



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

**LOS SIGNOS NEUROLÓGICOS MENORES EN LA
ESQUIZOFRENIA:
CORRELATOS CON LAS CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS, LA FUNCIÓN COGNITIVA Y LOS CAMBIOS
CEREBRALES ESTRUCTURALES.**

Tesis doctoral

Programa de Doctorat en Psiquiatria

Departament de Psiquiatria i Medicina Legal

Universitat Autònoma de Barcelona

Año de depósito de la tesis: 2018

Tutor de tesis: Profesor Rafael Torrubia Beltri (Universitat Autònoma de Barcelona)

Autora: Cándida Isabel Aguirre Pacheco

Directores de tesis

Dr. Peter John McKenna

FIDMAG Germanes Hospitalàries
CIBERSAM

Dra. Edith Pomarol-Clotet

FIDMAG Germanes Hospitalàries
CIBERSAM

A mis padres, que me lo dieron todo.

Als amors de la meva vida, el Jordi, el Pau i la Berta

AGRADECIMIENTOS

I would like to thank you Peter for all the time you spent working on this thesis, for your kindness and for sharing with me your wisdom and knowledge. It has been great for me to work with you. Thank you so much Peter.

A l'Edith per tants anys de trajectòria en la que ens hem anat trobant, sempre motivant-me per a perseverar i transmetent-me la teva confiança. Moltes gràcies per haver-me insistit i per dedicar-me el teu temps.

A Pilar, por tu complicidad en todo momento, por responder siempre con gran amabilidad a todas mis dudas y porque has representado una gran ayuda para mí, en todos los sentidos.

A la Mar per haver-me introduït en aquest tema, per haver-me'l ensenyat i per les converses mantingudes, sempre amb gran capacitat d'escolta i sobretot, gràcies pel teu bon humor.

Moltes gràcies Salva, sempre estant atent a qualsevol demanda i facilitant-me les coses.

A mi gran amigo Jesús, referente para mí en tantas cosas. Cómo te agradezco tu confianza desde el principio en tu primera rotación por el Hospital de Día. Cuánto me has ayudado en todo siempre.

Al Jordi Ortíz, perquè tot i que els camins professionals que hem seguit han anat per separat, vam començar junts en tot això.

Muchas gracias también al equipo de compañeros y amigos del Hospital de Día de St. Boi: Miguel, Blanca, Mercè, Cristina, Karina, Charo, Jorge, Montse, David, Toni. Todos y cada uno de vosotros sabéis lo mucho que representáis para mí. No solo en este proyecto sino en todos los que nos han ido surgiendo juntos o por separado, por los que nos hemos alegrado, sufrido o discrepado, pero sobre todo gracias por lo mucho que siempre hemos compartido.

A mis compañeros clínicos y grandes amigos Amalia, Salvatore, Bea. Hemos seguido un proceso paralelo de ánimos y desánimos momentáneos participando en proyectos como éste. Pero ahí seguimos y seguiremos para todos los que vengan.

A mis grandes amigas y psicólogas clínicas Carme Masferrer, Guila Fidel y Teresa Sarmiento. Todas me habéis formado profesionalmente, y también personalmente gracias al cariño que recibo de vosotras.

Gràcies Núria per tants moments juntes a la feina i gràcies sobretot per tantes converses. Juntament amb la Blanca i l'Amàlia hem viatjat, rigut i viscut moments increïbles, i tenim tota la intenció de continuar-ho fent.

Al meu germà Antonio i al meu cunyat Jordi perquè les nostres vides han anat sempre com dues línies paral·leles, molt juntes i en la mateixa direcció.

A Joan, porque desde nuestra adolescencia has sido siempre la persona con la que se podía y se puede contar para todo. Tu actitud de predisposición a escuchar al otro siempre te ha

hecho una persona muy especial. Además, la trayectoria laboral también ha permitido que nos encontremos en muchos momentos. Gracias

A la meva amiga M^a Rosa. La infància ens va unir, l'adolescència ens va donar el millor i va treure tot el que podia de nosaltres mateixes i així continuem, compartint la vida.

A mi amiga Araceli, a quien siempre he querido inmensamente y a quien me siento conectada de una forma muy especial.

Moltes gràcies a l'hospital Benito Menni CASM de St. Boi, i molt especialment a tota la Unitat de Recerca, la Fundació FIDMAG, per donar-me l'oportunitat de col·laborar i treballar amb tots els seus professionals i així poder anar creixent professionalment.

Aquest i molts altres projectes no haurien estat possibles sense la col·laboració de les persones afectades d'una malaltia mental. El seu altruïsmes i la seva predisposició a col·laborar són elements essencials per a l'estudi i desenvolupament del coneixement, del qual se'n beneficien globalment totes les persones que formem part de la comunitat sanitària. I com no, vull expressar també el meu agraïment als seus familiars i a les persones no afectades directament que han participat en el projecte dedicant-ne el seu temps i esforç per a una millora comuna.

Així doncs, mil gràcies a totes les persones esmentades, i també a totes aquelles persones que, tot i no estar presents en aquest escrit són dins del meu modest món i donen sentit a les coses que m'envolten.

“Preguntar-se pel sentit de la vida,

El que cal en aquests casos és capgirar totes les preguntes sobre el sentit de la vida: hem d'aprendre i hem d'ensenyar a les persones desesperades que el sentit de la vida de fet en cap cas no depèn d'allò que encara esperem de la vida, sinó més aviat, i de manera exclusiva, d'allò que la vida espera de nosaltres! “

L'home a la recerca del sentit. Viktor E. Frankl.

ÍNDICES Y ABREVIATURAS

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN _____ 19

ABSTRACT _____ 23

CAPÍTULO 1: ESQUIZOFRENIA

1.1. Historia _____ 29

1.2. Características demográficas y sociales de la esquizofrenia _____ 32

1.3. Los síntomas de la esquizofrenia _____ 33

1.4. Los déficits cognitivos en la esquizofrenia _____ 39

1.5. Diagnóstico, presentación y curso _____ 41

1.6. Etiología _____ 43

1.7. La neuroimagen estructural y funcional en la esquizofrenia _____ 50

1.8. Tratamiento _____ 55

CAPÍTULO 2: LOS SIGNOS NEUROLÓGICOS MENORES EN LA ESQUIZOFRENIA

2.1. Introducción _____ 63

2.2. Edad y tiempo de evolución del trastorno _____ 68

2.3. Sexo _____ 69

2.4. Nivel educacional y nivel de funcionamiento pre-mórbido _____ 70

2.5. La relación con las características clínicas: generalidades _____ 71

2.6. La relación con las características clínicas: diferentes tipos de síntomas _____ 71

2.7. La relación de los SNM con la función cognitiva _____ 74

2.8. La relación con los cambios cerebrales _____ 76

2.9. La relación con el tratamiento psicofarmacológico _____ 78

2.10. La especificidad de los SNM en la esquizofrenia _____ 79

CAPÍTULO 3: OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1. Objetivos _____	85
3.2. Hipótesis _____	87

CAPÍTULO 4: ESTUDIO 1. LA RELACIÓN ENTRE LOS SNM, LOS SÍNTOMAS CLÍNICOS Y LA FUNCIÓN COGNITIVA EN LA ESQUIZOFRENIA

4.1. Antecedentes _____	91
4.2. Metodología _____	93
4.2.1 Participantes _____	93
4.2.2. Valoración de los Signos Neurológicos Menores _____	94
4.2.3. Valoración clínica _____	96
4.2.4. Valoración de las funciones cognitivas _____	97
4.2.5. Análisis estadístico _____	100
4.3. Resultados _____	101
4.3.1. Datos sociodemográficos del grupo de pacientes y del grupo control____	101
4.3.2. Las puntuaciones de los SNM en el grupo de pacientes y en el grupo control _____	102
4.3.3. Correlaciones entre las puntuaciones de los SNM y las variables demográficas en el grupo de pacientes _____	104
4.3.4. Correlaciones entre los SNM y los síndromes de distorsión de la realidad, síndrome negativo y síndrome de desorganización _____	107
4.3.5. Correlaciones entre los SNM y las pruebas neuropsicológicas _____	108
4.4. Discusión de los resultados _____	110

CAPÍTULO 5: ESTUDIO 2. LOS CORRELATOS ESTRUCTURALES DE LOS SNM

5.1. Antecedentes _____	119
5.2. Metodología _____	123
5.2.1. Participantes _____	123
5.2.2. Valoración de los SNM en el grupo de pacientes _____	124
5.2.3. La imagen por resonancia magnética (MRI) _____	124
5.3. Resultados _____	126
5.3.1. Diferencias entre los pacientes con esquizofrenia y el grupo control ____	126
5.3.2. Correlaciones dentro del grupo de esquizofrenia _____	128
5.4. Discusión _____	128

CAPÍTULO 6: DISCUSIÓN GENERAL Y CONCLUSIONES

6.1. Resumen de los hallazgos de los dos estudios realizados _____	135
6.2. Similitudes y diferencias entre el presente estudio y los estudios previos _____	136
6.3. Posibles razones para la relación entre los SNM y el deterioro cognitivo en la esquizofrenia _____	138
6.4. Implicaciones del concepto de los SNM en la esquizofrenia _____	141
6.5. Limitaciones y futuras direcciones _____	145

BIBLIOGRAFÍA _____	149
--------------------	-----

ANEXO 1 _____	167
---------------	-----

ANEXO 2 _____	183
---------------	-----

ANEXO 3 _____	187
---------------	-----

ANEXO 4 _____	193
---------------	-----

ANEXO 5 _____	201
---------------	-----

ANEXO 6 _____	207
---------------	-----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Criterios para el diagnóstico de la esquizofrenia según DSM-5 _____	42
Tabla 2.1. Contenidos de los ítems agrupados inicialmente en índices en la escala NES ____	65
Tabla 2.2. Contenidos de las diferentes escalas de evaluación de los signos neurológicos menores _____	66
Tabla 2.3. Resumen de los estudios más importantes en que se relacionan los SNM con los síntomas clínicos en la esquizofrenia en función de la clasificación de los síndromes de Liddle _____	73
Tabla 2.4. Correlaciones entre los SNM y las áreas específicas de función cognitiva del meta-análisis de Chan y cols (2010) _____	75
Tabla 4.1. Resumen de las puntuaciones y subescalas de las NES con los ítems correspon- dientes _____	96
Tabla 4.2. Subtests de la Escala BADS _____	99
Tabla 4.3. Subtests de la Escala RBMT _____	100
Tabla 4.4. Datos demográficos del grupo de pacientes y del grupo control _____	102
Tabla 4.5. Puntuaciones medianas (rango intercuartil) de las tres subescalas en la muestra de pacientes y de controles sanos _____	103
Tabla 4.6. Correlaciones (puntuación r (p -valor)) de puntuaciones de las subescalas de los SNM y los síntomas clínicos sin covariables _____	107
Tabla 4.7. Correlaciones de puntuaciones de índices de SNM con las pruebas neuropsi- cológicas (CI, RBMT y BADS) con covariables Edad y TAP _____	109
Tabla 5.1. Datos demográficos del grupo de pacientes y del grupo control _____	123

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Riesgo de desarrollar esquizofrenia en familiares de pacientes con esquizofrenia (Gottesman, 1991) _____	45
Figura 1.2. Resultados de los estudios basados en vóxeles (Shepherd y cols., 2012) _____	53
Figura 2.1. Relación de la edad y los SNM en la muestra de sujetos con esquizofrenia y en la muestra de sujetos controles (Chan y cols., 2015) _____	69
Figura 4.1. Relación entre la edad y la puntuación total de los SNM en la muestra de sujetos con esquizofrenia _____	105
Figura 5.1. Rojo: Reducción del volumen de la sustancia gris en los pacientes esquizofrénicos en comparación a los sujetos sanos. Azul: aumento del volumen de la sustancia gris en pacientes respecto a controles _____	127

ABREVIATURAS

BADS:	Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome
BPRS:	Brief Psychiatric Rating Scale
CI:	Coeficiente intelectual
CNI:	Cambridge Neurological Investigation
CM:	Coordinación motora
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DLPFC:	Córtex dorsolateral pre-frontal
fMRI:	Imagen por resonancia magnética funcional
ICV:	Índice de volumen intracraneal
IS:	Integración sensorial
MMSE:	Mini-examen del estado mental
NART:	National Adult Reading Test
NES:	Escala de Evaluación Neurológica
PET:	Tomografía por emisión de positrones
RBMT:	Rivermead Behavioural Memory Test
RMI:	Imagen por resonancia magnética
SAMC:	Secuenciación de actos motores complejos
SNM:	Signo neurológico menor
SPECT:	Tomografía computerizada por emisión de fotones individuales
TAP:	Test de Acentuación de Palabras
TDAH:	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
TC:	TAC craneal
TCC:	Terapia cognitivo-conductual
TOC:	Trastorno obsesivo- compulsivo
VBM:	Morfometría basada en vóxeles o Voxel-Based Morphometry
WAIS-III:	Weschler Adult Intelligence Test-III
WCST:	Wisconsin Card Sorting Test
WRAT:	Wide Range Achievement Test

RESUMEN / ABSTRACT

RESUMEN

Los Signos Neurológicos Menores (SNM), entendidos como alteraciones neurológicas que no tienen una localización específica a nivel cerebral, presentan una mayor prevalencia en los pacientes con esquizofrenia que en la población sana. También se ha descrito una mayor frecuencia de los mismos en los familiares de los pacientes con esquizofrenia (aunque en menor medida que en los pacientes) por lo que se evidencia un interés por la relación entre la vulnerabilidad y la predisposición a padecer la enfermedad. Sin embargo, algunos aspectos de la asociación de los SNM con el cuadro clínico de la esquizofrenia permanecen sin esclarecer. Otros temas de interés en la literatura se dirigen hacia la relación entre los SNM y los déficits neuropsicológicos observados en la esquizofrenia y su asociación con los cambios estructurales que caracterizan el trastorno.

El objetivo general de esta tesis fue el de estudiar la relación entre los SNM y diversos aspectos de la esquizofrenia en una muestra relativamente amplia de pacientes. El primer estudio examinó los correlatos con: a) los síntomas de la enfermedad organizados en los síntomas positivos (delirios y alucinaciones), el síndrome de desorganización (principalmente trastorno formal del pensamiento) y los síntomas negativos, y b) con el deterioro cognitivo, específicamente con dos aspectos concretos del déficit neuropsicológico observados en la esquizofrenia como son la función ejecutiva y la memoria. El segundo estudio evaluó la relación de los SNM con las estructuras cerebrales, específicamente con los cambios en la sustancia gris. Para ello, los SNM fueron valorados en ambos estudios a través de una escala detallada y estructurada, la Escala de Evaluación Neurológica (NES) de Buchanan y Heinrichs, que ofrece una puntuación total y tres subescalas: integración sensorial, coordinación motora, secuenciación de actos motores complejos.

En el primer estudio se examinó la prevalencia de los SNM en una muestra de 78 sujetos con esquizofrenia crónica. También se exploró un grupo de 36 sujetos controles sanos para su comparación. Los síntomas clínicos fueron evaluados utilizando la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS) a través de la cual se calcularon las puntuaciones para los síntomas positivos, de desorganización y los síntomas negativos. La función ejecutiva y la memoria fueron evaluadas utilizando dos baterías de pruebas, la Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADs) y el Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT). El Coeficiente Intelectual (CI) actual se utilizó como una medida de función intelectual general. Tal y como se esperaba, se encontró que los pacientes esquizofrénicos presentaron una mayor frecuencia de SNM que los sujetos controles. En cuanto a los síntomas clínicos de la enfermedad no se encontró relación entre los SNM y la clínica positiva ni tampoco con la clínica negativa; tan solo hubo evidencia equívoca en la correlación con el síndrome de desorganización. Las puntuaciones de los SNM correlacionaron de forma inversa y fuertemente con todas las puntuaciones de las pruebas cognitivas administradas. Las correlaciones con las puntuaciones de la memoria y de la función ejecutiva se mantuvieron significativas tras controlar la correlación con el deterioro general intelectual.

El segundo estudio se llevó a cabo con una muestra de 83 pacientes y un grupo de 60 sujetos controles sanos. Para medir el volumen de la sustancia gris se usó la resonancia magnética y se analizaron las imágenes mediante el análisis de morfometría basada en vóxeles de todo el cerebro. Los pacientes con esquizofrenia mostraron un patrón de reducción de volumen extendido por la corteza que también comprendía diversas estructuras subcorticales. Además, se observó un incremento de volumen de la sustancia gris en el tronco cerebral y mesencéfalo y una pequeña región del cerebelo izquierdo. No se

podieron encontrar clústeres de correlación significativa con la puntuación total de los SNM ni con las subescalas en el grupo de pacientes con esquizofrenia.

La discusión de los hallazgos de esta tesis se realizará haciendo particular referencia al fallo en la replicación de los hallazgos previos acerca de las asociaciones entre los SNM y los síntomas negativos, así como al hecho de que el segundo estudio no halló una asociación con los cambios cerebrales estructurales, evidencia encontrada en muchos de los estudios revisados. También se discute acerca de las potenciales implicaciones de los resultados de los estudios realizados respecto a dos teorías de los SNM en la esquizofrenia: la hipótesis de la disimetría cognitiva de Andreasen y la idea de que representen un marcador de rasgo o endofenotipo para la enfermedad.

ABSTRACT

Neurological soft signs (NSS), defined as minor neurological abnormalities that do not have localizing value, are established as being present at a higher frequency in patients with schizophrenia than in the healthy population. They are also present at a higher than normal frequency in the relatives of patients with schizophrenia, although at a lower rate than in the patients themselves, leading to considerable interest in their potential role as a marker of vulnerability or predisposition to the disorder. Nevertheless, some aspects of the association of NSS with the clinical features of schizophrenia remain unclear. Other relevant issues concern the relationship between NSS and the cognitive impairment and brain structural changes that also characterize the disorder.

The general aim of this thesis was to examine the relationship between NSS and selected aspects of schizophrenia in a relatively large sample of patients. The first study examined a) their association with the symptoms of the disorder, as classified into positive symptoms (delusions and hallucinations), the disorganization syndrome (mainly formal thought disorder) and negative symptoms; and b) with the cognitive impairment seen in the disorder, specifically two major specific deficits, executive function and memory. The second study evaluated the relationship of NSS with brain structural abnormality, specifically changes in grey matter. NSS were assessed in both studies using a detailed scale, the Neurological Evaluation Scale (NES) of Buchanan and co-workers, which provides a total score and three subscale scores: sensory integration, motor coordination, and sequencing of complex motor acts.

In the first study, the frequency of NSS was rated in a sample of 78 subjects with chronic schizophrenia. A comparison sample of 36 healthy control subjects was also employed. Clinical symptoms were rated using the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS). The Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) and the Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT) were used to measure executive function and memory, respectively; current WAIS IQ was used as a measure of general intellectual function. As expected, the schizophrenic patients showed a higher frequency of NSS than the control subjects. With respect to symptoms, no relationship was found between NSS total or subscale scores and positive or negative symptoms; there was only equivocal evidence for a correlation with the disorganization syndrome. NSS scores correlated inversely and strongly with scores on all the cognitive measures. The correlations with memory and executive function scores remained significant after controlling for the correlation with general intellectual impairment.

The second study was carried out on a sample of 83 patients with schizophrenia and a group of 60 healthy controls. Grey matter volume was measured using MRI, and the images were analyzed using whole-brain voxel-based morphometry. The patients with schizophrenia showed a pattern of widespread volume reduction in the cortex, and also in several subcortical structures. They also showed significantly increased grey matter volume in the brainstem and midbrain and in a small region of the left cerebellum. No clusters of significant correlation between NSS total or subscale scores were observed in the patients.

The findings are discussed with particular reference to the failure to replicate previous findings of associations between NSS and negative symptoms, as well as the second study's

failure to find an association with structural cerebral changes in schizophrenia, something that has been reported in almost all previous MRI studies. The potential implications of the findings for two current theories of NSS in schizophrenia are also discussed: Andreasen's hypothesis of cognitive dysmetria and the proposal that they represent a trait marker or endophenotype for the disorder.

CAPÍTULO 1: ESQUIZOFRENIA

1.1. Historia

El concepto de alteración mental grave (socialmente asociado al concepto de locura) se ha ido transformando a lo largo de los siglos hasta llegar al reconocimiento de enfermedad psiquiátrica. Las influencias filosóficas, culturales y sociales presentes también en el desarrollo del conocimiento científico han facilitado la observación y el estudio de los casos de esquizofrenia. Las descripciones de los síntomas han ido elaborando sistemas comprensivos de la patología dando lugar a momentos importantes como por ejemplo la aparición de las escuelas que constituyeron las clasificaciones de las enfermedades mentales. Así, a nivel diagnóstico la esquizofrenia ha resultado una entidad en proceso evolutivo y de cambio conceptual.

A nivel histórico existe un consenso (por ejemplo Berrios, G. 1996) acerca de que la primera descripción de un caso típico de esquizofrenia (un paciente que mostraba delirios floridos y alucinaciones) fue realizada en 1818 por un boticario inglés llamado John Haslam (Carpenter PK, 1989). Más tarde, el término “demencia precoz” fue propuesto por Morel (1860) pero tal y como Berrios, Luque y Villagrán (2003) dejaron claro, este término no se correspondería con lo que posteriormente se denominó como esquizofrenia, sino que fue utilizado para describir a pacientes que inicialmente presentaban estupor y en los que posteriormente se observaba un estado de marcado deterioro.

Fue el psiquiatra alemán Emil Kraepelin (Kraepelin, 1896; Kraepelin, 1907; Kraepelin, 1913) quien concretó y delimitó el trastorno en la forma en que se continúa reconociendo como demencia precoz. Lo hizo proponiendo que tres trastornos independientes ya reconocidos como eran la catatonía de Kahlbaum, la hebefrenia de Hecker y la demencia paranoide descrita por el propio Kraepelin, en realidad representaban una única entidad clínica caracterizada por el desarrollo de un amplio rango de diferentes síntomas psicóticos que

llevaban a un estado de deterioro y que frecuentemente requería cuidado institucional para toda la vida. Según Kraepelin, la enfermedad se iniciaba típicamente en la juventud e implicaba un proceso degenerativo con una pérdida de funciones mentales, aunque para él el daño a nivel intelectual era un factor menos importante que el deterioro que se producía a nivel emocional y a nivel volitivo.

El término esquizofrenia (mente escindida) fue introducido por Bleuler, (1911). Con este nuevo nombre, él enfatizó en los problemas supuestos de integración entre los procesos de pensamiento y los procesos perceptivos que subyacían en todos los síntomas de la enfermedad. Dio importancia a la idea acerca de que el trastorno podía aparecer en otras etapas de la vida y no solo en la primera edad adulta. Además, a los tres subtipos de la enfermedad que Kraepelin (1896) había descrito (paranoide, hebefrénica y catatónica), Bleuler (1911) añadió un cuarto subtipo, la esquizofrenia simple (caracterizada solo por el deterioro, sin los síntomas floridos característicos de la esquizofrenia).

