episode psychosis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019 Mar;29(3):416-431.
7. Karanikas E, Manganaris S, Ntouros E, Floros G, Antoniadis D, Garyfallos G. Cytokines, cortisol and IGF-1 in first episode psychosis and ultra high risk males.

Evidence for TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , IL-4 deviation. *Asian J Psychiatr.* 2017 Apr;26:99-103e

8. Ntouros E, Karanikas E, Floros G, Andreou C, Tsoura A, Garyfallos G, et al. Social cognition in the course of psychosis and its correlation with biomarkers in a male cohort. *Cogn Neuropsychiatry.* 2018 Mar;23(2):103-115.
9. Orhan F, Fatouros-Bergman H, Schwieler L, Cervenka S, Flyckt L, Sellgren CM, et al. First-episode psychosis patients display increased plasma IL-18 that correlates with cognitive dysfunction. *Schizophr Res.* 2018 May;195:406-408.
10. Corsi-Zuelli F, Loureiro CM, Shuhama R, Fachim HA, Menezes PR, Louzada-Junior P, et al. Cytokine profile in first-episode psychosis, unaffected siblings and community-based controls: the effects of familial liability and childhood maltreatment. *Psychol Med.* 2020 May;50(7):1139-1147.
11. Martinuzzi E, Barbosa S, Daoudlarian D, Bel Haj Ali W, Gilet C, Fillatre L, et al.; OPTiMiSE Study Group. Stratification and prediction of remission in first-episode psychosis patients: the OPTiMiSE cohort study. *Transl Psychiatry.* 2019 Jan 17;9(1):20.
12. Juncal-Ruiz M, Riesco-Dávila L, Ortiz-García de la Foz V, Martínez-García O, Ramírez-Bonilla M, Ocejo-Viñals JG, et al. Comparison of the anti-inflammatory effect of aripiprazole and risperidone in 75 drug-naïve first episode psychosis individuals: A 3 months randomized study. *Schizophr Res.* 2018 Dec;202:226-233.
13. Petrikis P, Voulgari PV, Tzallas AT, Boumba VA, Archimandriti DT, Zambetas D, et al. Changes in the cytokine profile in first-episode, drug-naïve patients with

psychosis after short-term antipsychotic treatment. *Psychiatry Res.* 2017 Oct;256:378-383.

14. Miller BJ, Herzig KH, Jokelainen J, Karhu T, Keinänen-Kiukaanniemi S, Järvelin MR, et al. Inflammation, hippocampal volume, and cognition in schizophrenia: results from the Northern Finland Birth Cohort 1966. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2021 Jun;271(4):609-622.
15. Nettis MA, Pergola G, Kolliakou A, O'Connor J, Bonaccorso S, David A, et al. Metabolic-inflammatory status as predictor of clinical outcome at 1-year follow-up in patients with first episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology.* 2019 Jan;99:145-153.
16. Balõtshev R, Haring L, Koido K, Leping V, Kriisa K, Zilmer M, et al. Antipsychotic treatment is associated with inflammatory and metabolic biomarkers alterations among first-episode psychosis patients: A 7-month follow-up study. *Early Interv Psychiatry.* 2019 Feb;13(1):101-109.
17. Kelsven S, de la Fuente-Sandoval C, Achim CL, Reyes-Madrigal F, Mirzakhanian H, Domingues I, et al. Immuno-inflammatory changes across phases of early psychosis: The impact of antipsychotic medication and stage of illness. *Schizophr Res.* 2020;226:13–23.
18. Wu D, Lv P, Li F, Zhang W, Fu G, Dai J, et al. Association of peripheral cytokine levels with cerebral structural abnormalities in schizophrenia. *Brain Res.* 2019 Dec 1;1724:146463.
19. Di Biase MA, Zalesky A, Cetin-Karayumak S, Rathi Y, Lv J, Boerrigter D, et al. Large-Scale Evidence for an Association Between Peripheral Inflammation and

White Matter Free Water in Schizophrenia and Healthy Individuals. *Schizophr Bull.* 2021 Mar 16;47(2):542-551.

20. Moreno C, Parellada M, MacDowell KS, García-Bueno B, Cabrera B, González-Pinto A, et al.; From the FLAMM-PEPs study, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). Differences in the regulation of inflammatory pathways in adolescent- and adult-onset first-episode psychosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019 Oct;28(10):1395-1405.
21. Wang J, Hart KL, Qi W, Ardekani BA, Li C, Marx J, Freudenreich O, et al. Association of Aripiprazole With Reduced Hippocampal Atrophy During Maintenance Treatment of First-Episode Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2021 May-Jun 01;41(3):244-249.
22. Smesny S., Milleit B., Schaefer M. R., Hesse J., Schlögelhofer M., Langbein K., et al. Effects of omega-3 PUFA on immune markers in adolescent individuals at ultra-high risk for psychosis - Results of the randomized controlled Vienna omega-3 study. *Schizophrenia Research,* 188, 110–117.

## INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 15 de enero del 2022

Nombre del tutor/a	JOSE MARÍA RICO
Nombre del alumno/a	MARÍA ILLÁN ILLÁN
Tipo de actividad	1. Revisión bibliográfica (no incluye revisión de historias clínicas ni ninguna fuente con datos personales)
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	BIOMARCADORES INFLAMATORIOS PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PRECOZ DE LOS PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	220115133803
Código de Investigación Responsable	<b>TFG.GME.JMR.MII.220115</b>
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **BIOMARCADORES INFLAMATORIOS PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO PRECOZ DE LOS PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS** ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos  
Secretario del CEII  
Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán  
Presidente del CEII  
Vicerrectorado de Investigación

### Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de



prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández en el curso académico 2020/2021. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/tfg-tfm/>