Kraepelin (1913), consideró que un porcentaje pequeño de los pacientes con esquizofrenia se podían recuperar de la enfermedad, o al menos experimentar largos periodos de remisión. Bleuler (1911) por otro lado, argumentaba que el resultado del trastorno era siempre un estado de deterioro clínico y, aunque el rango de éste podía variar ampliamente, los enfermos nunca llegaban a tener una recuperación total.

El psiquiatra alemán Kurt Schneider (1958), contribuyó al concepto del trastorno destacando la existencia de un grupo patognomónico de síntomas, los denominados síntomas de primer rango. Estos incluían: el pensamiento sonoro, voces que discuten, experiencias de pasividad somática, influencia, imposición y robo del pensamiento, transmisión del pensamiento, percepciones delirantes, cualquier experiencia que implique voluntad, afectos e impulsos

dirigidos. A pesar de no encontrarse presentes en todos los casos, cuando se hallaban, él consideraba que se confirmaba el diagnóstico de esquizofrenia. De forma complementaria describió los síntomas de segundo rango, en los que se incluían otros trastornos de la percepción, ideas delirantes súbitas, perplejidad, cambios en el estado de ánimo (depresivos y eufóricos) o empobrecimiento emocional.

En Europa el diagnóstico de esquizofrenia siguió los principios establecidos por Kraepelin, Bleuler y Schneider durante mucho tiempo. Mientras tanto, en Estados Unidos durante la segunda mitad del S.XX la categoría diagnóstica se fue ampliando progresivamente, empezándose a flexibilizar los requisitos diagnósticos y realizándose una deriva explicativa y descriptiva hacia teorías de origen psicoanalítico. Otro importante desarrollo durante esta época fue la aparición de propuestas de autores como Szasz (1960) en EEUU o Laing (1965) en Inglaterra quienes criticaron el concepto entero de esquizofrenia y argumentaron que no representaba una enfermedad en el sentido médico del término.

Sin embargo, en los años 70 la aproximación norte-americana de la esquizofrenia empezó a caer progresivamente. Una razón fue el reconocimiento de que ésta fue diagnosticada con mayor frecuencia en Estados Unidos que en el resto del mundo, algo que parecía ser debido a un uso mucho más amplio de la definición del trastorno (Cooper, J.E., y cols. 1972). Otro factor fue la introducción en 1952 de la clorpromacina y posteriormente de otras drogas antipsicóticas que en aquel momento mostraron una efectividad importante en la reducción de los síntomas psicóticos en muchos pacientes, aunque no en todos.

El International Pilot Study of Schizophrenia (IPSS) llevado a cabo por la World Health Organization (1973) representó la primera constatación llevada a cabo hacia el re-establecimiento de la esquizofrenia como un trastorno que permitiera la realización del

diagnóstico ante la presencia de síntomas y signos, como en el resto de las especialidades médicas. Posteriormente, con la introducción del DSM-III (American Psychiatric Association, 1980) en Estados Unidos el método diagnóstico basado en síntomas volvió a ser la norma.

1.2. Características demográficas y sociales de la esquizofrenia

Un número importante de estudios llevados a cabo a lo largo de los años encontraron diferencias en los índices de prevalencia de la enfermedad. Sea como sea, una revisión de estudios realizada por Jablensky y cols. (2010) concluyó que la esquizofrenia tiene una prevalencia que oscila entre el 0.3% y el 2%, con una media de entre el 0.7% y el 1%. Jablensky (2010) también señaló que las diferencias entre los índices de prevalencia se reducen cuando se aplican criterios diagnósticos modernos.

La esquizofrenia es un trastorno predominantemente de inicio en la primera edad adulta. El pico de edad de establecimiento de la enfermedad se produce alrededor de los 25 años en hombres y de los 35 en las mujeres. No obstante, el rango de edad es amplio abarcando desde la infancia hasta la edad madura o la edad avanzada. Tradicionalmente se ha considerado que afecta por igual a los hombres que a las mujeres. Sin embargo, un meta-análisis que incluyó estudios llevados a cabo a partir de 1980 (cuando se introdujeron los criterios diagnósticos) halló evidencia de una frecuencia ligeramente más alta de casos del trastorno en hombres que en mujeres (Aleman, Kahn y Selten, 2003).

Un estudio inicial importante de Faris y Dunham (1939) halló que la esquizofrenia y otros trastornos mentales mayores eran más comunes en personas con un estatus socio-cultural

bajo. Este hallazgo fue confirmado en estudios posteriores, pero la naturaleza subyacente de este fenómeno sigue sin esclarecerse. Goldberg y Morrison (1963) explicaron que podría reflejar una deriva o un declive social partiendo de un estatus previo normal o más alto antes del inicio de la enfermedad. Sin embargo, Croudace, Kayne, Jones, y Harrison (2000) destacaron que existían diversas dificultades para hacer frente a esta propuesta.

Otro hallazgo epidemiológico es la existencia de una mayor incidencia de la enfermedad en ciudades que en áreas rurales. El estudio original de Faris y Dunham (1939) fue corroborado en diversos estudios posteriores (Gruebner y cols., 2017) pudiendo reflejar un aumento de las tasas de deprivación y aislamiento social observadas en las ciudades, aunque existe poca evidencia al respecto.

1.3. Los síntomas de la esquizofrenia

Las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia están caracterizadas por su complejidad. Siguiendo un formato ampliamente utilizado (Schultz y Andreasen, 1999; McKenna, 2007; Tandon, Nasrallah, y Keshavan, 2009), las principales clases de síntomas incluyen alteraciones de la senso-percepción, delirios, trastorno formal del pensamiento, síntomas negativos y síntomas catatónicos. La falta de conciencia de trastorno es otro fenómeno clínico importante en la esquizofrenia, aunque generalmente dicho fenómeno se considera por separado de los otros síntomas del trastorno. Por otra parte, cada vez está más reconocido que los pacientes con esquizofrenia frecuentemente muestran deterioro cognitivo, concepto que será discutido en detalle más adelante.

Las alteraciones de la senso-percepción son alteraciones de la conciencia de la realidad, del mundo alrededor de la persona que las sufre. Se pueden dar en forma de alucinaciones en los diferentes niveles sensoriales:

- Alucinaciones auditivas. Seguramente son las más frecuentes en los pacientes esquizofrénicos. Las alucinaciones auditivas generalmente son descritas como voces que pueden insultar, menospreciar, amenazar, ordenar determinados actos y en algunos casos elogiar a la persona o ser emocionalmente neutras. Las voces pueden ser experimentadas desde fuera, pero algunos pacientes las describen como localizadas dentro de la cabeza. De forma menos frecuente, las alucinaciones no verbales pueden ser percibidas como pequeños golpes, música o un discurso ininteligible.
- Alucinaciones visuales. Aunque no son extrañas son menos frecuentes en la esquizofrenia. Los pacientes pueden ver flashes o luces, figuras humanas o a veces escenas panorámicas.
- Las alucinaciones en la esquizofrenia pueden ser experimentadas en cualquier modalidad sensorial, incluyendo las alucinaciones olfativas (como por ejemplo con olores desagradables con contenidos escatológicos o de putrefacción), las alucinaciones gustativas (con alteración de los sabores), las alucinaciones táctiles y las alucinaciones corporales. Estas últimas también se conocen como alucinaciones cenestésicas.

Los delirios se definen como falsas creencias fijas e incorregibles y que no son compartidas por los otros miembros de la cultura o subcultura del paciente. En relación a la temática pueden ser:

- delirios de perjuicio: la ideación delirante gira alrededor de la sensación de ser perjudicado a diferentes niveles (mental, físico, económico, etc.). El individuo puede sentir que una o diversas personas le quieren hacer daño o perjudicar (en algunas ocasiones puede implicar la existencia de una conspiración que involucra a muchas personas o a organizaciones diferentes)
- delirios de referencia: la característica esencial de esta clase de delirios es realizar una atribución errónea con significación personal de acontecimientos neutros. El paciente siente que la gente le mira, habla de él o cree que existen mensajes secretos dirigidos hacia él en los gestos de las personas, en la forma en que los objetos están organizados o en la prensa escrita o en la televisión.
- delirios de grandiosidad. Estos incluyen delirios mesiánico-religiosos (por ejemplo, misiones divinas, capacidades que le atribuya un santo, etc.), y también ideas delirantes de habilidades, es decir aquellos delirios que tienen que ver con un aumento de capacidades que se pueden depositar en funciones, competencias, etc. También entran en esta categoría, las creencias de grandiosidad en las que el paciente cree ser una persona famosa (un cantante, actor o actriz, miembro de la familia real, etc.).
- delirios hipocondríacos. En estos el paciente cree padecer una enfermedad, pensar que puede morir, pensar que determinadas partes u órganos de su cuerpo están dañados y se pueden transformar de forma incluso grotesca.
- ideas delirantes especiales: entre muchos otros ejemplos, se incluyen un rango de creencias con contenido sexual, por ejemplo, que una persona está cambiando de sexo o de orientación sexual, o que un amante imaginario le pueda estar visitando por las noches. Otro ejemplo es el Síndrome de Capgras, en el que el paciente cree que un miembro de su familia u otras

personas del entorno han sido reemplazadas por dobles usurpando así su identidad.

En la esquizofrenia los delirios pueden estar restringidos a un tema aunque es más frecuente encontrar delirios polimórficos, que pueden incluir a la vez las temáticas comentadas anteriormente. De forma muy frecuente los delirios de persecución están a menudo en asociación con los delirios de referencia.

El trastorno formal del pensamiento: estos síntomas consisten en una serie de cambios en la forma del pensamiento, que conducen a la disgregación del pensamiento, entendida esta como la incapacidad para mantener en el discurso una idea directriz de las conexiones significativas lógicas. Existen diversas anormalidades reconocidas que contribuyen al fenómeno, como el descarrilamiento (progresivamente ir alejándose del tema de discusión) y la tangencialidad (dar respuestas irrelevantes o respuestas alejadas al contenido de la pregunta realizada). También se incluyen los neologismos, palabras inventadas no siendo comprensibles para las otras personas, o las palabras cambiadas en las que a pesar de entender su significado el uso es incorrecto. A veces el discurso del paciente no muestra signos evidentes de descarrilamiento, pero las respuestas que se producen pueden ser cortas y con falta de información dando lugar a la denominada pobreza de contenido de lenguaje. En los casos severos el discurso puede llegar a ser incomprensible, a lo que nos referimos como incoherencia.

Los síntomas negativos. Las principales manifestaciones de este grupo de síntomas se producen en tres áreas: la falta de voluntad, la pobreza del lenguaje y el aplanamiento afectivo. Los pacientes con déficit volitivo muestran menos motivación para llevar a cabo las actividades de la vida diaria, y a veces pasan una gran cantidad del tiempo estirados en cama, sentados

frente al televisor sin apenas mirarlo, o son incapaces de desarrollar un trabajo de forma constante. Además, en los casos más severos los hábitos de auto-cuidados se abandonan.

La pobreza del discurso se refiere a un decremento de las verbalizaciones espontáneas; típicamente el paciente responderá de forma breve y sin elaboración a las cuestiones que se le planteen. También el pensamiento de la persona con esquizofrenia puede estar enlentecido o inhibido, apreciando un aumento en la latencia de la respuesta, con lentitud para establecer asociaciones entre ideas y con expresión poco elaborada de los mismos pensamientos.

En los pacientes con aplanamiento afectivo se constata una disminución de la respuesta emocional, tal y como se observa en las interacciones con las otras personas, mostrando pocas o casi ninguna respuesta afectiva cuando hablan de cosas que les importan y ante las que normalmente se esperaría observar una reacción emocional, como por ejemplo ante las ideas de persecución o las alucinaciones auditivas. En las formas más severas el paciente presenta pocas o casi ninguna reacción emocional y no mantiene contacto con las personas de su entorno.

Los síntomas catatónicos. Esta clase de síntomas consisten esencialmente en las alteraciones de la psicomotricidad. En la forma más severa, los síntomas catatónicos se pueden presentar como estupor catatónico o excitación. El estupor catatónico es una forma grave de inhibición psicomotriz, clásicamente acompañado de otros síntomas como la flexibilidad cérea que puede llevar a la rigidez y al inmovilismo. En el estado de excitación catatónica el paciente está hiperactivo y podría repentinamente ponerse violento. Existen otros síntomas catatónicos como las diversas clases de movimientos y conductas repetitivas como las

estereotipias, los manierismos, las ecopraxias o la alteración de la marcha. Los trastornos catatónicos pueden afectar también al discurso e incluirían la ecolalia (repetición de lo que la otra persona dice), la palilalia (repetición de palabras o frases que la propia persona emite, de forma cada vez más rápida) y el mutismo. Otros fenómenos del discurso catatónico pueden incluir la aprosodia, en la que los pacientes hablan de forma extraña o extravagante, con entonaciones robotizadas, monocordes o cantarinas y la verbigeración, cuando el paciente habla de forma continuada con un balbuceo no distinguible en el que se pueden discernir algunas palabras y frases estereotipadas.

Siguiendo a los influyentes trabajos realizados por Crow (1980) y Andreasen (1982), los síntomas de la esquizofrenia fueron divididos en dos grupos: positivos y negativos. Los síntomas positivos se caracterizan por la presencia de anormalidad e incluyen delirios, alucinaciones y trastorno formal del pensamiento y los síntomas negativos se caracterizan por la ausencia o disminución de funcionamiento normal, como la falta de voluntad y el aplanamiento afectivo.

La validez de esta clasificación fue originalmente apoyada por estudios que mostraron que los síntomas positivos tendían a asociarse a otros síntomas positivos y del mismo modo, los síntomas negativos a otros síntomas negativos (Andreasen, 1982; Andreasen, 1979; Andreasen, 1979); sin embargo, los dos tipos de síntomas ocurrían independientemente los unos de los otros. Posteriormente un estudio de factor analítico realizado por Liddle (1987) demostró que en lugar de dos subtipos de esquizofrenia se contemplaban tres: síntomas positivos (distorsión de la realidad, que consistía en la presencia de delirios y alucinaciones), síntomas negativos (tal y como se entiende convencionalmente) y la desorganización, que

consistía en la presencia del trastorno formal del pensamiento y también del afecto incongruente (un síntoma menos frecuente que típicamente se expresa cuando el paciente sonríe o se ríe cuando habla de eventos y experiencias angustiantes). Diversos estudios posteriores han apoyado esta clasificación (Thompson y Meltzer, 1993; Andreasen, Arndt, Alliger, Miller, y Flaum, 1995) y la validez tripartita de la división de los síntomas de la esquizofrenia es en la actualidad universalmente aceptada.

La falta de conciencia o insight. Aunque no se caracteriza normalmente como un síntoma del trastorno de la misma manera que los delirios, las alucinaciones o los síntomas negativos, la falta de insight es una de las características clínicas más prevalentes y distintivas de la esquizofrenia (Amador y cols., 1993), estimándose estar presente en el 84% de los pacientes con un episodio agudo (World Health Organization, 1973). El concepto de insight clínico ha ido evolucionando a lo largo de los años, desde una concepción categorial y unidimensional hacia una idea en términos de al menos tres dimensiones (David y cols., 2012) y contemplando diversos parámetros como la falta de conciencia del individuo de estar enfermo, el fracaso para cumplir el tratamiento y los errores en la atribución de los síntomas hacia la enfermedad (por ejemplo, las alucinaciones auditivas explicadas como dispositivos físicos dentro de la cabeza).

1.4. Los déficits cognitivos en la esquizofrenia

Para Kraepelin (1913) y E. Bleuler (1911), la esquizofrenia era un trastorno que no afectaba significativamente a la función intelectual. A pesar de la utilización del término de demencia, el primer autor dejó claro que éste afectaba principalmente a las esferas emocional y volitiva, y en menor medida a las áreas de función cognitiva, especialmente la memoria. E. Bleuler

(1911) consideraba que las funciones intelectuales se mantenían fundamentalmente intactas en el trastorno, a pesar de que la presencia de síntomas como el trastorno formal del pensamiento y la falta de voluntad pudieran interferir en la capacidad del paciente para responder a cuestiones sobre la función cognitiva.

Por un largo periodo de más de 50 años se mantuvo esta visión ortodoxa. Sin embargo, en los años 70 se produjo un aumento en los estudios constatando que los pacientes con esquizofrenia tenían una media del CI por debajo de la media de la población general, que era de 100 (Payne, 1973). En los pacientes diagnosticados de esquizofrenia paranoide la diferencia fue menor (media de CI de 95), pero en aquellos con una forma más severa y crónica de la enfermedad los valores disminuían (media de CI de 83 y de 81 en esquizofrenia catatónica y en esquizofrenia hebefrénica respectivamente). Posteriormente, tres revisiones de pruebas neuropsicológicas en pacientes esquizofrénicos (Goldstein, 1978; Heaton, Baade, y Johnson, 1978; Malec, 1978) concluyeron de manera simultánea que los grupos de pacientes agudos, mixtos y crónicos hospitalizados eran cada vez más difíciles de diferenciar de los pacientes con daño cerebral.

Más adelante, un meta-análisis realizado por Heinrichs y Zakzanis (1998) en el que se revisaron 204 estudios sobre el funcionamiento neuropsicológico en la esquizofrenia halló que los pacientes mostraban un déficit importante en todas las áreas de la función cognitiva evaluada, en comparación con los sujetos controles sanos. El tamaño de efecto fue grande para la memoria verbal y para la función atencional y ejecutiva, y de moderado a grande en el resto de áreas cognitivas evaluadas. Los autores también destacaron el amplio grado de solapamiento entre los sujetos con esquizofrenia y los controles (entre el 30% y el 70%, dependiendo del área cognitiva), indicando que había una amplia variabilidad en el grado de

deterioro entre los pacientes. Como resultado de estos y de otros estudios que se realizaron más adelante, (por ejemplo Palmer, Dawes, y Heaton, 2009; Reichenberg y Harvey, 2008; Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti, y Clare, 2005) hoy en día la realidad del deterioro cognitivo en la esquizofrenia está ampliamente aceptada.

Existe evidencia de que el deterioro cognitivo en la esquizofrenia está presente de forma pre-mórbida, es decir antes de la aparición de la enfermedad. En esta área han sido importantes los estudios de cohortes de nacimiento. En este tipo de investigaciones se siguen a grupos de niños representativos, desde el nacimiento hasta la edad adulta (p. e. aquellos nacidos en una semana particular del año, o una muestra aleatoria de todos los nacimientos de un año). Posteriormente, se rastrean a aquellos que han desarrollado esquizofrenia (básicamente diagnosticados en base a la descripción de casos) y se comparan con los demás sujetos. Un meta-análisis con 12 estudios de este tipo (Khandaker, Barnett, White y Jones, 2011) encontró que los futuros pacientes con esquizofrenia mostraban un CI pre-mórbido por debajo de la media, de alrededor de media desviación estándar.

1.5. Diagnóstico, presentación y curso

El diagnóstico de la esquizofrenia es un diagnóstico clínico. Este depende de la presencia de síntomas psicóticos característicos en ausencia de la presencia de una alteración importante depresiva o de elevación del estado de ánimo. A partir de 1980, el diagnóstico se basó en los criterios del sistema americano DSM, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM-III, DSM-IV y actualmente el DSM-5) (American Psychiatric Association, 2000; Association A. P., 2013) y del sistema europeo CIE, *Clasificación Mental de las Enfermedades* (Organización

Mundial de la Salud, 1992). Los criterios DSM-5 para la esquizofrenia se muestran en la Tabla 1.1. (los criterios CIE-10 son muy similares).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-5	
A.	Dos o más de los siguientes síntomas, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de tiempo durante un periodo de un mes (o menos si se trató con éxito). Al menos uno de ellos ha de ser (1), (2) o (3): <ol style="list-style-type: none">1. Delirios2. Alucinaciones3. Discurso desorganizado (p.ej. disgregación o incoherencia frecuente)4. Comportamiento desorganizado o catatónico5. Síntomas negativos (es decir, expresión emotiva disminuida o abulia)
B.	Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio del trastorno, el nivel de funcionamiento en uno o más ámbitos principales, como el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado personal, está muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio (o cuando comienza en la infancia o adolescencia, fracasa la consecución del nivel esperado de funcionamiento interpersonal, académico o laboral)
C.	Los signos continuos del trastorno persisten durante un mínimo de seis meses. Este periodo de seis meses ha de incluir al menos un mes de síntomas (o menos si se trató con éxito) que cumplan el Criterio A (es decir, síntomas de fase activa) y puede incluir periodos de síntomas prodrómicos o residuales. Durante estos periodos prodrómicos o residuales los signos del trastorno se pueden manifestar únicamente por síntomas negativos o por dos o más síntomas enumerados en el Criterio A presentes de forma atenuada (p.ej. creencias extrañas, experiencias perceptivas inhabituales)
D.	Se han descartado el trastorno esquizoafectivo y el trastorno depresivo o bipolar con características psicóticas porque <ol style="list-style-type: none">1) no se han producido episodios maníacos o depresivos mayores de forma concurrente con los síntomas de fase activa, o2) si se han producido episodios del estado de ánimo durante los síntomas de fase activa, han estado presentes solo durante una mínima parte de la duración total de los periodos activo y residual de la enfermedad.
E.	El trastorno no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia (p.ej. una droga o medicamento) o a otra afección médica.
F.	Si existen antecedentes de un trastorno del espectro autista o de un retraso de la comunicación de inicio en la infancia, el diagnóstico adicional de esquizofrenia solo se hace si los delirios o las alucinaciones notables, además de los otros síntomas requeridos para la esquizofrenia, también están presentes durante un mínimo de un mes (o menos si se trató con éxito).

Tabla 1.1.: Criterios para el diagnóstico de la esquizofrenia según DSM-5

La presentación o inicio del trastorno puede ser tanto insidiosa como de forma abrupta. La forma lenta e insidiosa correspondería a la fase prodrómica, iniciándose una fase de cambios más o menos sutiles en la persona, como cambios en la personalidad, falta de interés o el desarrollo de nuevos, y a menudo, intereses minoritarios, etc. Esta fase puede durar desde semanas a años.

Respecto al curso y desenlace de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, aunque no en todos, hay una progresión hacia un estado de deterioro (la demencia de Kraepelin, demencia precoz), que sin embargo podría variar de leve a severa. Este estado de deterioro podría estar caracterizado por solo síntomas negativos, pero algunos pacientes también mostrarían síntomas positivos de manera episódica o continua. Conforme a un estudio de seguimiento llevado a cabo por M. Bleuler (1978), el hijo de Eugen Bleuler, aproximadamente el 40% de los casos seguían un curso simple o continuo sin claras recaídas ni remisiones en el que se produciría un estado de deterioro leve, moderado o severo sin ninguna remisión. Otros pacientes (aproximadamente el 50% de los casos) tendrían cursos episódicos con fases de remisión total o parcial; algunos de estos pacientes también podrían desarrollar un deterioro en distintos grados (leves, moderados o graves) entre los episodios, y según el estudio, el 22% no desarrollarían un deterioro importante después de diversos años de enfermedad.

1.6. Etiología

La causa de la enfermedad esquizofrénica permanece desconocida. No obstante, en casi cien años se han descubierto algunos factores que juegan un papel etiológico. Estos, a su vez, han influido en la teorización de la enfermedad, específicamente llevando a la visión actual principal que es, al menos en parte, el trastorno biológico cerebral. En esto se incluyen entre

otros, el factor genético, neuroquímico y de neurodesarrollo. También han sido importantes los estudios de imagen funcional y estructural.

Genética

La predisposición genética es uno de los factores de riesgo mejor establecidos para la esquizofrenia. Kraepelin inició estudios que confirmarían la observación clínica acerca de que la enfermedad estaría presente en las familias (Hippius y Müller, 2008). Los estudios, diseñados para desenredar las influencias genéticas de los efectos del ambiente familiar compartido comenzaron con un estudio de Luxenburger (1931), que comparó la concordancia de la esquizofrenia en gemelos monocigotos y dicigotos (quienes compartían el mismo ambiente pero diferían en la proximidad genética). Bastantes años después Gottesman, (1991) revisó 10 estudios de esquizofrenia del mismo tipo. Estos estudios hallaron una concordancia substancialmente más elevada en los gemelos monocigotos que en los gemelos dicigotos, con valores de aproximadamente del 50% en los primeros y del 10% en los últimos.

También Gottesman, (1991) combinó los resultados de alrededor de 40 estudios que examinaron el riesgo de padecer esquizofrenia a través de familiares de pacientes con la enfermedad y con diferentes grados de parentesco o relación genética. Reveló que dicho riesgo aumentaba en función de la proximidad de la propia relación genética. Esto era aproximadamente del 50% de posibilidades de desarrollar la enfermedad para los gemelos monocigotos si uno de ellos la tenía. En cambio, el porcentaje del riesgo iba disminuyendo progresivamente en hermanos gemelos dicigotos (hasta el 10%), en los padres (9%) o en otros hermanos (6%). Cuando los primos o los tíos/tías tenían la enfermedad la

probabilidad bajaba hasta el 2-3%. El resumen de los hallazgos del estudio de Gottesman se reproduce en la siguiente figura:

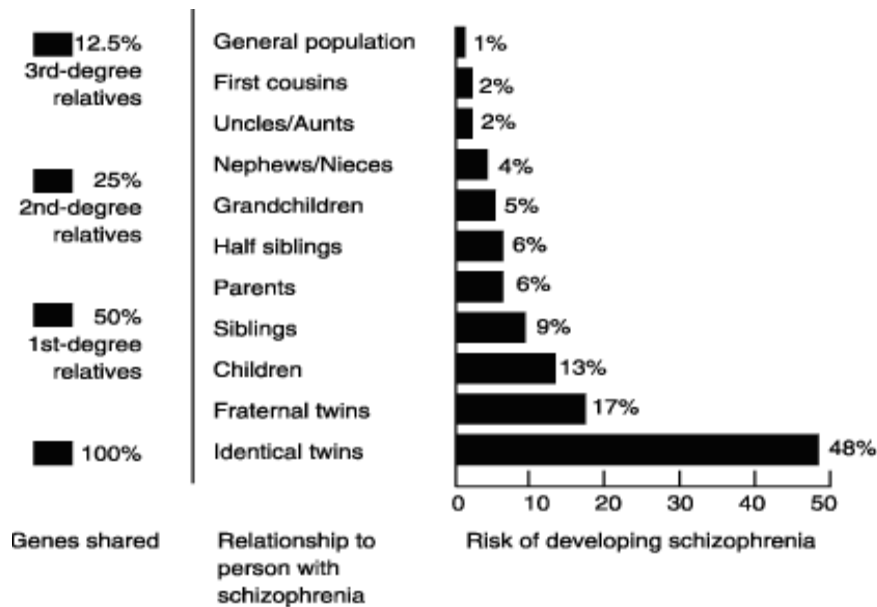


Figura 1.1. Riesgo de desarrollar esquizofrenia en familiares de pacientes con esquizofrenia (Gottesman,1991)

Los posibles genes investigados con un papel en la esquizofrenia han sido múltiples, pero la evidencia científica en la actualidad apunta hacia tres de ellos: DISC 1, neuregulina, dysbindin (Harrison y Weinberger, 2005; Tiwari, Zai, Müller, y Kennedy, 2010; Balu y Coyle, 2011). Estos genes estarían implicados en el desarrollo cerebral y en el proceso neuroquímico, aunque los estudios concluyen que su peso explicativo en la esquizofrenia es más bien pequeño (St Clair, 2013).

En contraste con estos hallazgos que sugieren la existencia de genes con un mayor efecto, un estudio reciente a gran escala, el GWAS (Europe PMC Funders Group, 2014) ha indicado

que la esquizofrenia es esencialmente poligénica con alrededor de 120 genes diferentes implicados, todos de efecto pequeño.

Anomalías neuroquímicas

En cuanto a los factores neuroquímicos, las observaciones acerca de la capacidad de ciertas drogas para inducir a estados parecidos a la esquizofrenia o para mejorar síntomas en pacientes con esquizofrenia dieron lugar a la formulación de dos hipótesis al respecto. El primer neurotransmisor implicado en la enfermedad fue la dopamina, que dio lugar a la denominada hipótesis dopaminérgica y sostiene que existe un aumento funcional de este neurotransmisor en la esquizofrenia, que tiene funciones neuromoduladoras y que está involucrado en la recompensa. El segundo ha sido el glutamato que formuló la denominada hipótesis glutamatérgica, la cual propone una disminución funcional de este neurotransmisor que es el principal transmisor excitador cerebral.

La dopamina: La hipótesis dopaminérgica originalmente se basó en los hallazgos de que todas las drogas con una efectividad antipsicótica causaban una reducción de los niveles de dopamina, en concreto bloqueaban los receptores D2 post-sinápticos (Seeman, 1987). También se observó que las drogas psicoestimulantes tales como las anfetaminas o la cocaína podían inducir a estados psicóticos como en la propia esquizofrenia (Connell, 1958; Angrist, Rotrosen, y Gershon, 1980). Una de las principales acciones farmacológicas de ambas drogas es que aumentan los niveles dopaminérgicos en el cerebro.

Unos cuantos estudios iniciales examinaron el número de receptores post-sinápticos dopaminérgicos D2 post-mortem de grupos de pacientes con esquizofrenia y controles, hallando evidencia para un aumento significativo de estos receptores en los pacientes. De esta forma, rápidamente se constató que el aumento de los receptores D2 post-sinápticos

podía ser debido al tratamiento neuroléptico que la mayoría de los pacientes habían tomado durante periodos prolongados, lo que ya se había observado en estudios con animales (Seeman, 1987). Más adelante, una serie de estudios se llevaron a cabo en pacientes que nunca habían tomado tratamiento para medir los receptores dopaminérgicos D2 en vida y utilizando ligandos del receptor D2 radiomarcados en conjunción con las pruebas de imagen PET o SPECT. Aunque el primer estudio obtuvo resultados positivos (Wong y cols., 1986) los estudios siguientes fueron negativos o equívocos (Farde y cols., 1990; Martinot y cols., 1990; Pilowsky y cols., 1993; Hietala y cols., 1994).

Otras dos líneas de evidencia continuaron implicando a la dopamina en la esquizofrenia. Un estudio de Laruelle y cols., (1996) halló un aumento en la liberación de la dopamina sináptica en pacientes con esquizofrenia sin tratamiento, específicamente en el aumento de la liberación de la dopamina después de la administración de una dosis de anfetamina. Estos resultados fueron replicados en dos estudios posteriores (Laruelle y Abi-Dargham, 1999; Breier y cols., 1997). Sin embargo, la mayoría de los pacientes de estos tres estudios, aunque libres de tratamiento actual, habían tomado previamente antipsicóticos lo que posiblemente podría haber influido en los hallazgos (Laruelle y Abi-Dargham, 1999). Howes y Kapur (2009) estudiaron si la síntesis de la dopamina estaba aumentada en la esquizofrenia. En un primer estudio de este tipo, (Howes y Kapur, 2009) examinaron a 24 pacientes con síntomas prodrómicos de la esquizofrenia y 12 sujetos controles sanos apareados; ninguno de estos pacientes habían recibido tratamiento anti-psicótico. Se midió la síntesis de dopamina utilizando un precursor radiomarcado de la dopamina examinada 18F fluoro-DOPA y utilizando el PET. Los pacientes mostraron un incremento significativo en los ganglios basales comparado con los controles. Estudios posteriores del mismo grupo produjeron soporte adicional para la hipótesis (Egerton y cols., 2013; O. Howes y cols., 2011) y recientemente Jauhar y cols (2017) documentaron un aumento de la síntesis de la dopamina

en 16 pacientes con esquizofrenia, 14 de los cuales fueron naïve o sin tratamiento con antipsicóticos.

El glutamato: La hipótesis glutamatérgica fue propuesta por primera vez formalmente por Javitt y Zukin (1991). Revisaron diferentes líneas de evidencia con la droga fenciclidina, utilizada como un anestésico, que producía fenómenos de la senso-percepción y otros síntomas sugestivos de psicosis. Distinto a las anfetaminas, también inducía a fenómenos reminiscentes de síntomas negativos, así como síntomas catatónicos y de deterioro cognitivo. Cuando más tarde la fenciclidina se convirtió en una droga de abuso (con nombre en la calle de “polvo de ángel”) muchos consumidores desarrollaron estados psicóticos de forma prolongada con alucinaciones e importantes delirios, así como en ocasiones estupor catatónico. Estudios llevados a cabo con voluntarios a los que se les daba ketamina, una droga relacionada con la fenciclidina, una vez más encontraron que podía inducir a un rango de experiencias como cambios perceptuales extraños (aunque no alucinaciones), así como delirios de referencia y en algunos pero no en todos los estudios se observó trastorno formal del pensamiento (Krystal Karper, LP., 1994; Lahti, Weiler, Michaelidis, Parwani, y Tamminga, 2001; Pomarol-Clotet y cols, 2006).

Tanto la fenciclidina como la ketamina actuaban bloqueando un subtipo de receptores glutamatérgicos post-sinápticos, el receptor NMDA. Más de 20 estudios investigaron los receptores NMDA en los cerebros post-mortem de los pacientes con esquizofrenia. Sin embargo, hallaron evidencia consistente acerca de los cambios en el número de estos receptores en los pacientes; una minoría de los estudios encontraron una disminución en algunas regiones como en la corteza pre-frontal, pero otros un aumento, siendo los hallazgos inconsistentes de forma similar en todas las regiones estudiadas (Catts, Lai,

Weickert, Weickert y Catts, 2016; Hu, Macdonald, Elswick, y Sweet, 2015). Los resultados también fueron inconsistentes para otras clases de receptores de glutamato (Hu y cols., 2015).

La teoría del neurodesarrollo

Esta teoría sostiene que la aparición del daño cerebral se produce antes del nacimiento o en el periodo peri-natal y predispone al desarrollo posterior de la enfermedad, especialmente cuando interactúa con el proceso de maduración normal del cerebro que sucede principalmente en la adolescencia. Aunque según la teoría no existen manifestaciones clínicas marcadas antes del comienzo de la enfermedad, el daño en el cerebro no está enteramente silente en las primeras etapas de la vida, pudiéndose observar en forma de alteraciones del comportamiento, del aprendizaje, del desarrollo, etc.

Las investigaciones iniciales al respecto se centraron en la cuestión sobre si existía un aumento de las tasas de las complicaciones obstétricas en los bebés que posteriormente desarrollaron la esquizofrenia. Estudios de este tipo hallaron resultados contradictorios ya que entre otros aspectos algunos de estos realizaron la recogida de información de forma retrospectiva revisando los historiales médicos (Lewis, S.W. 1990 ; Done y cols., 1991; Kendell, Juszczak, y Cole, 1996; Kendell, McInneny, Juszczak, y Bain, 2000; Hultman, Ohman, Cnattingius, Wieselgren, y Lindstrom, 1997; Hultman, Sparén, Takei, Murray, y Cnattingius, 1999; Dalman, 2001; Thomas, Dalman y cols., 2001; Byrne y cols., 2000).

La teoría del neurodesarrollo también se ha examinado mediante estudios de cohortes de nacimiento. Tal y como se ha descrito más arriba, existe consenso en estos estudios (Jones, Rodgers, Murray y Marmot, 1994; P. B. Jones, Rantakallio, Hartikainen, Isohanni y Sipilä, 1998; Cannon y cols. 2000; M. Cannon, Jones y Murray, 2002a) acerca de que los futuros

pacientes esquizofrénicos tienen una media del CI por debajo del resto de la cohorte, de 5 a 10 puntos. Estas investigaciones también han hallado evidencia de más ansiedad (Done, Crow, Johnstone y Sacker, 1994; P. Jones y cols., 1994), más problemas del lenguaje (Rosso y cols., 2000) y una frecuencia aumentada de tics o movimientos repetitivos. Otro importante hallazgo de estos estudios fue que los pacientes que desarrollaron la esquizofrenia habían mostrado síntomas psicotiformes aislados a la edad de 11 años (Poulton y cols., 2000; Zammit y cols., 2013).

1.7. La neuroimagen estructural y funcional en la esquizofrenia

A través de los años, la esquizofrenia ha sido ampliamente estudiada en búsqueda de evidencia de una patología cerebral subyacente. Los primeros estudios cerebrales post-mortem resultaron en un reclamo de anormalidades, aunque una detallada revisión en los años cincuenta concluyó que ninguno de ellos era de confianza (David, 1957). Otra revisión más reciente de los estudios post-mortem realizados por Harrison (1999) concluyeron de nuevo que el único hallazgo consistente fue negativo, que los cerebros post-mortem de los esquizofrénicos no mostraban evidencia de gliosis, lo que se esperaría que acompañara a un proceso previo degenerativo o destructivo. Los estudios de imagen cerebral, en contraposición, han revelado evidencia clara de anormalidad. Los principales hallazgos de estos estudios se resumen a continuación.

La neuroimagen estructural. El primer estudio de imagen estructural fue llevado a cabo por Johnstone y cols. (1976) utilizando el tac craneal (TC) que se había desarrollado recientemente. Documentaron una ampliación de los ventrículos laterales en una muestra de 13 pacientes esquizofrénicos institucionalizados comparados con 8 sujetos controles normales. Más adelante, Andreasen y cols. (1990) revisaron aproximadamente alrededor de

50 estudios del mismo tipo y observaron que la mayoría replicaban el hallazgo anterior. Sin embargo, se encontró que el grado de aumento de los ventrículos fue relativamente pequeño.

La imagen por resonancia magnética (RMI) proporciona una mejor resolución que el TC a la vez que permite una diferenciación entre la sustancia gris y la sustancia blanca. Wright y cols. (2000) llevaron a cabo un meta-análisis de 58 estudios que compararon pacientes esquizofrénicos con sujetos controles sanos. Encontraron evidencia para el aumento ventricular lateral en alrededor del 25%. También se encontró una reducción del volumen total cerebral del 2%, afectando tanto a la sustancia gris como a la sustancia blanca. La reducción de volumen fue especialmente notable en el lóbulo frontal (5%), el hipocampo (5-6%), el tálamo (4%) y la amígdala (9%). Sin embargo, las reducciones de volumen en el lóbulo temporal (2-3%) no parecían más marcadas que en el cerebro completo. Un meta-análisis actualizado con 317 estudios realizado por Haijma y cols. (2013) obtuvo resultados muy similares.

Un número pequeño de investigaciones que utilizaron el TC encontraron evidencia acerca de que el aumento de los ventrículos estaba ya presente en los pacientes que experimentaban un primero episodio de la enfermedad (Weinberger, DeLisi, Perman, Targum, y Wyatt, 1982; Schulz y cols, 1983; Turner, Toone, y Brett-Jones, 1986) y además esta anomalía no mostraba una clara evidencia de progresión tras el comienzo de la misma (Nasrallah, Olson, McCalley-Whitters, Chapman y Jacoby, 1986; Illowsky, Juliano, Bigelow y Weinberger, 1988; Reveley MA y Chitkara B, 1988; Sponheim, Iacono y Beiser, 1991). Sin embargo, un estudio longitudinal realizado por Andreasen y cols. (2011) mediante estudios de cohorte de nacimiento escanearon con RMI en la línea base y a los 2, 5, 9, 12, 15 y 18 años a 202 pacientes con un primer episodio psicótico y 125 sujetos controles sanos (aunque el número se redujo en los últimos periodos del seguimiento). Encontraron que con el paso del tiempo

el volumen de los ventrículos laterales aumentaba significativamente más en los sujetos enfermos que en los sujetos controles. Los cambios fueron significativos para el volumen cerebral total y para el volumen de la sustancia blanca. Las diferencias para la sustancia gris fueron a nivel de tendencia ($p=0.09$). La mayor pérdida regional de sustancia gris en los pacientes fue observada a nivel frontal, pero no en los lóbulos temporal ni parietal, a pesar de que la mayor pérdida de sustancia blanca se observó en las tres áreas. También hallaron que la pérdida de volumen parecía ocurrir mayoritariamente en los dos primeros años de la enfermedad.

Los estudios estructurales descritos anteriormente fueron basados en medidas convencionales de volumen cerebral, como por ejemplo la comparación del volumen total de la sustancia gris y la sustancia blanca entre los pacientes esquizofrénicos y sujetos controles, o los volúmenes de regiones de interés pre-seleccionadas como el lóbulo frontal o el hipocampo. Más recientemente se han ido desarrollando las técnicas de cerebro completo (whole brain), incluyendo la VBM (morfometría basada en vóxeles o voxel-based morphometry; Ashburner y Friston, 2000) y los análisis de grosor cortical (Fischl, Sereno y Dale, 1999) que evitan la necesidad de pre-seleccionar las regiones de interés así como los problemas estadísticos que pueden surgir cuando se exploran múltiples regiones a la vez.

Shepherd, Matheson, Laurens, Carr y Green (2012) llevaron a cabo una “meta-revisión” a través de una integración de revisiones sistemáticas y meta-análisis de los estudios basados en vóxeles (los resultados se muestran en la Figura 1.2.). Se observó que amplias áreas de sustancia gris, tanto corticales como subcorticales, tenían una importante reducción de volumen en los pacientes con esquizofrenia. Además, esta disminución era desproporcionadamente más marcada en las áreas que incluían el córtex cingulado anterior y

otras áreas del córtex medial frontal y la ínsula izquierda. También se vio que estos cambios no fueron en general tan marcados en los pacientes con un primer episodio.

Summary of reduced grey matter foci highlighted by voxel-based analyses.

Regions	First-episode	Chronic
L Inferior frontal gyrus	●	●●
R Inferior frontal gyrus	●	●
L Middle frontal gyrus	●	●●○
R Middle frontal gyrus		●
L Superior frontal gyrus		●
R Superior frontal gyrus		●
L Medial frontal gyrus	●	●●●●●●●●
R Medial frontal gyrus	●	▲●●●
L Anterior cingulate		●●●●●●○○
R Anterior cingulate	▲●●	●●●●○
L Posterior cingulate		●●
L Insula	●●○	▲●●●●●●○
R Insula	▲●●	▲●●●○
R Precentral gyrus	●	
L Postcentral gyrus	●	●○
R Postcentral gyrus	●	●●
L Superior temporal gyrus	●●●	
R Superior temporal gyrus	●○	●
L Fusiform gyrus		●
L Transverse gyrus	●	
R Transverse gyrus		●
L Medial temporal lobe ^a		●●●
R Medial temporal lobe ^a	●	●●
L Parahippocampus		○
R Parahippocampus		●
Cerebellum	●○	
Caudate	●	
Thalamus		▲●●●○

CBMA, co-ordinate based meta-analysis; L, left; R, right.
 (▲) Coordinate of grey matter highlighted by high quality CBMA.
 (●) Coordinate of grey matter highlighted by moderate to high quality CBMA.
 (○) Coordinate of grey matter highlighted by moderate quality CBMA.
^a Medial temporal lobe incorporates hippocampus, amygdala, uncus.

Figura 1.2. Resultados de los estudios basados en vóxeles (Shepherd y cols., 2012)

La neuroimagen funcional. El primer estudio de imagen funcional en la esquizofrenia lo llevaron a cabo Ingvar y Franzen (1974). Utilizando la técnica de inhalación de xenón marcado radioactivamente, hallaron que un grupo de 9 pacientes crónicos hospitalizados y otro de 11 pacientes crónicos más jóvenes mostraban un patrón regional de actividad diferente a los observados en los sujetos controles sanos, con un menor flujo en las regiones anteriores que los autores denominaron como “hipo-frontalidad”. Un número importante de estudios

posteriores que se llevaron a cabo bajo condiciones de reposo tuvieron resultados contradictorios ya que algunos de éstos hallaron soporte para la hipo-frontalidad y en cambio otros no (Chua y McKenna, 1995).

Weinberger, Berman y Zec (1986) propusieron que la hipo-frontalidad sería más marcada en la esquizofrenia cuando las demandas cognitivas implicaban al córtex pre-frontal. Estudiaron la actividad cerebral en 20 pacientes con esquizofrenia y 25 sujetos controles apareados por edad y sexo, ambos en reposo y en realización de una tarea ejecutiva, el Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Los pacientes con esquizofrenia mostraron una tendencia no significativa hacia la hipo-frontalidad en reposo, pero durante la tarea del WCST sí era significativa.

Hill y cols. (2004) meta-analizaron estudios que se llevaron a cabo tanto durante el estado de reposo (76 estudios) como durante tareas que activaban la corteza pre-frontal (28 estudios). Este meta-análisis apoyó la hipótesis de la hipo-frontalidad en ambos casos. Posteriormente un meta-análisis de 41 estudios de fMRI (imagen por resonancia magnética funcional) utilizando el análisis basado en vóxeles de todo el cerebro también encontró resultados positivos para la hipofrontalidad durante la ejecución de una tarea (Minzenberg, Laird, Thelen, Carter y Glahn, 2009).

Por otro lado, un número de estudios de fMRI, en lugar de hipo-frontalidad, hallaron evidencia para un aumento de la activación durante la ejecución de tareas de memoria de trabajo y otras tareas relacionadas con el córtex dorsolateral pre-frontal, lo que se denominó como hiperfrontalidad (Manoach y cols., 1999; Callicott, 2000; Callicott y cols, 2003; Tan y cols., 2006). El meta-análisis de Minzenberg y cols. (2009) también corroboró estos resultados, hallando evidencia para una reducción de la activación en algunas áreas frontales

y en cambio un aumento de la activación en otras. Otros autores (Weinberger y cols., 2001; Tan, Callicott, y Weinberger, 2007) argumentaron que este hallazgo reflejaba una “ineficiencia cortical” en la esquizofrenia: la presencia de patología en el córtex pre-frontal en los pacientes con el trastorno significa que son capaces de realizar tareas ante demandas menos exigentes en comparación con los sujetos controles sanos, pero que tienen que trabajar mucho más para poderlas mantener. Esto lleva a una respuesta compensatoria funcional de una activación mayor y/o más amplia de partes relevantes de las regiones corticales en comparación con los sujetos sanos.

Otro reciente hallazgo de imagen funcional en la esquizofrenia es un fallo de desactivación en el córtex pre-frontal medial. Pomarol-Clotet y cols. (2008) estudiaron a 32 pacientes esquizofrénicos crónicos y a 32 pacientes controles durante la realización de una tarea de memoria de trabajo, la tarea n-back. Como en otros estudios, encontraron una reducción de la actividad en el córtex dorsolateral pre-frontal derecho (DLPFC), así como en otras áreas frontales y no frontales. Sin embargo, también observaron un fallo en la desactivación en una amplia área del córtex frontal medial. Este hallazgo ha sido replicado posteriormente por diversos autores (Whitfield-Gabrieli y cols., 2009; Milanovic y cols., 2011; Salgado-Pineda y cols., 2011; F. C. Schneider y cols., 2011; Dreher y cols., 2012; Guerrero-Pedraza y cols., 2012).

1.8. Tratamiento

Desde el descubrimiento de la clorpromacina en los años 50, la principal línea de tratamiento ha sido la de los antipsicóticos bloqueantes de los receptores dopaminérgicos. En los últimos años, sin embargo, la aproximación psicoterapéutica de la esquizofrenia ha tenido un importante resurgimiento, desde la terapia cognitivo-conductual (TCC).

Los antipsicóticos. La efectividad terapéutica de la clorpromacina fue descubierta por casualidad cuando se observó que un compuesto antihistamínico tenía importantes efectos tranquilizantes en sujetos normales, y así también en pacientes psicóticos (Delay J., Deniker P. y Harl, 1952). Poco después se introdujo otra droga terapéutica con propiedades similares, el haloperidol, y posteriormente se desarrolló un rango amplio de otras drogas psicofarmacológicas con efectos similares. La eficacia de estas drogas terapéuticas fue establecida en una serie de ensayos clínicos, entre los cuales el más importante fue un ensayo controlado doble ciego con placebo de 380 pacientes realizado por Goldberg y Klerman (1965). Sin embargo, este y otros ensayos dejaron claro que el efecto terapéutico de estas drogas era limitado: la mayoría de los pacientes no se recuperaban de forma completa y hasta el 25% fueron resistentes al tratamiento (Brenner y cols., 1990).

Hasta la fecha, la clozapina es el único antipsicótico que ha mostrado evidencia de eficacia terapéutica superior a la clorpromacina, el haloperidol y la mayoría de las otras drogas que se han desarrollado a lo largo de los años. Kane, Honigfeld, Singer y Meltzer, (1988) mostraron en un ensayo multicéntrico bien controlado que este fármaco era significativamente más efectivo que la clorpromacina. Desde entonces se desarrollaron aproximadamente otros 12 antipsicóticos “atípicos” o “de segunda generación”. En estos se incluían la risperidona, la olanzapina, la quetiapina, el amisulpride y el aripiprazol entre otros. La eficacia de estos otros tratamientos se estudiaron en dos meta-análisis (Davis, Chen y Glick, 2003; Leucht, Kissling y Davis, 2009), y ámbos hallaron que por ejemplo la risperidona, la olanzapina o el amisulpride tenían una pequeña pero significativa superioridad terapéutica por encima de la clorpromazina y del haperidol, mientras que otras no (como la quetiapina, o el aripiprazol).

Basándose en la hipótesis glutamatérgica, descrita más arriba y que sostiene que existe una reducción de este neurotransmisor en pacientes con esquizofrenia, surgió la iniciativa de

buscar drogas agonistas para el glutamato que debieran ser efectivas terapéuticamente. Los ensayos iniciales para este tipo de drogas terapéuticas hallaron evidencia para un efecto terapéutico en los síntomas negativos, pero no para los positivos (Tuominen, Tiihonen y Wahlbeck, 2005). Más tarde, sin embargo, dos amplios estudios doble-ciego obtuvieron resultados negativos en todas las clases de síntomas (Buchanan y cols., 2007; Lieberman y cols., 2009). Otra droga glutamatérgica que se investigó fue la LY2140023 (también conocida como “pomaglutamed methionil”), la cual no es estrictamente un agonista glutamatérgico pero en su lugar actúa de forma compleja en los auto-receptores pre-sinápticos de neuronas glutamatérgicas. El primer ensayo doble-ciego encontró que esta droga era igual de eficaz que la olanzapina (Patil y cols., 2007) con beneficios tanto para los síntomas negativos como para los positivos. Sin embargo, un ensayo posterior obtuvo resultados negativos (Kinon y cols., 2011).

Los tratamientos psicoterapéuticos. Tras el desarrollo de la clorpromacina y otros antipsicóticos, las teorías psicoterapéuticas para la esquizofrenia fueron poco consideradas en su aplicación. Sin embargo, en los últimos años la aproximación psicoterapéutica de la esquizofrenia ha tenido un importante resurgimiento, desde la terapia cognitivo-conductual (TCC). En la esquizofrenia, esta terapia intenta influenciar en las cogniciones asociadas a los delirios y las alucinaciones entre otros objetivos.

En un primer ensayo controlado en que se utilizó la TCC con pacientes esquizofrénicos con síntomas positivos resistentes al tratamiento con antipsicóticos se halló evidencia acerca de su eficacia (Kuipers y cols., 1998). Un meta-análisis posterior de 34 estudios llevado a cabo por Wykes, Steel, Everitt y Tarrier (2008) encontró un tamaño del efecto combinado en el rango pequeño - mediano (tamaño de efecto combinado de 0.37 para síntomas positivos y de 0.44 para síntomas negativos, ambos en el rango medio, en 23

estudios). Sin embargo, otro meta-análisis más reciente de 52 estudios, algunos de los cuales tenían amplias muestras y estaban bien controlados (Jauhar y cols., 2014), obtuvieron en general tamaños de efecto menor (para todos los síntomas 0.33, para síntomas positivos 0.25, y para síntomas negativos 0.13). Además, el tamaño del efecto se hizo menor en estudios que utilizaban evaluaciones ciegas (0.15, 0.08 y 0.04 respectivamente). A pesar de que los estudios muestran la evidencia relativa de la TCC para los síntomas de la esquizofrenia, especialmente los positivos, su uso se recomienda en las guías oficiales de tratamiento del sistema sanitario público en distintos países como en el Reino Unido o EEUU.

Un objetivo importante del tratamiento de los pacientes con esquizofrenia es aumentar su calidad de vida y mejorar su capacidad para una funcionalidad cotidiana lo más ampliamente autónoma. Estudios iniciales de Liberman (1982), Bellack, Herseny Turner (1978) y Wallace y cols., (1980) hallaron resultados positivos al respecto, aunque estudios posteriores en los que existía un mayor rigor metodológico ofrecían resultados contradictorios (Bellack, Turner, Hersen y Luber, 1984; Liberman y cols., 1986).

Otra línea importante ha sido la llamada “emoción expresada” en la esquizofrenia. Leff y cols., (1989) introdujeron este concepto basándose en los resultados encontrados con pacientes crónicos institucionalizados que habían sido externalizados. Observaron que al ir a vivir con sus familias tenían una tasa mayor de reingresos que aquellos que fueron a vivir a otro tipo de lugares residenciales (Brown, 1984). Esto condujo al desarrollo de estrategias con el objetivo de reducir la expresión negativa de emociones de los familiares hacia los pacientes con los que convivían, los comentarios críticos y la disminución de la carga familiar. Los estudios que han evaluado la efectividad de los programas de este tipo han sido relativamente pocos. Sin embargo, un meta-análisis de 11 estudios halló efectividad

limitada, por ejemplo, resultados positivos a corto plazo pero no por periodos más largos tras el seguimiento. También el efecto fue menor en estudios que usaron un diseño controlado (Pilling y cols., 2002).

Otro tipo de intervención que ha probado ser beneficiosa es la psicoeducación que va dirigida tanto al paciente (con intervenciones enfocadas hacia la detección de síntomas, al aumento del insight y al cumplimiento terapéutico) como a la familia (para el manejo de la expresión de la emoción negativa como se ha comentado anteriormente). Los primeros modelos, descritos por Anderson y cols., (1980) o Falloon (1986) entre otros tuvieron hallazgos interesantes (Schooler y cols., 1997). Con el tiempo los dos modelos de aplicación, unifamiliar o multifamiliar grupal, han continuado teniendo soporte en ensayos clínicos y actualmente son ampliamente utilizados (Xia, Merinder y Belgamwar, 2011).

CAPÍTULO 2:
LOS SIGNOS NEUROLÓGICOS
MENORES EN LA ESQUIZOFRENIA

2.1. Introducción

Las referencias a las posibles alteraciones neurológicas en los pacientes con esquizofrenia se encuentran ya en los primeros escritos de Kraepelin y Bleuler. Kraepelin (1913) describió, en algunos pacientes crónicos, síntomas como la rigidez, el desequilibrio en la marcha, temblores o movimientos involuntarios, de forma parecida a la corea y a la atetosis que se observaba en los trastornos de los ganglios basales. En su libro de texto sobre la esquizofrenia E. Bleuler (1911) identificó tres anormalidades aparentemente neurológicas: el temblor fino, las anormalidades pupilares tanto en el tamaño como en la igualdad entre los ojos y, en algunos pacientes, los espasmos fibrilares de los músculos. Más adelante, el mismo autor (E. Bleuler, 1926) también apuntaba hacia la presencia de aparentes movimientos involuntarios en el trastorno, parecidos a los descritos por Kraepelin (1913), aunque los atribuyó a factores psicológicos más que a factores neurológicos.

La primera utilización del término “signo neurológico menor” (SNM) se atribuye a Bender (1947) en su descripción de 100 casos de esquizofrenia infantil, aunque cabe destacar que en aquella época la esquizofrenia era conceptualizada de forma diferente y muchos de los casos descritos actualmente se podrían considerar como trastornos del espectro autista. La autora describió un fenómeno motor en forma de tics vocales, muecas y lenguaje aprosódico, y también aludió a aparentes problemas perceptivos como las dificultades para copiar figuras.

Alrededor de la misma época, los “signos neurológicos blandos” o “signos neurológicos menores” empezaron a estar presentes en las descripciones de lo que se denominó la disfunción cerebral mínima o “minimal brain damage or dysfunction” (Strauss y Lehtinen, 1947; Strauss y Kephart, 1955; Clements, 1966). Este término fue abandonado

posteriormente, dando lugar al término contemporáneo del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Los autores identificaron los signos neurológicos menores como aquellos que no respondían a una identificada lesión cerebral diferenciándolos así de los “hard signs” (signos mayores) que tratarían de describir una lesión clara y localizada en el cerebro. Clements (1966), en un monográfico sobre la disfunción cerebral mínima, especificó la asimetría de los reflejos, el estrabismo, el nistagmo, la dominancia izquierda o mixta de la mano, la escasa lateralidad, la torpeza en general, la pobreza de coordinación viso-motora así como otros signos motores atetoides, coreiformes, trémulos, o movimientos rígidos en las manos, tics y muecas, hiperactividad o hipoactividad.

Según Heinrichs y Buchanan (1988), el término SNM fue explicitado en relación a la esquizofrenia en dos estudios llevados a cabo en los años 70. Quitkin, Rifkin y Klein (1976) examinaron una muestra de 350 pacientes en un grupo de diferentes diagnósticos. Utilizaron una escala que incluía signos como el lenguaje mediante trabalenguas, la confusión izquierda-derecha, los movimientos adventicios, la oposición dedo pulgar, los movimientos en espejo dedo pulgar, la pronación, los movimientos anormales en golpeteo de pies o la estereognosia. Encontraron una mayor presencia de estos síntomas en un grupo de pacientes que tenían el diagnóstico de “esquizofrenia con asociabilidad pre-mórbida” que en aquellos con otros diagnósticos, como el trastorno límite de personalidad. Posteriormente, Cox y Ludwig (1979) llevaron a cabo dos estudios que examinaron la presencia de los SNM en pacientes con esquizofrenia, en comparación con otros grupos diagnósticos. La batería utilizada incluía pruebas tales como los signos de liberación frontal, extinción táctil simultánea bilateral, estereognosia o el golpeteo rítmico; en cambio no se contemplaban otras pruebas como por ejemplo la discriminación táctil contundente versus aguda, la agnosia óptica u otras pruebas

neuropsicológicas. También hallaron una mayor frecuencia de los signos asociados a la disfunción del lóbulo frontal y parietal en los pacientes con esquizofrenia.

Basado en estos y en otros estudios Buchanan y Heinrichs (1989) desarrollaron la primera escala definitiva de valoración para los SNM: la Escala de Evaluación Neurológica (NES); versión española de Gurpegui y Pérez Costilla, (1994). Esta incluía 26 ítems que fueron agrupados en tres áreas principales: la integración sensorial, la coordinación motora y la secuenciación de actos motores complejos. En la siguiente tabla (Tabla 2.1.) se muestran los contenidos que inicialmente se contemplaron según las áreas de interés.

INTEGRACIÓN SENSORIAL	COORDINACIÓN MOTORA	SECUENCIACIÓN DE ACTOS MOTORES COMPLEJOS
- integración audio-visual	- marcha en tándem	- prueba puño-aro
-estereognosia	-movimientos rápidos alternantes	-prueba puño-canto-palma
-grafestesia	-oposición dedo-pulgar	-prueba de Ozeretski
-extinción (test cara-mano)	-test dedo-nariz	Las pruebas utilizadas por Luria, 1966
-confusión derecha-izquierda		

Tabla 2.1.: contenidos de los ítems agrupados inicialmente en índices en la escala NES (Buchanan & Heinrichs, 1989)

El resto de los ítems, que no encajaron en estas tres áreas, pasaron a formar parte de la subescala “otros” contemplando: el desbordamiento adventicio, el test de inestabilidad de Romberg, el temblor, la memoria inmediata, los movimientos en espejo, el golpeteo rítmico, la sincinesia, la convergencia de la mirada, la impersistencia de la mirada y finalmente los llamados signos de liberación frontal, que incluían el reflejo de parpadeo, el reflejo de hociqueo, el reflejo de prensión o grasping y el reflejo palmomentoniano.

Durante unos años, el interés por la evaluación de los SNM tuvo un auge importante dando lugar al desarrollo de otros instrumentos evaluadores. A continuación, se detalla en una tabla las diferentes escalas y las áreas que valoran.

ESCALA	AUTORES	ÁREAS DE EVALUACIÓN / SUBESCALAS	NÚMERO DE ÍTEMS	PUNTUACIONES
Neurological Evaluation Scale (NES)	(Buchanan y Heinrichs, 1989)	Integración sensorial Coordinación motora Secuenciación de actos motores complejos	Total:26 14: bilaterales	0, 1, 2
Condensed Neurological Examination (CNE)	(Rossi y cols., 1990)	NA	Total:19 7: bilateral	0 : ausente 1: presente 2-6 intensidad
Heidelberg NSS Scale	(Schröder y cols., 1991)	Coordinación motora Funciones integrativas Tareas motoras complejas Orientación Signos mayores	Total: 16 10: bilateral	0-3
Cambridge Neurological Investigation (CNI)	(Chen y cols. 1995)	Coordinación motora Integración sensorial Desinhibición	Total:80 11: bilaterales	0, 0,5, 1, 2
Quantified Neurologic Scale (QNS)	(Convit, Jaeger, Lin y Meisner, 1988)	Anormalidad frontal Signos menores Función cerebelar	Total: 96 36 ítems miden disfunción general grosera. El resto SNM	Ítems: 0,1 Ítems: 0,1,2 Ítem de extinción: 0,1,2,3

Tabla 2.2: contenidos de las diferentes escalas de evaluación de los signos neurológicos menores

La Cambridge Neurological Inventory, CNI (Chen y cols., 1995), la Quantified Neurologic Scale QNS, (Convit, Jaeger, Lin y Meisner, 1988), la Heidelberg NSS Scale (Schröder y cols., 1991) o la Condensed Neurological Examination, CNE (Rossi y cols., 1990) incluyen algunos ítems similares a la NES pero también como en el caso de la CNI se añaden los movimientos involuntarios, el parkinsonismo y los signos catatónicos.

En la medida en que el concepto de los SNM se iba clarificando, tomaba relevancia su relación con aspectos del cuadro clínico en la esquizofrenia, como por ejemplo la severidad, la cronicidad o la presencia de síntomas negativos. Otros temas estudiados eran si los SNM se relacionaban con el tratamiento antipsicótico, si eran específicos de la esquizofrenia o si se observaban en otro tipo de diagnósticos, especialmente en el trastorno afectivo mayor. Finalmente surgió bastante investigación sobre si los SNM mostraban evidencia acerca de tener una base genética (por ejemplo, siendo detectables en miembros de familiares con esquizofrenia) o si estaban asociados a otros cambios patológicos conocidos en el trastorno.

En las siguientes secciones se revisa la información acerca de los correlatos demográficos y clínicos de los SNM tomando como referentes tanto las diferentes revisiones y meta-análisis que se han llevado a cabo (Bombin, Arango y Buchanan, 2005; Chan, Xu, Heinrichs, Yu y Wang, 2010; Chan y Gottesman, 2008), así como también el estudio amplio de 738 pacientes con esquizofrenia y 1244 sujetos controles sanos de Chan y cols., (2015).

2.2. Edad y tiempo de evolución del trastorno

Bombin, Arango y Buchanan (2005) revisaron 20 estudios de pacientes con esquizofrenia en los que se incluía la edad. En 15 estudios no hallaron evidencia de asociación con esta variable. En los 5 estudios restantes, encontraron una correlación positiva entre una mayor edad y la presencia o severidad de los SNM. Cabe destacar que en estos últimos estudios, los pacientes tendían a ser más mayores que en las muestras anteriores (por lo que a la vez el deterioro de la enfermedad también podía ser mayor).

Más adelante, Chan y cols. (2010) realizaron un meta-análisis de 33 artículos sobre los SNM en la esquizofrenia. Del total de estudios revisados, 30 aportaron información acerca de la edad pudiendo demostrar una asociación significativa entre las puntuaciones de los SNM y esta variable, aunque sorprendentemente esto iba en la dirección de tener un mayor efecto en los pacientes jóvenes.

Más recientemente Chan y cols. (2015) compararon a 738 pacientes con esquizofrenia con 1224 sujetos sanos con el mismo rango de edad, de 14 a 62 años. En esta ocasión los resultados fueron un tanto diferentes: los controles sanos mostraban una forma de curva U con mayor frecuencia de SNM en sujetos jóvenes (por debajo de 30 años) y en los individuos más mayores (por encima de 50 años). En los pacientes esquizofrénicos, en contraste, la curva era generalmente plana, particularmente en la franja baja del rango de edad (Figura 2.1.)

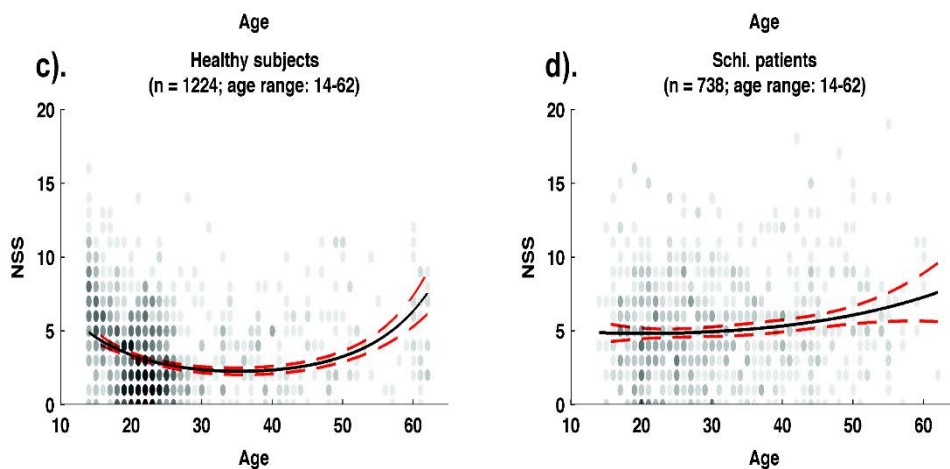


Figura 2.1: relación de la edad y los SNM en la muestra de sujetos con esquizofrenia y en la muestra de sujetos controles. (Chan y cols., 2015, *gráfica original proporcionada por el Dr. Chan, con nuestro agradecimiento*).

También resultaron relevantes al respecto dos estudios que investigaron pacientes en su presentación inicial y posteriormente tras unos años. Whitty y cols. (2006) siguieron a 66 sujetos con un primer episodio psicótico, diagnosticados en el momento o posteriormente de esquizofrenia, utilizando la CNE como instrumento de medición de los SNM (véase Tabla 2.2). Hallaron una mejoría significativa de los SNM con el transcurso del tiempo. Emsley y cols. (2017) también encontraron mejoras significativas en las puntuaciones de los SNM medidos mediante la NES a lo largo de un año en una muestra de 126 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia, episodio esquizofreniforme o psicosis afectiva. La mejoría también se observó en todas las subescalas de la NES.

2.3. Sexo

El meta-análisis de Chan y cols. (2010) no evaluó la variable sexo. Sin embargo, Leung y Chue (2000) en una revisión de la literatura sobre diferencias entre sexos en esquizofrenia, encontró que cuatro estudios no constataron evidencia para poder establecer una diferencia

significativa entre hombres y mujeres en las frecuencias de SNM. En un estudio posterior Arango, Kirkpatrick y Buchanan, (2000) examinaron los SNM utilizando la escala NES en una muestra de 83 pacientes con esquizofrenia. Analizando la variable sexo junto a la raza de los participantes, hallaron evidencia significativa tanto en el total como en dos de las subescalas para valores más elevados de SNM en mujeres de raza afroamericana.

Ni Chan y cols. (2010) en su meta-análisis ni los autores del mismo grupo de Chan y cols. (2015) en un estudio posterior más amplio examinaron la cuestión de las diferencias entre sexos en los pacientes con esquizofrenia.

2.4. Nivel educacional y nivel de funcionamiento pre-mórbido.

Muy pocos estudios han evaluado la relación entre los SNM y el nivel de funcionamiento pre-mórbido. Wong y cols. (1997) estudiaron a 37 sujetos con esquizofrenia a nivel psicopatológico, de rendimiento cognitivo y a nivel de funcionamiento social y adaptativo, aunque no midieron el funcionamiento pre-mórbido. Encontraron que los SNM correlacionaban significativamente con el déficit en el funcionamiento social y en el funcionamiento global. White y cols. (2009) hallaron resultados similares en 109 sujetos con un primer episodio psicótico, aunque se mostraba una correlación modesta entre las puntuaciones de los SNM y un bajo nivel pre-mórbido de funcionamiento ($r=0.24$, $p<0.05$). Chan y cols. (2010) no evaluaron la relación entre los SNM y el funcionamiento pre-mórbido directamente. Sin embargo, no encontraron una asociación entre los años de educación y el tamaño del efecto de la diferencia para los SNM entre los pacientes y los controles en los 22 estudios revisados.

2.5. La relación con las características clínicas: generalidades

Relativamente pocos estudios han valorado si los SNM en la esquizofrenia están asociados en general a la severidad de la enfermedad. En su meta-análisis Chan y cols. (2010) estudiaron esta cuestión utilizando datos de 11 estudios que obtuvieron puntuaciones totales en muestras de pacientes. Encontraron una correlación significativa entre las puntuaciones de los SNM y esta medida de severidad de 0.33.

Un hallazgo relacionado fue que los SNM debían variar en su grado de desarrollo dependiendo de si el paciente se encontraba en fase de remisión o de recaída. Bachmann y cols. (2014) analizaron 17 estudios longitudinales publicados tras diferentes periodos de seguimiento (entre 2 y 208 semanas) y utilizando diversos instrumentos de medición de los SNM (la NES, la CNI y las Escala de SNM de Heidelberg; véase Tabla 2.2.). Independientemente del método de evaluación observaron que los SNM disminuían de forma paralela a la remisión de los síntomas clínicos. Aun así, la presencia de los SNM en los pacientes que mejoraban clínicamente no bajaba hasta los niveles de los sujetos controles sanos.

2.6. La relación con las características clínicas: diferentes tipos de síntomas

Inicialmente los estudios a este nivel estudiaron la relación entre los SNM y dimensiones clínicas concretas como el paranoidismo versus no-paranoidismo y/o la presencia de deterioro para dar lugar al estudio de los síntomas en sus diferentes formas de clasificación. Arango y cols. (2000) en un estudio con 83 pacientes ambulatorios con estabilidad clínica encontraron relación tanto en el síndrome de desorganización (con la puntuación total de la escala y con la subescala de integración sensorial) como en el síndrome deficitario (con la

puntuación de la subescala de integración sensorial); en cambio no hallaron relación con los síntomas de delirios o alucinaciones ni tampoco con los síntomas negativos medidos con la escala BPRS. Posteriormente en una revisión de estudios publicados Bombin y cols. (2005) hallaron evidencia para la relación entre los SNM y los síntomas de desorganización y los síntomas negativos pero no para los síntomas positivos.

Posteriormente, Chan y cols. (2010) en su meta-análisis hallaron 10 estudios que evaluaban las correlaciones con las puntuaciones de los síntomas positivos (en su sentido original de delirios, alucinaciones y trastorno formal del pensamiento - véase Capítulo 1-) y 15 estudios que evaluaron las correlaciones con puntuaciones de síntomas negativos. Las correlaciones con ambas clases de síntomas resultaron significativas pero la correlación con los síntomas negativos ($r=0.35$) fue más elevada que la de los síntomas positivos ($r=0.19$). Las correlaciones entre los síntomas negativos y las diferentes subescalas de SNM fueron todas ellas significativas (coordinación motora, $r=0.25$; integración sensorial, $r=0.19$; secuenciación de actos motores complejos, $r=0.22$). Sin embargo, las correlaciones entre los síntomas positivos y las subescalas de los SNM no se mantuvieron significativas excepto en la subescala de coordinación motora ($r=0.15$).

Tan solo un número relativamente pequeño de estudios examinaron las correlaciones entre los SNM y los síntomas clasificados en función de los tres síndromes de Liddle, como son la distorsión de la realidad (delirios y alucinaciones), la desorganización (principalmente el trastorno formal del pensamiento) y la pobreza psicomotora (los síntomas negativos). Los estudios de este tipo que valoraron los SNM utilizando escalas como la NES y la CNI se resumen en la Tabla 2.3.

A continuación, se presenta el resumen con los estudios comentados anteriormente.

ESTUDIO	Tamaño de la muestra	duración del trastorno (promedio) (años)	Síntomas positivos (distorsión de la realidad)	Síntomas negativos	Síntomas de desorganización	Asociaciones significativas con las subescalas de SNM
(Arango y cols., 2000)	83	13	X	X*	√	Síntomas negativos: integración sensorial Desorganización: integración sensorial Desorganización: secuenciación de actos motores complejos
(Flashman, Flaum, Gupta y Andreasen, 1996)	176	5	X	√	X	No se dispone de datos
(Malla, Norman, Aguilar y Cortese, 1997)	100	3	X	X	X	Ninguna
(Cuesta, Campos, García-Jalón, Sánchez-Torres y Peralta, 2012)	177	2.1	X	X	X	Síntomas negativos: coordinación motora
(Mechri y cols., 2009) Muestra 1	69	6.1	X	√	√	No evaluado
(Mechri y cols., 2009) Muestra 2	66	9.9	X	√	√	No evaluado
(Prikryl, Ceskova, Kasperek, y Kucerova, 2006)	92 (hombres)	<1 año	X	√	X	Ninguna

Tabla 2.3. Resumen de los estudios más importantes en que se relacionan los SNM con los síntomas clínicos en la esquizofrenia en función de la clasificación de los síndromes de Liddle. *Asociación nivel de tendencia ($p=0.09$) utilizando los síntomas negativos basados en las puntuaciones de déficit en la escala déficit/no déficit; cuando los síntomas negativos se basaban en las valoraciones de los ítems de la BPRS, la asociación no era significativa.

Tal y como se observa en la tabla anterior, los estudios no hallaron asociaciones consistentes para los tres subtipos de síntomas. Ningún estudio encontró una asociación con la distorsión de la realidad, mientras que 4 de 7 estudios hallaron una asociación significativa con los síntomas negativos (con un estudio más con una correlación a nivel de tendencia en una de las dos medidas de los síntomas negativos utilizadas) y 3 de 7 estudios encontraron una asociación significativa con la desorganización.

2.7. La relación de los SNM con la función cognitiva

La cuestión sobre si existe una relación entre los SNM y el deterioro cognitivo que caracteriza a la esquizofrenia ha sido un tema de interés desde las investigaciones iniciales. En su revisión de los primeros estudios de los SNM, Buchanan y Heinrichs (1989) hallaron evidencia de una relación inversa entre los SNM y las medidas de función generalizada, tanto en el CI (Coeficiente Intelectual) como con en el MMSE, (Mini-Mental State Examination; Folstein, Folstein y McHugh, 1975), una escala clínica ampliamente utilizada para detectar el deterioro cognitivo generalizado.

El meta-análisis de Chan y cols. (2010) apoyó estos resultados: hallaron una correlación significativa ($r=-0.33$) entre la puntuación total de los SNM y una medida general de la función cognitiva compuesta de todas las medidas cognitivas utilizadas en los 48 estudios analizados. Esto también se halló en las tres subescalas (integración sensorial $r=-0.31$; coordinación motora $r=-0.33$; secuenciación de actos motores complejos $r=-0.31$).

Chan y cols. (2010) también estudiaron las correlaciones entre los SNM y un amplio rango de áreas específicas de función cognitiva (los resultados se resumen en la Tabla 2.4.) Todas las áreas de función cognitiva correlacionaron significativamente de forma inversa con las puntuaciones totales de los SNM. El patrón fue similar para las tres subescalas de los SNM en los estudios que aportaron datos relevantes.

Correlaciones	Número de estudios	Número de sujetos	Correlación con puntuación total de SNM	Correlaciones significativas con las subescalas de los SNM
Puntuación total SNM Con Habilidades cognitivas	48	3789	-0.33	CM, IS, SAMC
Puntuación total SNM con Memoria verbal	4	383	-0.30	CM, IS (no existen datos para SAMC)
Puntuación total SNM con Memoria no verbal	6	608	-0.37	MC, IS, SAMC
Puntuación total SNM con tareas motoras	4	360	-0.30	No existen datos para las subescalas
Puntuación total con Atención	8	579	-0.29	SI, SAMC
Puntuación total SNM con CI	6	580	-0.34	SI, CM,
Puntuación total SNM con habilidad espacial	5	233	-0.35	CM, IS, no existen datos para SAMC
Puntuación total SNM con Función ejecutiva	10	641	-0.36	CM, IS, SAMC
Puntuación total SNM con lenguaje	4	344	-0.35 (NS)	CM, IS, no existen datos para SAMC

Tabla 2.4. Correlaciones entre los SNM y las áreas específicas de función cognitiva del meta-análisis de Raymond C. K. Chan y cols., 2010). Acrónimos de las Subescalas: CM (Coordinación Motora); IS (Integración Sensorial); SAMC (Secuenciación de actos motores complejos); D (Desinhibición).

Chan y cols. (2010) concluyeron que los SNM en la esquizofrenia estaban significativamente asociados al deterioro en todas las áreas de función cognitiva. Cabría destacar, sin embargo

que esta conclusión es difícil de establecer con certeza por medio del meta-análisis. Esto es debido a que las puntuaciones en algunas pruebas neuropsicológicas específicas, como por ejemplo la memoria o la función ejecutiva, estarían afectadas, no solo por un déficit específico del área evaluada, sino también por un deterioro intelectual generalizado (el cual por definición afectará a la ejecución en todas las áreas de función cognitiva).

2.8. La relación con los cambios cerebrales

Como signo de disfunción neurológica, aunque de forma sutil, la presencia de los SNM en la esquizofrenia plantea la cuestión acerca de si muestran una asociación con las alteraciones cerebrales estructurales también encontradas en la enfermedad. A lo largo de los años, un número importante de estudios ha examinado esta cuestión.

Las primeras investigaciones que estudiaron la asociación de los SNM con cambios estructurales cerebrales utilizaron la Tomografía Computerizada (TC). Un estudio, (Weinberger y Wyatt, 1982) halló una asociación con el ensanchamiento de los ventrículos laterales, pero otros dos estudios posteriores (King y cols., 1991; Kolakowska y cols., 1985) no pudieron replicar los resultados.

Tal y como se ha comentado en el Capítulo 1, la MRI (imagen por resonancia magnética) tiene una resolución de imagen superior y también permite un examen sofisticado de la relación entre los SNM, medidos mediante diferentes escalas específicas, y los cambios en diferentes subregiones del cerebro. Bottmer y cols. (2005) en un estudio con 37 pacientes con un primer episodio encontraron que la puntuación total de la escala de SNM

correlacionaba de forma inversa y significativamente con el volumen cerebelar derecho, pero no con el izquierdo. Sin embargo, cuando el ICV (índice de volumen intracraneal) se incluía como cofactor, las diferencias entre el grupo de pacientes y de controles desaparecían.

Bersani y cols. (2007) estudiaron las correlaciones entre la escala NES y las medidas del lóbulo temporal medial, la atrofia del vermis cerebelar y varias mediciones a nivel ventricular en 33 pacientes con esquizofrenia crónica. Aunque en el estudio utilizaron las subescalas también midieron las correlaciones con los ítems de la NES individualmente. Los autores hallaron que la ampliación ventricular lateral mostraba una correlación significativa positiva con solo un ítem (la estereognosia derecha). También, se halló un número importante de correlaciones significativas con otros ítems individuales y con algunas de las subescalas; mayoritariamente se halló con aspectos de integración sensorial y de coordinación motora.

En un estudio más grande, Keshavan y cols. (2003) evaluaron un grupo de 90 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia que no habían sido nunca tratados previamente y a los que se les administró la escala NES para los SNM. El principal foco de su análisis se dirigió al denominado córtex asociativo heteromodal (es decir áreas del córtex sin funciones primarias sensoriales, incluyendo el córtex dorsolateral prefrontal, el giro superior temporal y el córtex inferior parietal), aunque también examinaron otras estructuras como el cerebelo. Los autores no miraron las correlaciones entre volúmenes en estas regiones con la puntuación total de los SNM, sino con las subescalas basándose en un análisis factorial de las puntuaciones de los ítems individuales. Hallaron una correlación negativa significativa entre un factor que abarcaba ítems para movimientos repetitivos y los volúmenes del caudado y del cerebelo. Además, encontraron correlaciones negativas significativas entre un factor

denominado “anormalidades cognitivas/perceptivas” (que incluían demandas cognitivas más complejas como la memoria verbal, la integración audio-visual y el test mano-cara) y el núcleo caudado y el cerebelo así como con el volumen del córtex dorsolateral prefrontal y con el giro superior temporal.

Está claro que estos tres estudios no han mostrado hallazgos consistentes. También, ya que todos los estudios examinaron las correlaciones con un rango diferente de medidas cerebrales, son vulnerables a las diferencias metodológicas (comentadas en el Capítulo 1) pudiendo dar lugar a falsos positivos debido a la falta de comparaciones múltiples. Otros estudios han utilizado todo el cerebro, técnicas basadas en vóxeles, cuya una de las ventajas es la habilidad para evitar este problema. Estos estudios serán revisados en el Capítulo 5.

2.9. La relación con el tratamiento psicofarmacológico

La gran mayoría de pacientes con esquizofrenia toman tratamiento antipsicótico a largo plazo, y es bien conocido que la medicación antipsicótica tiene efectos secundarios neurológicos. Estos son los llamados síntomas extrapiramidales, un rango de manifestaciones asociadas a la disfunción de los ganglios basales: parkinsonismo, distonía aguda y discinesia tardía. También se incluye bajo esta denominación la acatisia, cuya relación con la disfunción de los ganglios basales es más incierta (Cunningham Owens, 2014). Aunque los signos neurológicos menores, más allá de los síntomas extra-piramidales no se consideran actualmente efectos secundarios de los fármacos antipsicóticos, la cuestión sobre si el tratamiento antipsicótico contribuye a su aparición o influye en la severidad de los mismos ha sido estudiada en un número pequeño de estudios.

Dazzan y Murray (2002) revisaron los estudios más relevantes acerca de esta cuestión. En un primer lugar, destacaron que la prevalencia de los SNM en los pacientes con un primer episodio psicótico estaba en el rango de entre el 5% y hasta más del 50%. Dos de los estudios revisados examinaron la frecuencia de SNM en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia que nunca habían recibido tratamiento y también encontraron una frecuencia significativamente más alta en ellos que en los sujetos controles sanos. Los investigadores también revisaron otros estudios que examinaban la asociación entre la presencia de SNM y la presencia de discinesia tardía en muestras de pacientes con esquizofrenia y encontraron que no existía evidencia de asociación significativa.

Dazzan y Murray (2002) concluyeron que los estudios demostraban de forma convincente que los SNM no pueden ser explicados simplemente como debidos al factor de tratamiento con antipsicóticos. Sin embargo, la existencia de algún tipo de relación entre los SNM y los efectos extra-piramidales no está completamente descartada. Así, un estudio grande que ellos mismos citaron (Gupta y cols., 1995) halló SNM en un 23% de los pacientes sin tratamiento farmacológico; sin embargo la proporción era más alta , del 46%, en los pacientes tratados.

2.10. La especificidad de los SNM en la esquizofrenia

Está ampliamente aceptado que los SNM no se observan exclusivamente en la esquizofrenia, sino también en los trastornos afectivos mayores, incluyendo la depresión mayor y el trastorno bipolar. En una revisión de 17 estudios, Boks y cols. (2000) encontraron cifras de SNM individuales en rango del 10% al 46% en pacientes con esquizofrenia; las tasas correspondientes en los trastornos afectivos (incluyendo tanto la depresión mayor como el trastorno bipolar) iban en rango del 0% al 76%. Por lo general, los valores de los signos en

la categoría de integración sensorial (IS) fueron superiores en la esquizofrenia, sucediendo lo mismo para la categoría de coordinación motora (CM); en cuanto a la secuenciación de actos motores complejos (SAMC) no había datos suficientes para comparar los dos grupos.

Los SNM también han sido estudiados de forma ocasional en otros trastornos, por ejemplo el trastorno antisocial de la personalidad (Lindberg y cols., 2004) y el trastorno por estrés post-traumático (Gurvits, Gilbertson, Lasko, Orr y Pitman, 1997). Sin embargo, la enfermedad que ha mostrado más atención desde esta perspectiva es el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC). En un meta-análisis de 15 estudios (Jaafari y cols., 2012) hallaron evidencia de cifras elevadas de SNM, valorados tanto individualmente como a través de escalas. Los valores elevados se observaron principalmente para integración sensorial, coordinación motora y reflejos primitivos (secuenciación de actos motores complejos no fue estudiada por separado). El mismo grupo posteriormente llevó a cabo dos estudios prospectivos, aunque los resultados aquí fueron menos claros. En uno de estos Jaafari y cols. (2012), mediante la escala CNI valoraron dos muestras de pacientes con TOC (N= 35 y 59) y sujetos controles (N=39 y 49) y encontraron que las puntuaciones de los SNM fueron significativamente elevadas en los pacientes tanto para la puntuación total como para las tres subescalas (integración sensorial, coordinación motora y reflejos primitivos). Sin embargo, en otro estudio Jaafari y cols. (2011) compararon tres grupos (pacientes con TOC, pacientes con esquizofrenia y sujetos controles sanos) valorados mediante los 23 ítems de la escala Krebs para SNM; los pacientes con TOC (N=49) no se diferenciaron significativamente de los sujetos controles sanos (N=54).

Un grupo final de individuos en los que se han estudiado los SNM es el grupo de familiares de los pacientes con esquizofrenia. Chan y Gottesman, (2008) identificaron un grupo de estudios, generalmente con muestras pequeñas, en los que se encontraron valores más altos de SNM en hermanos sanos de pacientes con esquizofrenia que en los sujetos controles. En estudios de los gemelos monocigotos sanos de pacientes con esquizofrenia también se mostraron mayores cifras de SNM (Niethammer y cols., 2000).

Más adelante Chan y cols. (2010) meta-analizaron 6 estudios que examinaban los SNM en hermanos, gemelos, descendientes y sujetos controles. Algunos de estos estudios tenían muestras amplias (hasta 44 familiares, 74 hermanos). De forma generalizada se encontró que los familiares tenían menor frecuencia de SNM que los pacientes con esquizofrenia, pero aun así la presencia de SNM en los familiares era significativamente más elevada que en los sujetos controles. Los autores concluyeron que los resultados encontrados evidenciaban que los SNM eran de naturaleza familiar y podían ser útiles como biomarcadores o “endofenotipos” de la enfermedad.

En resumen, los SNM han sido estudiados ampliamente en relación a diferentes variables de interés con la finalidad, aunque no exclusiva, de conocer mejor su papel conceptual en la enfermedad. La evidencia encontrada para la variable edad ha sido diversa, desde correlaciones de mayor presencia de SNM en pacientes más jóvenes a también mayor presencia en pacientes más mayores. Por contra, la evidencia no sugiere ninguna diferencia entre sexos en la frecuencia de los SNM en la esquizofrenia. La relación entre los SNM y el nivel de funcionamiento pre-mórbido ha sido relativamente poco estudiada y no existe actualmente evidencia que indique una sólida asociación. De forma considerable ha sido

estudiada la relación de los SNM con los síntomas de la enfermedad. Aquí, la evidencia es controvertida y depende de la forma en que se conceptualizan los síntomas clínicos y se evalúan los SNM. Los estudios recientes que han utilizado la clasificación de las tres categorías de Liddle no son completamente consistentes, pero claramente sugieren que no existe relación con la distorsión de la realidad, mientras que hay más evidencia de asociación con los síntomas negativos y con el síndrome de desorganización. Una variable que presenta un amplio consenso de evidencia es la función cognitiva. La gran mayoría de estudios que han evaluado la función cognitiva (tanto global como de funciones específicas) han encontrado una correlación significativa e inversa con la presencia de SNM; es decir, a menor rendimiento en la función cognitiva mayor presencia de SNM. Finalmente, un número relativamente pequeño de estudios han examinado si los SNM se relacionan con las alteraciones cerebrales estructurales encontradas en los pacientes con esquizofrenia. Mientras los primeros estudios realizados con el TC fueron poco concluyentes, los estudios con MRI (específicamente con la metodología convencional de regiones de interés) han encontrado evidencia de asociaciones aunque las regiones cerebrales implicadas han variado considerablemente entre los estudios.

CAPÍTULO 3: OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1. Objetivos

El objetivo general de los dos estudios de la presente tesis es el de llevar a cabo un análisis de los SNM en los pacientes con esquizofrenia crónica, examinar su relación con tres aspectos de la enfermedad: los síntomas (en términos de la clasificación de Liddle como la distorsión de la realidad, los síntomas negativos y la desorganización) en donde existen pocos estudios previos; el deterioro cognitivo, tanto general como específico; y las alteraciones estructurales cerebrales que caracterizan la enfermedad.

Los estudios se dirigen a estudiar las asociaciones relevantes en muestras relativamente amplias para facilitar los análisis de correlaciones. También, se ha prestado una especial atención a los factores que pueden actuar como fuentes de confusión, como la edad, el sexo y también el nivel general de la función intelectual con respecto a los déficits neuropsicológicos, tal y como se describe en el Capítulo 2.

Otro objetivo es investigar estas cuestiones utilizando medidas detalladas y bien validadas. Los SNM han sido evaluados utilizando una escala estandarizada, la NES. En relación a la cuestión neuropsicológica, dado que la esquizofrenia está particularmente asociada al déficit cognitivo en memoria y función ejecutiva, el estudio ha utilizado dos baterías de pruebas bien validadas, y cuyas puntuaciones de los subtests se pueden combinar en una puntuación total: la RBMT (Rivermead Behavioural Memory Test) y la BADS (Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome). Con respecto a la parte de neuroimagen del estudio, se ha decidido utilizar análisis de vóxeles de todo el cerebro, en vez del llamado método convencional utilizando la pre-selección de regiones de interés, dado que tiene ventajas en términos de sensibilidad y de detectar cambios sin la necesidad de la pre-selección de las regiones de interés.

Los dos estudios utilizan también sujetos controles sanos. Esto se ha realizado con la finalidad de confirmar que los SNM están presentes con mayor frecuencia en la muestra empleada de sujetos con esquizofrenia (Estudio 1) y que los pacientes con esquizofrenia muestran cambios estructurales cerebrales en comparación con los sujetos controles (Estudio 2).

Objetivos específicos de los dos estudios

Para el Estudio 1 los objetivos son los siguientes:

- a) examinar el grado en que los SNM en los pacientes con esquizofrenia crónica están asociados a la presencia de la distorsión de la realidad, los síntomas negativos y la desorganización;
- b) examinar en qué medida los SNM están asociados al deterioro intelectual general y al deterioro en la memoria y la función ejecutiva en la muestra de pacientes.

Para el Estudio 2 los objetivos son:

- a) examinar el grado en que los SNM tienen correlatos en los cambios estructurales cerebrales en los pacientes con esquizofrenia crónica, específicamente en los cambios de volumen de la sustancia gris.

3.2. Hipótesis

Estudio 1.

1. Los SNM estarán presentes con una frecuencia significativamente mayor en una muestra de pacientes con esquizofrenia crónica que en una muestra de sujetos controles apareados.
2. Las puntuaciones de los SNM en la muestra de pacientes con esquizofrenia se correlacionarán significativamente con las puntuaciones de los síntomas negativos y los síntomas de desorganización, pero no con la distorsión de la realidad.
3. Las puntuaciones de los SNM en la misma muestra de pacientes correlacionarán significativamente de forma inversa con la función intelectual general, medida mediante el CI actual. La correlación también será inversamente significativa en la asociación con las puntuaciones de las escalas de memoria y de función ejecutiva, y esta correlación se mantendrá significativa cuando se controle mediante el CI actual.

Estudio 2

4. Utilizando el método de morfometría basada en vóxeles de todo el cerebro (whole-brain voxel-based morphometry), en una muestra de pacientes con esquizofrenia crónica, se hallarán clústers de correlación significativa entre las puntuaciones de los SNM y áreas de volumen de sustancia gris. Dada la diversidad de resultados que se encuentran en los estudios de neuroimagen estructural, no se realizan hipótesis en cuanto a la localización de los clústeres.
5. Cualquier correlación significativa hallada con algún clúster será inversa, por ejemplo, una mayor puntuación de SNM se asociará a una reducción de volumen cerebral.

CAPÍTULO 4:

**ESTUDIO 1. LA RELACIÓN ENTRE LOS SNM,
LOS SÍNTOMAS CLÍNICOS Y LA FUNCIÓN COGNITIVA EN LA
ESQUIZOFRENIA**

4.1. Antecedentes

La investigación acerca de la relación de las diferentes clases de síntomas en la esquizofrenia ha sido un tema importante en la literatura de los SNM tal y como se ha descrito en el Capítulo 2. Así, en el meta-análisis de Chan y cols. (2010) los autores encontraron 25 estudios que habían evaluado las asociaciones de los SNM tanto con los síntomas positivos (que incluían los delirios, las alucinaciones y el trastorno formal del pensamiento) como con los síntomas negativos. Hallaron que los SNM se asociaban significativamente a los síntomas negativos ($r=0.35$) en 15 estudios y en menor medida a los síntomas positivos ($r=0.19$) en 10 estudios.

Sin embargo, tal y como se ha comentado en el Capítulo 1, la separación de los síntomas de la esquizofrenia en dos grupos, positivos y negativos, ha sido reemplazada en los últimos años por una triple clasificación: síndrome de distorsión de la realidad, síndrome negativo y síndrome de desorganización. Aun así, hasta la actualidad solo un pequeño número de estudios han examinado las correlaciones entre los SNM y los síntomas clasificados de esta manera. Ninguno de los 7 estudios de este tipo revisados en el Capítulo 2 (Tabla 2.3.) halló correlaciones significativas con la distorsión de la realidad. En cambio, 4 y 3 de estos 7 estudios encontraron correlaciones significativas con los síntomas negativos y con los de desorganización respectivamente.

Otro importante tema de estudio de los SNM en los últimos años ha sido su asociación con el deterioro cognitivo en la esquizofrenia. Chan y cols. (2010) en su meta-análisis identificaron 48 estudios que habían evaluado las asociaciones de los SNM con uno o más aspectos de la función cognitiva. Estos estudios no dejan duda acerca de que los SNM

muestran una correlación significativa inversa con la función intelectual general, y con todas las áreas de función neuropsicológica examinadas, encontrándose en el rango de -0.29 a -0.37.

Sin embargo, si bien estos estudios sitúan la existencia de una asociación con el deterioro intelectual general fuera de toda duda, no está tan claro si los estudios meta-analizados por Chan y cols. (2010) pueden establecer también una asociación con áreas cognitivas específicas como la función ejecutiva y la memoria. Esto es debido a que, tal y como se ha señalado en el Capítulo 2, el deterioro intelectual general por definición también afecta a todas las áreas específicas de la función neuropsicológica. Para ello, se deberían desarrollar estudios a nivel individual, por ejemplo, evaluando a pacientes que globalmente estén preservados intelectualmente o controlando estadísticamente los efectos del deterioro general intelectual en una muestra de pacientes no seleccionada.

Por consiguiente, el objetivo del primer estudio de esta tesis es el de examinar las asociaciones entre los SNM con, por un lado, los síntomas de la enfermedad, y por el otro, el deterioro cognitivo encontrado en los pacientes con este trastorno. Las asociaciones con los síntomas fueron valoradas para la distorsión de la realidad, los síntomas negativos y la desorganización. Para la relación con el deterioro cognitivo el foco fue dirigido no solamente hacia el deterioro cognitivo general sino también hacia la memoria y la función ejecutiva, dos áreas implicadas de forma notable en el trastorno, como se ha comentado anteriormente.

4.2. Metodología

4.2.1. Participantes

La muestra clínica constaba de 78 pacientes con esquizofrenia crónica: 59 eran hombres y 19 mujeres. Todos los pacientes fueron reclutados de distintas unidades de hospitalización psiquiátrica del CASM Hospital Benito Menni: Unidad de larga estancia, Unidad de Agudos, Unidad de Subagudos, Unidad de Hospitalización parcial. Estos cumplían los criterios DSM-IV para el diagnóstico de esquizofrenia y el criterio de enfermedad crónica, con una duración del trastorno de ≥ 2 años.

Se requirió que los pacientes estuvieran lo suficientemente estables a nivel clínico como para que se pudieran administrar y ejecutar las pruebas. Otros criterios de inclusión fueron: edad entre los 18 y los 65 años y un nivel de funcionamiento intelectual pre-mórbido dentro de la normalidad, basado en la revisión de los cursos clínicos de las historias y en una prueba de CI pre-mórbido, el Test de Acentuación de Palabras (TAP).

Por otra parte, los criterios de exclusión fueron: historia de abuso o dependencia de sustancias tóxicas durante el año previo a la participación del estudio, historia de daño cerebral como traumatismos cerebrales y finalmente presencia de otras enfermedades neurológicas o enfermedades somáticas con afectación neurológica concomitante.

Aunque el principal objetivo del estudio fue el de valorar la asociación de los SNM en este grupo de pacientes, también se reclutó una muestra de sujetos controles sanos ($N=36$, 18 hombres y 18 mujeres). Esto se realizó con el fin de confirmar que la muestra de pacientes

mostraba un aumento de los SNM con respecto a la de controles. Los voluntarios se reclutaron a través de un anuncio publicado tanto en el hospital como en la localidad de referencia (además de las peticiones de colaboración realizadas boca a boca por parte de los componentes de la unidad de investigación). Este grupo de participantes cumplieron los mismos criterios de exclusión que los pacientes. Además, se preguntó a los sujetos controles acerca de una posible historia de enfermedad psiquiátrica, de si recibían tratamiento con medicación psicótropa, o de historia de enfermedad psiquiátrica familiar en parientes de primer grado. Ante la presencia de cualquiera de estos casos los sujetos eran excluidos de la muestra.

Esta investigación fue diseñada y desarrollada de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki para la investigación médico-ética en la que están involucradas personas humanas. El Comité Ético Científico del Hospital Psiquiátrico Benito Menni CASM de Sant Boi de Llobregat, aprobó el protocolo de investigación diseñado. Todos los participantes (tanto sujetos enfermos como sujetos controles sanos) fueron informados oralmente y por escrito de los criterios de participación en el estudio y de los criterios de voluntariedad (inclusión y abandono del estudio en cualquier momento). En el caso de los pacientes se informó de que su participación no supondría ninguna afectación o cambios en el tratamiento general que estaban recibiendo. Así, finalmente ambos grupos de participantes firmaban el consentimiento informado.

4.2.2. Valoración de los Signos Neurológicos Menores

Los Signos Neurológicos Menores (SNM) fueron valorados a través de la Escala de Evaluación Neurológica (NES) (Buchanan y Heinrichs, 1989) (Anexo 1).

Como se ha descrito en el Capítulo 2, se trata de una escala estructurada que contempla un amplio abanico de signos neurológicos recogidos en 26 ítems. Los ítems de la escala se puntúan de la siguiente manera: 0 (ausencia de SNM), 1 (SNM leve o presencia de alteración), 2 (SNM severo o alteración importante). La suma de las puntuaciones de estos ítems genera una puntuación total máxima de 78 puntos ya que determinados ítems se valoran a través de la ejecución bilateral, de la parte derecha y la izquierda de las manos y ojos fundamentalmente (en el Anexo 1 se adjunta la hoja de recogida de datos).

De forma similar a otras escalas de signos neurológicos menores, en la NES se obtienen puntuaciones para tres subescalas, basadas en el agrupamiento conceptual de los signos: Índice de Integración Sensorial, Índice de Coordinación Motora, Índice de Secuenciación de Actos Motores Complejos. La subescala de integración Sensorial (IS) puntúa un máximo de 14 puntos e incluye los ítems de integración audio-visual, estereognosia, grafestesia, extinción (test cara-mano) y confusión derecha-izquierda. La subescala de coordinación motora (CM) puntúa un máximo de 14 puntos y contempla la marcha en tándem, movimientos rápidos alternantes, oposición dedo-pulgar, el test dedo-nariz. La subescala de secuenciación de actos motores complejos (SAMC) puntúa de forma máxima en 12 puntos e incluye la prueba puño-aro, la prueba puño-canto-palma y la prueba de Ozeretski y la parte B de la prueba de golpeteo rítmico.

Además, la NES incluye algunos ítems que conforman una subescala denominada “otros” que no encajan en las tres categorías anteriores: el desbordamiento adventicio, el test de Romberg, el temblor, la memoria inmediata, los movimientos en espejo, la parte A del golpeteo rítmico, la sincinesia, la convergencia de la mirada, la impersistencia de la mirada.

Los reflejos glabellar, de hociqueo, de prensión y de succión también forman parte de esta subescala, pero generalmente no se valoran en los estudios, dado que extrañamente se observan en los pacientes que estudiamos. Por tanto, las puntuaciones de la subescala “otros” se contemplan en la puntuación total pero ésta no se analiza por separado en los estudios.

La distribución de los ítems en las diferentes subescalas, se observa en la siguiente tabla (Tabla 4.1.)

SUBESCALAS	ÍTEMS
Integración Sensorial (IS) Puntuación máxima=14	integración audio-visual, estereognosia, grafestesia, extinción (test cara-mano) y confusión derecha-izquierda
Secuenciación de actos motores complejos (SAMC) Puntuación máxima=12	prueba puño-aro, la prueba puño-canto-palma y la prueba de Ozeretski y la parte B de la prueba de golpeteo rítmico
Coordinación motora (CM) Puntuación máxima=14	marcha en tándem, movimientos rápidos alternantes, oposición dedo-pulgar, el test dedo-nariz
Otros	desbordamiento adventicio, el test de Romberg, el temblor, la memoria inmediata, los movimientos en espejo, la parte A del golpeteo rítmico, la sincinesia, la convergencia de la mirada, la impersistencia de la mirada y los reflejos (glabellar, de hociqueo, de prensión, de succión)

Tabla 4.1. Resumen de las puntuaciones y subescalas de las NES con los ítems correspondientes

4.2.3 Valoración clínica

Para la valoración psicopatológica se utilizó la versión española de la escala de PANSS (Positive and Negative Symptoms Scale) (Kay, Fiszbein y Opler, 1987; Peralta Martín y Cuesta Zorita, 1994). La escala consiste en la administración de 30 ítems divididos en tres áreas: la escala positiva, la escala negativa y la escala de psicopatología general. Los valores

están basados en las respuestas a las preguntas realizadas por el examinador y en la observación directa (Anexo 2).

Las puntuaciones para los síndromes de distorsión de la realidad, de síntomas negativos y de síntomas de desorganización se calcularon a través de las puntuaciones de los síntomas relevantes, según diversos estudios de factor analítico de la escala PANSS (Wallwork, Fortgang, Hashimoto, Weinberger y Dickinson, 2012). Los ítems que contribuyen a las puntuaciones del síndrome de distorsión de la realidad son: los delirios, las alucinaciones, la grandiosidad, la suspicacia/el perjuicio y los pensamientos inusuales. Los ítems que conforman el síndrome negativo son: el embotamiento afectivo, el retraimiento emocional, el contacto pobre, el retraimiento social, la fluidez de la conversación, el pensamiento estereotipado y el enlentecimiento motor. Finalmente, los ítems que componen el síndrome de desorganización son: la desorganización conceptual, el pensamiento abstracto y la atención deficiente.

4.2.4. Valoración de las funciones cognitivas

El CI en los dos grupos (CI pre-mórbido en los pacientes) fue estimado utilizando la prueba de lenguaje TAP (Test de Acentuación de Palabras. Ser, González-Montalvo, Martínez-Espinosa, Delgado-Villapalos y Bermejo, 1997). Esta prueba es conceptualmente similar a la prueba NART (National Adult Reading Test; Nelson, 1982) que se utiliza en el Reino Unido y a la prueba WRAT (Wide Range Achievement Test; Jastak y Wilkinson, 1984) que se utiliza en los Estados Unidos con las mismas finalidades. Las tres pruebas valoran la habilidad de pronunciar palabras, una habilidad que se mantiene relativamente preservada incluso cuando se pierde el conocimiento del significado debido a una enfermedad neurológica como el daño cerebral o la demencia. Mientras el NART y el WRAT aprovechan las muchas palabras

existentes en inglés que no siguen las normas de pronunciación, el TAP utiliza palabras sin acentuar y que se usan con muy baja frecuencia. La puntuación del TAP puede convertirse en una estimación del CI cuya fiabilidad se ha demostrado en los sujetos sanos (Gomar y cols., 2011). (Véase Anexo 3).

Para la realización de la evaluación neuropsicológica se examinaron tres aspectos de la función cognitiva en los pacientes con esquizofrenia: la función intelectual generalizada actual, la función ejecutiva y la memoria.

La función intelectual general fue evaluada midiendo el CI actual utilizando cuatro subescalas del WAIS-III, dos de tipo verbal (Vocabulario y Semejanzas) y dos de tipo manipulativo (Matrices y Cubos), pro-rateadas para obtener un índice del CI total (Anexo 4). El uso del CI actual en conjunción es una forma ampliamente utilizada para medir el daño intelectual en trastornos neurológicos asociados al declive intelectual de la misma forma que en la esquizofrenia (Crawford y Parker, 1992).

La función ejecutiva fue evaluada utilizando la batería Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS; Wilson, Burgess y Emslie, 1996). Fue creada para la medición de la función ejecutiva a través de seis pruebas diferentes, habiendo sido estandarizada para grupos de sujetos sanos así como para grupos de sujetos con daño cerebral. Se desarrolló con el objetivo de ser válida a nivel ecológico, es decir utilizando en la medida de lo posible pruebas que reproducen las tareas ejecutivas que se llevan a cabo en la vida diaria. Los seis subtests de la batería se muestran en la Tabla 4.2. y cubren diferentes aspectos de la función ejecutiva como la estimación cognitiva, la flexibilidad, la planificación, la solución de problemas, la toma de decisiones ante demandas de multitareas. Las puntuaciones de los subtests son de 0-4 que sumados proporcionan una puntuación perfil.

Existe una adaptación española para su aplicación en población sana así como en grupos de sujetos con esquizofrenia (Vargas, Sanz y Marín, 2009). Las puntuaciones en detalle de la escala BADS se muestran en el Anexo 5.

Subtest o nombre de la tarea	Concepto evaluado
Cambio de regla en juego con Cartas	Flexibilidad cognitiva.
Programa de acción	Habilidad para resolver problemas prácticos.
Búsqueda de la clave	Habilidad para formular estrategias.
Juicio temporal	Habilidad para estimar la duración de varios eventos.
Test del mapa del Zoo	Habilidad de juicio y planificación en situaciones con y sin interferencia de una estructura externa.
Seis elementos modificados:	Monitorización de la ejecución, esquemas de tarea, planificación y juicio.

Tabla 4.2. Subtests de la Escala BADS

El Rivermead Behavioural Memory Test (RMBT) (Wilson, Cockburn y Baddeley, 1985) es una prueba sensible y útil para la evaluación de los problemas de memoria asociados a la edad o a algún tipo de trastorno o daño producido tanto en niños como en adultos. De la misma forma que la BADS fue diseñada para tener validez ecológica, es decir orientada al tipo de problemas de memoria encontrados en la vida cotidiana. La componen 12 subtests que evalúan la memoria verbal, el reconocimiento, la orientación, el recuerdo de una ruta y tres medidas de memoria prospectiva, la habilidad de acordarse de hacer cosas. Cada subtest es puntuado de 0 a 2 y sumados da una puntuación perfil (rango de 0-24) ya que cuenta con baremos correspondientes para grupos de edad. En la Tabla 4.3. se muestran

los 12 subtests de la RBMT y los dominios que evalúan (los detalles se presentan en el Anexo 6).

Subtest o nombre de la tarea	Concepto evaluado
Recuerdo del nombre y apellido de persona Recuerdo de un artículo del diario	Recuerdo verbal
Recuerdo de un objeto escondido Recuerdo de una cita	Memoria prospectiva
Reconocimiento de caras y dibujos Recuerdo de una ruta	Reconocimiento no verbal
Dar un mensaje	Memoria prospectiva
Orientación en lugares y tiempo, acontecimientos actuales	Orientación en espacio y acontecimientos
Fecha	Orientación en tiempo

Tabla 4.3. Subtests de la Escala RBMT

Ambas pruebas (la BADS y la RBMT) han sido validadas en grupos de sujetos adultos sanos y se han establecido los rangos de puntuaciones para las ejecuciones normales y las deficitarias.

4.2.5. Análisis estadístico

En un primer paso, se examinó la normalidad de las distribuciones de las puntuaciones de los SNM en los pacientes y los controles. Cuando las puntuaciones del total y las subescalas de los SNM de los pacientes y los controles no diferían significativamente de la normalidad se compararon utilizando t-tests. Si diferían significativamente, en cualquier grupo, entonces se aplicaría la prueba no-paramétrica del Test de Mann-Whitney.

Seguidamente, se realizaron las correlaciones entre las puntuaciones de los SNM y las variables clínicas y neuropsicológicas en el grupo de pacientes. Debido a la evidencia existente de que los SNM están asociados a variables como la edad y el TAP, y de forma menos clara al sexo (véase Capítulo 2), también se examinaron las asociaciones con estas variables en la muestra actual. Para el análisis de las asociaciones se utilizó la correlación de Pearson ya que este método permite la introducción de covariables. En el caso de encontrarse desviaciones de la normalidad en las puntuaciones de los SNM, de forma adicional se realizó la correlación de Spearman que no requiere una distribución normal subyacente.

Las correlaciones entre las puntuaciones de los SNM y las variables de las dos pruebas neuropsicológicas específicas, la BADS y el RBMT, se valoraron primero con las covariables mencionadas anteriormente (edad, sexo y TAP) y posteriormente, los análisis se repitieron con el CI actual como co-variable. Esto se realizó debido a que se esperaba que el deterioro general intelectual, medido con el CI actual en nuestro estudio, influenciara al rendimiento en las áreas específicas de la función neuropsicológica. Así, se obtendría un indicativo acerca de si la memoria y la función ejecutiva estaban afectadas por encima del propio deterioro general intelectual.

4.3. Resultados

4.3.1. Datos sociodemográficos del grupo de pacientes y del grupo control.

Los datos demográficos de los pacientes y los controles se muestran en la Tabla 4.4. Se puede observar que los dos grupos fueron apareados por edad y TAP (CI estimado). Sin embargo, la proporción de la variable sexo varió significativamente. Esta es otra razón por

la que el sexo fue incluido como co-variable en el análisis de comparación entre los pacientes y los controles.

	Pacientes (N=78)	Controles (N=36)	Pruebas
Media edad	36.00 (5.52)	35.89 (3.62)	t=0.11; p=0.91
Sexo (m/f)	59/19	18/18	Fisher's exact; p=0.01
TAP-CI estimado	22.48 (4.69)	23.69 (3.62)	t=1.36; p=0.17
Media			
Años de evolución	22.09 (9.44)	--	--
Síndrome distorsión de la realidad	15.11 (6.01)	--	--
Síndrome negativo	18.07 (5.73)	--	--
Síndrome de desorganización	9.97 (3.66)	--	--
PANSS puntuación total	40.94 (14.86)	--	--

Tabla 4.4. Datos demográficos del grupo de pacientes y del grupo control. Valores mostrados: medias y desviación estándar entre paréntesis (SD)

4.3.2. Las puntuaciones de los SNM en el grupo pacientes y en el grupo control.

La distribución de las puntuaciones totales de la escala total de SNM no fue significativamente diferente en cuanto a normalidad en los pacientes (Kolmogorov-Smirnov test = 1.01, p= 0.25) ni en los controles (Kolmogorov-Smirnov test = 0.84; p= 0.48). La puntuación media de los SNM totales para los pacientes fue de 23.15 ± 12.07 comparada con la puntuación de 9.19 ± 8.21 para el grupo de controles. Con el sexo como co-variable, hubo una diferencia altamente significativa ($F=19.63$, $p<0.001$).

En relación a la distribución de las puntuaciones de las tres subescalas, la de integración sensorial no difería significativamente de la normalidad, aunque mostró una tendencia hacia la desviación de la normalidad en ambos grupos (Kolmogorov-Smirnov (KS) test en el grupo de pacientes = 1.25, $p= 0.09$; test en el grupo de controles = 1.26, $p=0.08$). Para la subescala de coordinación motora la distribución fue significativamente diferente tanto en los pacientes como en los controles (KS test en el grupo de pacientes = 2.07, $p <0.001$; KS test en el grupo de controles = 2.63, $p <0.001$). Para la subescala de secuenciación de actos motores complejos la distribución no fue significativamente diferente de la normalidad en el grupo de pacientes (KS 1.17, $p= 0.13$), pero sí en el grupo de controles (KS 2.22, $p <0.001$). Por esta razón, se muestran en la Tabla 4.5. las puntuaciones medianas y los rangos intercuartiles en vez de las medias y las desviaciones estándar para las tres subescalas en los pacientes y los controles sanos. Se puede observar que las puntuaciones son substancialmente más elevadas en los pacientes en los tres casos (la comparación estadística formal de estas distribuciones es difícil debido a la necesidad de incluir el sexo como una co-variable).

	Pacientes	Controles
Integración sensorial	5 (0.27- 0.7)	2 (0.00-4.00)
Coordinación Motora	2 (0.1- 0.425)	0 (0.00-0.75)
Secuenciación de actos motores complejos	4 (0.2- 0.8)	0 (0.00- 0.17)

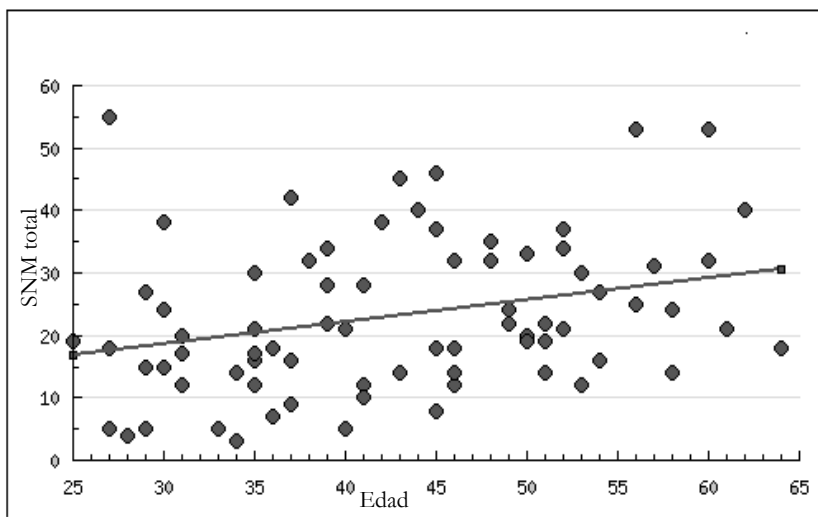
Tabla 4.5. Puntuaciones medianas (rango intercuartil) de las tres subescalas en la muestra de pacientes y de controles sanos.

4.3.3 Correlaciones entre las puntuaciones de los SNM y las variables demográficas en el grupo de pacientes.

Antes de llevar a cabo el análisis de correlaciones, se evaluó la presencia de valores atípicos (“outliers”) en la distribución de las puntuaciones de los SNM, ya que la presencia de los mismos podía ejercer alguna influencia en las correlaciones. Esto se realizó convirtiendo los valores en puntuaciones Z y considerando un valor de >-3 o <3 como valor atípico. De esta manera se constató la ausencia de valores atípicos tanto en la puntuación global como en las tres subescalas.

En relación a la variable edad y la puntuación total de SNM, se encontró una correlación positiva ($r= 0.29$, $p= 0.01$), indicando que las puntuaciones de los SNM eran mayores con el aumento de la edad. Dado que Chan y cols. (2015) hallaron evidencia para una relación curvilínea entre los SNM y la variable edad en los controles (siendo menos aparente en el grupo de pacientes), se examinó el ajuste de modelos lineales y cuadráticos. Los resultados se muestran a continuación (Figura 4.1.). Se puede observar que el ajuste fue muy similar para ambos modelos.

Modelo de regresión lineal en pacientes ($Y=8.21+0.349x$):



Modelo de regresión cuadrática en pacientes ($Y=11.36+0.196x+0.002x^2$):

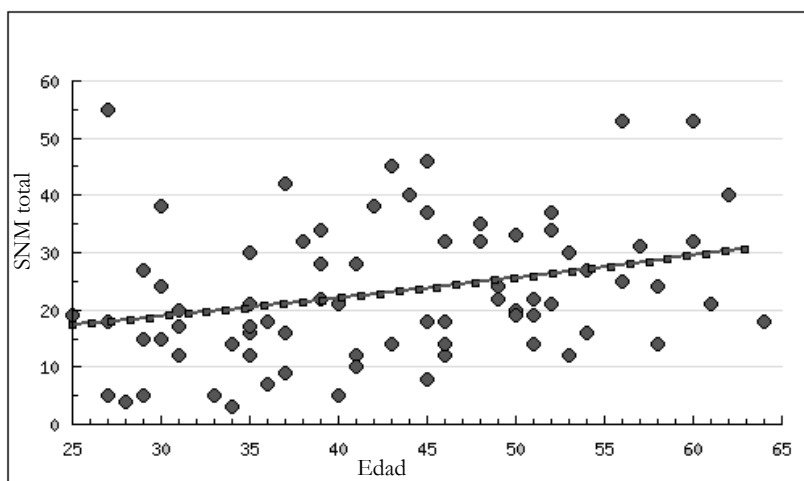


Figura 4.1: relación entre la edad y la puntuación total de los SNM en la muestra de sujetos con esquizofrenia.

En cuanto a las tres subescalas, la correlación entre la variable edad y la subescala integración sensorial fue significativa ($r= 0.37$, $p= 0.001$). Utilizando el método de Spearman, dada la tendencia hacia la desviación de la normalidad, salió el mismo resultado. Para la subescala de coordinación motora la correlación estaba a nivel de tendencia ($r= 0.20$, $p= 0.08$), convirtiéndose en significativa al aplicar la correlación de Spearman (0.24 , $p= 0.03$). Finalmente para la subescala de secuenciación de actos motores complejos la correlación estaba también a nivel de tendencia ($r= 0.20$, $p= 0.08$), y utilizando la correlación de Spearman los resultados fueron similares aunque la tendencia era más marcada hacia la significación (0.21 , $p= 0.06$).

En cuanto a la variable sexo, la puntuación total de los SNM no mostró una diferencia significativa entre hombres y mujeres (hombres $N=59$ media 22.27 ± 11.44 ; mujeres $N=19$ media 25.89 ± 13.82 , $t = -1.14$, $p=0.26$). Tampoco lo fue para las tres subescalas utilizando la prueba Mann-Whitney (integración sensorial $U=542.50$, $p=0.83$; coordinación motora $U=489.50$, $p=0.40$; secuenciación de actos motores complejos $U=449.50$, $p=0.19$).

La correlación entre la variable TAP y la puntuación total de la escala de SNM fue inversamente significativa ($r= -0.23$, $p= 0.04$), el CI estimado pre-mórbido se asocia a una mayor puntuación en los SNM. A través del análisis de las subescalas se halló una correlación significativa inversa para la de integración sensorial ($r= -0.23$, $p= 0.04$) (correlación de Spearman = -0.24 , $p=0.03$), y una correlación inversa también significativa para la subescala de secuenciación de actos motores complejos ($r= -0.24$, $p= 0.03$) (correlación de Spearman = -0.21 , $p=0.05$), pero no para la de coordinación motora ($r= -0.13$, $p= 0.25$) (correlación de Spearman = -0.08 , $p=0.46$).

4.3.4. Correlaciones entre los SNM y los síndromes de distorsión de la realidad, síndrome negativo y síndrome de desorganización.

No se encontró una correlación significativa entre la puntuación total de los SNM y los síntomas positivos ($r= 0.13, p= 0.27$). Lo mismo sucedió para los síntomas negativos ($r= 0.06, p= 0.59$). Sin embargo, la correlación con el síndrome de desorganización fue significativa a nivel de tendencia ($r= 0.22, p= 0.06$). Dado que las correlaciones entre la puntuación total de los SNM y la edad, y los SNM y el TAP fueron halladas significativas, los análisis anteriores se repitieron incluyendo estas dos variables como covariables. Esta vez, ninguna de las escalas de síntomas positivos, negativos y de desorganización mostró una correlación significativa con la escala total de los SNM (síntomas positivos: $r= 0.15, p= 0.22$; síntomas negativos: $r= 0.007, p= 0.96$; síndrome de desorganización: $r= 0.16, p= 0.18$).

Los resultados respecto a las tres subescalas sin las covariables se muestran en la Tabla 4.6. Se hallaron dos correlaciones significativas (la segunda a nivel de tendencia) con el síndrome desorganizado en dos de las subescalas: con la de integración sensorial y con la de secuenciación de actos motores complejos.

Síntomas clínicos y subescalas	Integración Sensorial	Coordinación Motora	Secuenciación de actos motores complejos
S. distorsión realidad	-0.01 ($p=0.91$)	0.14 ($p=0.23$)	0.19 ($p=0.09$)
Síndrome negativo	0.09 ($p=0.44$)	0.12 ($p=0.29$)	0.07 ($p=0.51$)
Síndrome desorganizado	0.36 ($p=0.002$)	0.15 ($p=0.19$)	0.26 ($p=0.02$)

Tabla 4.6. Correlaciones (puntuación r (p -valor)) de puntuaciones de las subescalas de los SNM y los síntomas clínicos sin covariables

Al realizar las correlaciones de Spearman se obtuvieron resultados similares en la mayoría de los casos. El nivel de tendencia de la correlación entre el síndrome de distorsión de la realidad y la subescala de secuenciación de actos motores complejos se mantuvo numéricamente similar pero siendo no significativa (0.17, $p=0.14$). La asociación entre el síndrome de desorganización y la subescala de integración sensorial se mantuvo significativa (0.39, $p<0.001$). La correlación entre el síndrome de desorganización y la subescala de coordinación motora se mantuvo no significativa (0.18, $p=0.12$). Y finalmente, la correlación de Spearman entre el síndrome desorganizado y la subescala de secuenciación de actos motores complejos se mantuvo significativa (0.28, $p=0.01$).

Al repetir los análisis añadiendo la edad y el TAP como covariables, la significación de la correlación entre el síndrome de desorganización y la subescala de integración sensorial se mantuvo significativa ($r= 0.33$, $p= 0.005$) pero con la subescala de secuenciación de actos motores complejos desapareció ($r= 0.19$, $p= 0.10$). Los valores de la correlación entre los síntomas positivos y la subescala de secuenciación de actos motores complejos no cambiaron después de controlar para dichas variables y aunque el nivel de significación se redujo ligeramente siguió siendo no significativo ($r= 0.19$, $p= 0.11$)

4.3.5. Correlaciones entre los SNM y las pruebas neuropsicológicas.

Se encontró una correlación negativa y estadísticamente significativa entre la puntuación total de la escala SNM y el CI actual mediante el WAIS ($r = -0.38$, $p = 0.001$), con la puntuación total de la prueba RBMT ($r = -0.58$, $p = 0.001$) y con la puntuación perfil de la prueba BADS ($r = -0.50$, $p = 0.001$).

Repitiendo los análisis con la edad y el TAP como covariables todas las correlaciones se mantuvieron significativas (CI actual $r = -0.35$, $p = 0.004$; RBMT, $r = -0.50$, $p = 0.001$; BADS: $r = -0.41$, $p = 0.001$).

Las correlaciones con las subescalas de los SNM se muestran en la Tabla 4.7. Los valores después de incluir la edad y el TAP como covariables se muestran entre paréntesis, manteniéndose una vez más todos los resultados significativos.

Subescalas	CI actual (WAIS)	RBMT	BADS
Integración Sensorial	$r = -0.34$ (-0.31) $p > 0.002$ (0.01)	$r = -0.46$ (-0.34) $p < 0.001$ (0.004)	$r = -0.58$ (-0.49) $p < 0.001$ (<0.001)
Coordinación Motora	$r = -0.24$ (-0.22) $p = 0.03$ (0.04)	$r = -0.45$ (-0.38) $p < 0.001$ (0.001)	$r = -0.34$ (-0.26) $p = 0.003$ (0.02)
Secuenciación de actos motores complejos	$r = -0.34$ (-0.33) $p = 0.001$ (0.006)	$r = -0.52$ (-0.43) $p < 0.001$ (<0.001)	$r = -0.45$ (-0.36) $p < 0.001$ (0.002)

Tabla 4.7. Correlaciones de puntuaciones de índices de SNM con las pruebas neuropsicológicas (CI, RBMT y BADS) con covariables Edad y TAP. Entre paréntesis se muestran los resultados con el CI como covariable

Las correlaciones con las subescalas se mantuvieron significativas al aplicar la correlación de Spearman. La única excepción fue la correlación entre el cociente intelectual actual y la subescala de coordinación motora que redujo el nivel de tendencia (-0.22 , $p = 0.06$).

Teniendo en cuenta que el CI es el factor general que subyace en el rendimiento cognitivo (véase Capítulo 2), los análisis correlacionales entre los SNM y el RBMT y la BADS (sin las covariables edad y TAP) se repitieron nuevamente añadiendo el CI actual (WAIS CI) como

covariable. Las correlaciones entre la escala total de SNM y la puntuación total de la prueba RBMT se mantuvo significativa ($r = -0.50, p = <0.001$) así como con la puntuación perfil de la prueba BADS ($r = -0.29, p = 0.01$). Las correlaciones con las puntuaciones de las subescalas también se mantuvieron significativas, aparte de las correlaciones entre la BADS con la subescala de coordinación motora que se convirtió en no significativa ($r = -0.20, p = 0.10$) y la de secuenciación de actos motores complejos, que redujo la significación a un nivel de tendencia en el límite ($r = -0.23, p = 0.054$).

4.4. Discusión de los resultados

Tal y como se esperaba y en la línea de la mayoría de los estudios previos, los pacientes con esquizofrenia presentaron una mayor frecuencia de SNM que los sujetos controles y esta mayor presencia se halló en todas las puntuaciones de las subescalas. Más allá de esto, los principales hallazgos del presente estudio fueron los siguientes:

(1) La puntuación de los SNM estuvo correlacionada con la edad (significativamente para la puntuación total de los SNM y para la subescala de integración sensorial, y a un nivel de tendencia para las otras dos subescalas) y con el CI pre-mórbido estimado (significativamente para el total de la puntuación de SNM y para dos de las subescalas, integración sensorial y secuenciación de actos motores complejos pero no para la de coordinación motora), pero no se encontró una asociación significativa con la variable sexo.

(2) Se halló poca evidencia de correlaciones significativas entre la puntuación de los SNM total y las puntuaciones de los síntomas positivos, negativos y de desorganización. Tras controlar con el CI pre-mórbido estimado y la edad, la correlación entre el síndrome de desorganización y la subescala de integración sensorial se mantuvo significativa; en cambio, desapareció la correlación a nivel de tendencia hallada entre el síndrome desorganizado y la subescala de secuenciación de actos motores complejos.

(3) Las puntuaciones de los SNM se correlacionaron fuertemente con la alteración cognitiva asociada a la esquizofrenia, tanto generalizada (medida con el CI actual) como con las dos áreas específicas de deterioro cognitivo importantes, la memoria y la función ejecutiva. Finalmente, respecto a este último hallazgo, se encontró evidencia de que la asociación entre los SNM y la memoria y la función ejecutiva no era atribuible solamente a su asociación con el CI actual.

En relación al primer hallazgo, la pequeña pero significativa asociación encontrada entre los SNM y la edad ($r = 0.29$) difiere de algunos de los estudios previos. Por ejemplo, en un artículo de revisión citado en el Capítulo 2, Bombin y cols. (2005) encontraron que la mayoría de estudios no hallaban apenas evidencia de asociación con la edad. El meta-análisis de Chan y cols. (2010), también resumido en el Capítulo 2, tuvo un resultado contraintuitivo acerca de la edad, que correlacionaba significativamente de forma inversa en 30 estudios, es decir menores tasas de SNM en pacientes más mayores.

En la investigación más amplia y rigurosa acerca de esta cuestión, Chan y cols. (2015) hallaron una pequeña correlación positiva como en el presente estudio (ya que en su análisis estadístico combinaron los grupos de pacientes y control). Estos autores también encontraron evidencia acerca del aumento de las puntuaciones de los SNM en el grupo de 1244 sujetos controles con edades de entre 14-62 años que mantenían una distribución curvilínea con mayores puntuaciones en los dos extremos del rango de edad, mientras que la distribución no fue curvilínea en los 738 pacientes con esquizofrenia con el mismo rango de edad (véase Capítulo 2). Los resultados del presente estudio de la tesis están en concordancia con el descrito anteriormente, en el que modelar la pendiente positiva como curvilínea en lugar de lineal no mejoró el ajuste.

La falta de asociación encontrada con la variable sexo en el presente estudio es altamente consistente en la literatura. Por ejemplo, Bombin y cols. (2005) en su revisión de 12 estudios no encontraron evidencia convincente para la asociación con la variable sexo. Solo se hallaron resultados de mayores puntuaciones de SNM en mujeres en uno de los 12 estudios incluidos.

El presente estudio halló una significativa correlación entre el CI pre-mórbido, (TAP) y la puntuación total de la escala de SNM ($r = -0.23$, $p = 0.04$). Hasta la fecha, ningún otro estudio ha valorado la relación entre los SNM y el CI pre-mórbido estimado con las medidas de este tipo, como el NART o el WRAT. Sin embargo, hay una literatura razonablemente importante sobre la relación entre los SNM y el nivel educacional, otra forma de estimar la habilidad cognitiva pre-mórbida. En su revisión, Bombin y cols. (2005) encontraron un patrón mixto de resultados para esta variable en 10 estudios, con algunos de estos que mostraban una asociación positiva, otros una asociación negativa y otros estudios no mostraban asociación. Chan y cols. (2010) en su meta-análisis, examinaron la relación entre los SNM y la educación, pero solo de forma indirecta. En 22 estudios encontraron que esta variable no moderaba significativamente ninguna de las comparaciones entre las muestras de esquizofrenia y las de los sujetos controles sanos.

En el presente estudio no se encontró evidencia de asociación entre los SNM y los síntomas positivos de la esquizofrenia, definida específicamente como delirios y alucinaciones (es decir el síndrome de distorsión de la realidad de Liddle). La correlación con la puntuación total de los SNM resultó no significativa, y las correlaciones con las puntuaciones de las subescalas tampoco fueron significativas, aparte de la de secuenciación de actos motores complejos que se situaba a nivel de tendencia ($p = 0.09$); además, esta correlación se convirtió en no significativa tras controlar por edad y TAP. Este resultado difiere de los resultados del meta-análisis de Chan y cols. (2010), en el que encontraron una pequeña pero significativa

correlación de 0.19 entre la puntuación total de los SNM y los síntomas positivos, en 10 estudios. Sin embargo, cabe destacar que algunos de los estudios incluidos en este meta-análisis contemplaban una definición más amplia de los de síntomas positivos, incluyendo no solo ideas delirantes y alucinaciones, sino también el trastorno formal del pensamiento. En contraste, y de acuerdo con los resultados del presente estudio, ninguno de los 7 estudios que examinaron la correlación entre las puntuaciones de SNM y la distorsión de la realidad, revisados en el Capítulo 2, encontró una asociación significativa. Más sorprendentemente, el presente estudio no halló evidencia acerca de la relación entre los SNM y los síntomas negativos de la esquizofrenia: la correlación con el total de los SNM fue baja ($r = 0.06$, $p = 0.59$) y tampoco se encontró ninguna correlación significativa con las puntuaciones de las subescalas. Así, estos resultados van en contra de la mayoría de los estudios publicados. En su meta-análisis Chan y cols. (2010) hallaron que la correlación ($r = 0.35$) entre el total de los SNM y los síntomas negativos fue significativa en 15 estudios. Además, de los 7 estudios revisados en el Capítulo 2 (que midieron los síntomas según la clasificación de los tres síndromes de Liddle), 4 hallaron una asociación significativa y 1 más situó la correlación a nivel de tendencia. En estos momentos, no parece haber una explicación obvia sobre por qué los resultados del presente estudio difieren de estos otros.

La existencia de asociación con la desorganización ha sido un tema bastante importante en la literatura de los SNM en la esquizofrenia. Por ejemplo, Bombin y cols. (2005) hallaron en su revisión que de 7 estudios que exploraron esta relación, 5 mostraban asociación. Sin embargo, el presente estudio encontró evidencia poco convincente para esta asociación: una correlación a nivel de tendencia entre el síndrome de desorganización y la puntuación total de los SNM ($r = 0.22$; $p = 0.06$), que desapareció tras controlar por las variables edad y TAP; también correlaciones significativas con dos de las tres subescalas (integración sensorial y secuenciación de actos motores complejos), una de las cuales (la segunda) también

desapareció tras controlar mediante estas dos variables. En este contexto, cabe destacar aquí que de los 7 estudios comentados anteriormente que valoraron los síntomas según la clasificación de los tres síndromes de Liddle (revisados en el Capítulo 2), solo 3 encontraron una asociación significativa con desorganización. Así, teniendo en cuenta los hallazgos conjuntamente, permanece sin esclarecer si existe o no una asociación entre los SNM y el síndrome de desorganización en la esquizofrenia.

En el presente estudio emergió una fuerte asociación entre los SNM y el déficit cognitivo generalizado observado en la esquizofrenia. Esta relación fue sospechada durante mucho tiempo y ya en la revisión que llevó al concepto moderno de los SNM, (Heinrichs y Buchanan, 1988) se halló una relación frecuente con el deterioro cognitivo, medido tanto a través del CI como con escalas clínicas de evaluación cognitiva general. Sin embargo, cuando Bombin y cols. (2005) revisaron la literatura 20 años después encontraron un patrón mixto de resultados, aunque hubo más estudios con resultados positivos (13, 15, 33, 43, 45, 66–70) que negativos (9, 12, 18, 42, 48). Más recientemente, Chan y cols. (2010) también encontraron correlaciones significativas entre los SNM y todas las áreas específicas de función cognitiva examinadas en su meta-análisis, con la excepción del lenguaje.

Tal y como se ha descrito en la introducción de este capítulo (véase también Capítulo 2) el meta-análisis de Chan y cols. (2010) no respondía directamente a la cuestión de hasta qué punto las asociaciones con las áreas de función neuropsicológica específica podrían haber reflejado una asociación con el deterioro intelectual general. El presente estudio ha sido capaz de dirigirse a este problema mediante la comprobación de si las correlaciones significativas halladas entre los SNM y la memoria y la función ejecutiva se mantenían significativas tras el control estadístico para el CI actual. Los resultados sugieren que estas últimas asociaciones no deben ser totalmente atribuibles a este factor.

En resumen, el estudio presentado en este capítulo ha obtenido dos hallazgos importantes. En primer lugar y en contra de muchos, aunque no de todos los estudios previos, no ha podido hallar evidencia para la asociación entre los SNM y los síntomas clínicos con la posible excepción del síndrome de desorganización. En segundo lugar, ha confirmado el hallazgo de una asociación significativa entre los SNM y el déficit cognitivo y, ha proporcionado evidencia acerca de la relación tanto con el deterioro general como con los déficits específicos asociados estrechamente a la esquizofrenia como son la memoria y la función ejecutiva.

CAPÍTULO 5:

ESTUDIO 2. LOS CORRELATOS ESTRUCTURALES

DE LOS SIGNOS NEUROLÓGICOS MENORES

5.1. Antecedentes

Tal y como se ha revisado en el Capítulo 1, una importante corriente de investigación en la esquizofrenia ha sido el conjunto de hallazgos que han establecido la presencia de los cambios estructurales cerebrales en la enfermedad. Una cuestión que surge de estos hallazgos es si los SNM en la esquizofrenia se asocian a estos cambios estructurales cerebrales. En la revisión del Capítulo 2 se constata que los estudios acerca de la ampliación de los ventrículos laterales, y las regiones corticales y subcorticales medidas, no han proporcionado una clara evidencia acerca de esta relación.

En el Capítulo 2 también se revisa la introducción de técnicas como el VBM (voxel-based morphometry). Los análisis de grosor cortical pueden ofrecer ventajas tanto en términos de aumento de sensibilidad como de poder evitar la necesidad de pre-seleccionar regiones de interés. Hasta la fecha se han realizado relativamente pocas investigaciones de este tipo en relación a los SNM. Prácticamente todos los estudios relevantes hasta el momento utilizaron VBM. Tan solo uno usó el análisis de grosor cortical (Li Kong y cols., 2015) y dado que este estudio tenía un tamaño de la muestra pequeño (N=18) no fue incluido en el resumen que se ofrece a continuación).

Venkatasubramanian, Jayakumar, Gangadhar y Keshavan (2008) examinaron un grupo de 30 pacientes utilizando VBM y midiendo los SNM con la escala NES. Los pacientes tenían una media de evolución del trastorno de 3 años y no habían recibido ningún tratamiento con antipsicóticos. No se incluyeron covariables respecto a los factores demográficos tales como la edad, el sexo o el nivel educacional o el CI pre-mórbido estimado. El estudio no informó acerca de las correlaciones con la puntuación total de los SNM. Utilizando un umbral

corregido de $p < 0.05$, las puntuaciones de la subescala de la NES de secuenciación de actos motores complejos mostraron correlaciones significativas con clústeres de reducción de volumen en un amplio rango de regiones corticales: en la corteza frontal superior izquierda, en el giro cingulado posterior izquierdo, en la corteza temporal media izquierda, en la corteza superior temporal derecha, en el cuneus derecho, y también en algunas regiones subcorticales como el putamen derecho, el mesencéfalo izquierdo y el cerebelo izquierdo. No se hallaron clústeres con correlaciones significativas con las otras dos subescalas de los SNM.

Heuser, Thomann, Essig, Bachmann y Schröder (2011), utilizando la VBM examinaron a 102 pacientes con los diagnósticos de primer episodio esquizofrénico o psicosis esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y psicosis no especificada; este estudio incluyó pacientes de un estudio más pequeño realizado previamente por el mismo grupo (Thomann y cols., 2009). Los SNM se midieron utilizando la Escala Heidelberg, una escala relativamente detallada similar a la escala NES. De forma distinta a Venkatasubramanian y cols. (2008) el estudio incluía en su análisis covariables de no interés como la edad, el sexo, el nivel educacional, la duración de la psicosis y la dosis de antipsicótico. Con un umbral de $p=0.001$ no corregido, hallaron que la puntuación total de los SNM se asociaba significativamente a una disminución de la densidad de sustancia gris en la corteza occipital inferior derecha, la corteza pre-central bilateral, el lóbulo parietal inferior izquierdo y la corteza postcentral izquierda. Además, las subescalas de coordinación motora, tareas motoras complejas, orientación y funciones integrativas (que son ampliamente comparables a las de la escala NES) también mostraron clústeres de correlación significativa con la reducción de volumen, la mayoría, aunque no exclusivamente, en algunas de las mismas áreas.

Mouchet-Mages y cols. (2011) estudiaron a 52 pacientes con un primer episodio esquizofrénico o del espectro de la esquizofrenia. Utilizaron su propia escala para medir los SNM obteniendo subescalas para la integración sensorial, la integración motora y la coordinación motora. Incluyeron la edad y el sexo como covariables en el análisis. Con un umbral $p < 0.05$ corregido, hallaron una correlación negativa entre la puntuación total de los SNM y un solo clúster en el córtex dorsolateral pre-frontal bilateral. También encontraron una correlación negativa entre la puntuación de la subescala de integración motora en la misma área. Finalmente, se halló una correlación positiva entre la subescala de coordinación motora y la VBM talámica bilateral, por ejemplo, una mayor puntuación de SNM asociada a un aumento del volumen.

Un estudio que se debe mencionar, aunque resulte de relevancia limitada por la muestra utilizada, es el de Dazzan (2004). Los autores examinaron a 77 pacientes con un primer episodio psicótico; sin embargo, solo 35 de ellos tenían el diagnóstico de esquizofrenia y un número inespecífico tenían también el diagnóstico de psicosis afectiva. En vez de medir las correlaciones, compararon grupos de pacientes con puntuaciones altas y bajas en las subescalas de la NES. La edad fue la única variable incluida como co-variable en el análisis. Tras corregir por comparaciones múltiples, hallaron que puntuaciones altas en los SNM (tanto sensoriales como motoras) estaban asociadas a un menor volumen de sustancia gris en estructuras subcorticales (putamen, globus pallidum y tálamo). Los signos de integración sensorial fueron además asociados a una reducción del volumen en la corteza cerebral, incluyendo el precentral, el temporal superior y medio y el giro lingual. En cambio, no examinaron la relación con la puntuación total de los SNM.

Zhao y cols. (2013) meta-analizaron los resultados de los estudios anteriores añadiendo otro estudio pequeño de 10 pacientes (Kong, Bachmann, Thomann, Essig y Schroder, 2012) utilizando la morfometría basada en tensor (una técnica relacionada con la VBM). Se encontró que 70 focos de sustancia gris correlacionaban de forma negativa con las puntuaciones de los SNM. Sin embargo, tan solo 7 de los focos mantenían dicha correlación después de corregir por comparaciones múltiples: éstos incluían el giro pre-central izquierdo y derecho, el tálamo derecho, el córtex frontal inferior izquierdo (BA45), el giro pre-central derecho (BA6), el giro post-central izquierdo (BA2) y el lóbulo parietal inferior izquierdo (BA40)

En resumen, a pesar de la existencia de diversos estudios que han investigado acerca de los correlatos estructurales cerebrales de los SNM desde un enfoque de análisis de todo el cerebro, los hallazgos no han sido consistentes. Por lo general, los tamaños de las muestras han sido relativamente pequeños en estos estudios. Entre los dos estudios que han utilizado las muestras más amplias, uno de ellos con N= 102 (Heuser y cols., 2011) no corrigió por comparaciones múltiples y el otro con N=77 (Dazzan, 2004) se llevó a cabo con una muestra mixta de pacientes con diagnóstico del espectro esquizofrénico y cuadros afectivos. Además, solo algunos de los estudios han tenido en cuenta en sus análisis los factores potenciales de confusión tales como la edad, el sexo y el CI pre-mórbido estimado o el nivel educacional. El objetivo de este estudio fue por lo tanto re-examinar la asociación entre los SNM y los cambios estructurales en la esquizofrenia, utilizando el análisis VBM y una muestra relativamente amplia y con un diagnóstico bien definido. El estudio también ha considerado los posibles efectos de los factores de confusión, específicamente la edad y el CI pre-mórbido, en el volumen cerebral en relación a los SNM.

5.2 Metodología

5.2.1 Participantes

El presente estudio se llevó a cabo con 83 pacientes diestros con esquizofrenia crónica. Como en el Estudio 1, todos ellos cumplían criterios DSM-IV para la enfermedad y los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos. Además, fueron excluidos si tenían algún signo de patología intracraneal observada en el escáner, así como si mostraron un excesivo movimiento durante la exploración de la prueba impidiendo la interpretación de las imágenes obtenidas. 56 de los pacientes también participaron en el Estudio 1 de la presente tesis.

La muestra de controles consistió en 60 sujetos sanos diestros, que fueron apareados por edad, sexo y CI estimado mediante el TAP. Esta muestra incluía 6 de los sujetos controles participantes en el Estudio 1. Los datos del apareamiento entre los grupos se muestran en la Tabla 5.1.

	Pacientes (N=83)	Controles (N=60)	Pruebas
Media edad	43.16	43.84	t=0.40; p=0.69
Sexo (m/f)	68/15	49/11	
TAP-CI estimado	21.17	21.98	t=0.88; p=0.38

Tabla 5.1. Datos demográficos del grupo de pacientes y del grupo control

Todos los participantes fueron informados oralmente y por escrito de los criterios de participación en el estudio y de los criterios de voluntariedad (inclusión y abandono del estudio en cualquier momento), y dieron el consentimiento informado escrito. Esta investigación fue diseñada y desarrollada de acuerdo a los principios de la Declaración de Helsinki para la investigación médica ética en la que están involucradas personas humanas. El Comité Ético Científico del Hospital Psiquiátrico Benito Menni CASM de Sant Boi de Llobregat, aprobó el protocolo de investigación.

5.2.2. Valoración de los signos neurológicos menores en el grupo de pacientes

El procedimiento para la evaluación de los Signos Neurológicos Menores (SNM) fue el mismo que en el estudio anterior, es decir, a través de la Escala de Evaluación Neurológica, NES (Buchanan y Heinrichs, 1989); La evaluación fue llevada a cabo por los mismos investigadores que en el Estudio 1. Tal y como se describió anteriormente, las puntuaciones de la escala NES (0 = SNM ausente; 1 = SNM leve; 2 = SNM severo) se suman dando lugar a una puntuación total y a tres subescalas principales: integración sensorial, coordinación motora, y secuenciación de actos motores complejos.

5.2.3. La imagen por resonancia magnética (MRI)

Todos los sujetos se sometieron a una sesión de resonancia magnética estructural utilizando un escáner 1.5 Tesla GE Signa (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin), instalado en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona (España). Se adquirió una secuencia ponderada en T1, de alta resolución estructural, 180 cortes axiales contiguos fueron adquiridos con una resolución de vóxel de 0.47x0.47x1 mm³; con un tamaño de matriz de

512x512. Parámetros de tiempo de eco (TE), repetición (TR) e inversión (TI): (TE/TR/TI = 3.93/2000/710 ms); ángulo de basculación (flip angle) = 15 grados.

Las imágenes estructurales se analizaron mediante FSL-VBM (Douaud y cols., 2007) (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM>), un protocolo de VBM optimizado (Good y cols., 2001) llevado a cabo con herramientas del FSL (Smith y cols., 2004). En primer lugar, las imágenes cerebrales estructurales fueron segmentadas en sustancia gris, blanca y líquido cefalorraquídeo y se registraron conforme a la plantilla (*template*) espacial estándar MNI-152 mediante registro no-lineal (Andersson, Jenkinson y Smith, 2007). A fin de crear una plantilla de sustancia gris específica para este estudio, las imágenes resultantes de este primer paso fueron promediadas. A continuación, las imágenes originales de sustancia gris fueron co-registradas con la plantilla creada (“normalización”) y moduladas para preservar las pérdidas de información de volumen debidas a las transformaciones no lineales. La modulación se realizó mediante la aplicación de los determinantes jacobianos, que recogen las expansiones y contracciones de los vóxeles durante la transformación de la imagen original conforme a la plantilla. La modulación permite recuperar la información de volumen perdida durante la normalización y por lo tanto, al tratar con las imágenes moduladas podremos analizar volumen de sustancia gris (o blanca), por ejemplo, diferencias en volumen entre dos o más grupos de pacientes. Las imágenes de sustancia gris moduladas se suavizaron (smooth) con un kernel gaussiano isotrópico (sigma de 4 mm).

Posteriormente se aplicó el modelo lineal general en cada vóxel (voxelwise GLM) utilizando el análisis no paramétrico basado en permutaciones, corrigiendo por comparaciones múltiples mediante el método TFCE (threshold-free cluster enhancement) (Smith y Nichols, 2009). Los resultados se realizaron con un umbral de significación a nivel de grupo de un valor de p corregida de 0.05.

Tal y como se procedió en el Estudio 1, se llevaron a cabo dos análisis principales. En el primero se compararon los pacientes y los controles para confirmar la existencia de los cambios estructurales en el grupo de pacientes con esquizofrenia. Un segundo análisis fue a nivel correlacional llevado a cabo solo dentro del mismo grupo de pacientes. Dadas las correlaciones entre las puntuaciones de los SNM y la edad y el CI pre-mórbido estimado halladas en el Estudio 1, para el análisis correlacional en el grupo de paciente, estas variables fueron introducidas en el modelo como covariables. El sexo también fue incluido como covariable para evitar posibles efectos debidos a diferencias estructurales entre hombres y mujeres.

5.3. Resultados

5.3.1 Diferencias entre los pacientes con esquizofrenia y el grupo control

Con un umbral de $p=0.05$ corregido, esta comparación reveló cinco clústeres de reducción de volumen en los pacientes. El más grande (52763; pico en MNI: 50 -12 -40 mm; $p<0.001$) afectó a varias regiones corticales, incluyendo partes del córtex frontal (el córtex pre-frontal lateral medio, el córtex pre-frontal incluyendo la parte medial (BA 4, 6, 7, 8), el cíngulo medio (BA 24), el córtex temporal medio y también el córtex parietal (superior, inferior, angular, BA 7, 19) así como una pequeña parte del lóbulo occipital. Este mismo clúster también abarcó zonas subcorticales, incluyendo el hipocampo derecho, el giro parahipocampal y el núcleo caudado bilateral y la amígdala derecha. Otros dos clústeres se localizaron en el cerebelo bilateralmente, uno de 2621 vóxeles (pico en MNI: 26 -58 -48 $p<0.001$) en el hemisferio derecho y otro de 2535 vóxeles (pico en MNI: -24 -62 -46) en el izquierdo. Los otros dos clústeres se encontraron en el precuneus derecho (285 vóxeles, MNI: 16 -62 38, $p=0.026$) e izquierdo (30 vóxeles, MNI: -8 -48 20, $p=0.046$).

Por otra parte, los pacientes mostraron un incremento de volumen de la sustancia gris localizado bilateralmente en el tronco cerebral y mesencéfalo (1639 vóxeles; pico en MNI: -4 -42 -62; $p=0.001$). Los resultados se muestran gráficamente en la Figura 5.1.

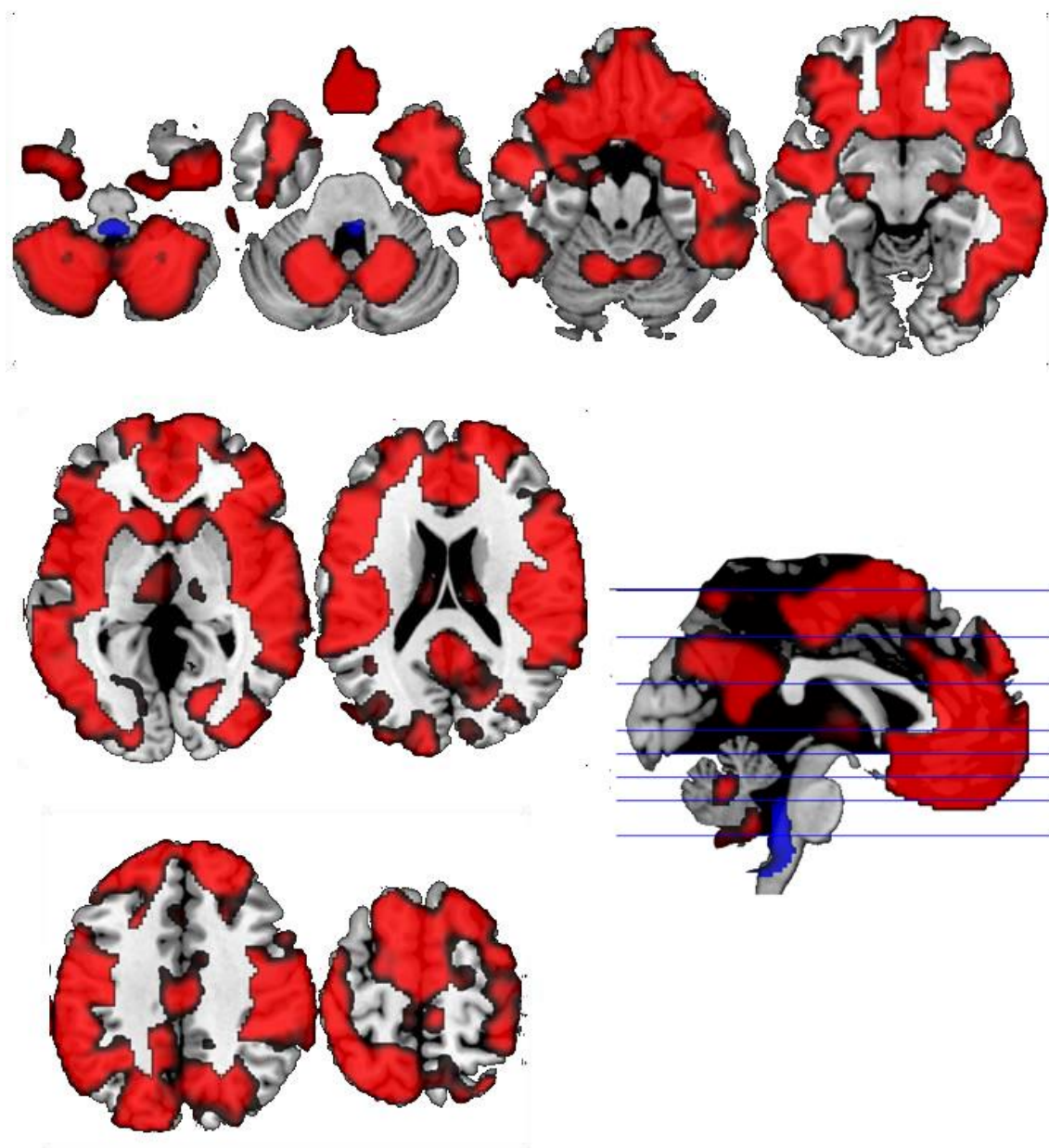


Figura 5.1. Rojo: Reducción del volumen de la sustancia gris en los pacientes esquizofrénicos en comparación a los sujetos sanos. Azul: aumento del volumen de la sustancia gris en pacientes respecto a controles.

5.3.2. Correlaciones dentro del grupo de esquizofrenia

Con un umbral de $p=0.05$ corregido, no se encontraron clústeres de asociación significativa con la puntuación total de los SNM. Cuando los análisis se realizaron con las tres subescalas de la NES los resultados se mantuvieron de forma similar, sin clústeres de correlación significativa observados en cada caso.

Dado los resultados negativos de este análisis, se llevó a cabo un análisis suplementario en el cual las correlaciones con la puntuación total de los SNM y de las tres subescalas se examinaron dentro de una máscara de las áreas de sustancia gris donde se hallaban diferencias significativas entre los pacientes y los controles. Tras ello continuaba sin haber una correlación significativa con la puntuación total de los SNM. Sin embargo, en este estudio suplementario se hallaron dos clústeres de correlación significativa con una de las tres subescalas de la NES: surgió un clúster de 1279 vóxeles (izquierda) y otro clúster de 71 vóxeles (derecha) con una correlación negativa ambos con la subescala de secuenciación de actos motores complejos en el cerebelo izquierdo (pico en MNI: -26 -56 -46, $p=0.008$ y MNI: 28 -54 -36, $p=0.036$, respectivamente). Las dos correlaciones iban en la dirección de una asociación entre una mayor puntuación de SNM y una reducción de volumen.

5.4. Discusión

El presente estudio halló que un grupo de 83 pacientes con esquizofrenia mostraba extensas áreas de reducción de volumen cortical en comparación con los 60 sujetos controles sanos apareados. Estos resultados eran esperables y eran bastante consistentes con otros estudios de imagen estructural en la esquizofrenia. Específicamente, las regiones de reducción de volumen incluían algunas de las regiones identificadas por Shepherd, Laurens, Matheson, Carr y Green (2012) en su meta-revisión de las revisiones sistemáticas y meta-análisis de

estudios de VBM, como por ejemplo el córtex pre-frontal, el córtex temporal y el giro parahipocampal, aunque en esta meta-revisión no encontró evidencia de reducciones generalizadas de volumen en el córtex parietal como sí se ha encontrado en el presente estudio.

El estudio mostró también un clúster de reducción de volumen en el hipocampo en los pacientes con esquizofrenia. Esto está en la línea de hallazgos previos; tal y como se comentó en el Capítulo 1, el hipocampo fue el área de mayor reducción de volumen en el meta-análisis de estudios MRI basados en ROIs llevado a cabo por Wright y cols. (2000) y por Haijma y cols. (2013)

El actual estudio también encontró un clúster de aumento de volumen en los pacientes con esquizofrenia de forma bilateral en el tronco cerebral y el mesencéfalo (1639 voxels; pico en MNI: -4 -42 -62; $p=0.001$). Estos últimos hallazgos fueron inesperados, ya que las únicas estructuras que habían sido halladas de forma segura en relación a aumentos de volumen de sustancia gris en la esquizofrenia eran los ganglios de la base (Brandt y Bonelli, 2008), los cuales reflejan ampliamente los efectos de la medicación antipsicótica (Brandt y Bonelli, 2008).

A pesar de existir evidencia clara de las reducciones de sustancia gris en los pacientes con esquizofrenia, el presente estudio no halló evidencia de asociación en la esquizofrenia entre la presencia de los SNM (para la puntuación total y para las tres subescalas) y estos cambios. Los análisis fueron repetidos utilizando una máscara limitada a las áreas donde se hallaban las diferencias entre los pacientes y los controles, un procedimiento del que se espera obtener

más sensibilidad. Tras dicho análisis, los resultados se mantuvieron negativos para el total de los SNM, de la misma forma que se siguió observando una falta de correlaciones significativas para dos de las subescalas; sin embargo, surgió una correlación significativa inversa entre la subescala de secuenciación de actos motores complejos y dos regiones en el cerebelo izquierdo. Este resultado es potencialmente interesante dado que esta subescala es sensible al deterioro motor. Así, cabe destacar también que varios de los ítems que conforman esta subescala califican anomalías que podrían ser consideradas sensibles a la disfunción cerebelosa (prueba puño-aro, prueba puño-canto-palma, prueba de Ozeretski), aunque fueron originalmente diseñados para proporcionar un índice de disfunción del lóbulo frontal.

Los resultados del estudio correlacional del presente estudio, muestran similitudes y diferencias a otros hallazgos. Por una parte, tal y como se ha comentado en el Capítulo 2, los estudios que han utilizado métodos convencionales han hallado poca evidencia de correlaciones con las puntuaciones de los SNM, y cuando ha sido así, han sido poco consistentes a través de las diferentes investigaciones. Por ejemplo, el estudio con la muestra más grande de este tipo, (Keshavan y cols., 2003) examinó 10 regiones de interés, tanto corticales como subcorticales, y administró una versión modificada de la escala NES. Tras un análisis de factores, la única correlación significativa encontrada fue entre el factor de anomalías en las subescalas cognitiva/perceptiva (más o menos equivalente a la subescala de integración sensorial de la escala NES) y el volumen del córtex dorsolateral prefrontal y del giro superior temporal.

Por otra parte, los estudios que han utilizado VBM generalmente han hallado evidencia de asociaciones entre las puntuaciones de los SNM y la reducción de volumen en regiones cerebrales. En el estudio más amplio de este tipo, incluyendo a 102 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia Heuser y cols. (2011) encontraron que las puntuaciones totales de los SNM se asociaban a un decremento de la densidad de sustancia gris en clústeres en el giro occipital inferior derecho, en el giro precentral bilateral, en el lóbulo parietal inferior izquierdo y en el giro post-central izquierdo. De forma parecida al presente estudio, los autores incluyeron covariables en su análisis como la edad, el sexo y el nivel educacional. Sin embargo, a diferencia del presente estudio, los autores presentaron los resultados con un umbral no corregido de $p=0.001$. Tal y como se ha señalado en la introducción de este capítulo, otros estudios que han utilizado VBM han encontrado patrones diferentes de correlaciones significativas. Por ejemplo, Venkatasubramanian y cols., (2008) obtuvieron resultados negativos para la puntuación total de los SNM, pero hallaron clústeres de correlación significativa entre la subescala de la NES de secuenciación de actos motores complejos y múltiples áreas corticales. Por contra, Mouchet-Mages y cols. (2011) hallaron una correlación negativa entre la puntuación total de los SNM y un solo clúster en el córtex dorsolateral pre-frontal bilateral. También encontraron una correlación negativa entre la puntuación de la subescala de integración motora en la misma área.

En resumen, el presente estudio no ha podido confirmar la existencia de una asociación entre la puntuación total y la puntuación de las subescalas de los SNM y los cambios de volumen en regiones cerebrales, a diferencia de todos los estudios previos que habían utilizado la VBM. Los motivos de estas diferencias no están claros. El fallo de no corregir por comparaciones múltiples no parece ser un factor importante, dado que esto fue utilizado en tres de los cuatro estudios comentados. Tampoco parece ser importante el no haber

incluido covariables potenciales de confusión como los factores demográficos: dos de los estudios lo hicieron y un tercero incluyó la edad como covariable. Una tercera posible explicación pudiera ser la utilización de diferentes escalas de evaluación de los SNM: dos estudios utilizaron la escala NES mientras el resto usaron escalas propias. Sin embargo, incluso esta posibilidad parece poco probable dado que las escalas utilizadas fueron detalladas y completas, y diseñadas para captar un conjunto de anormalidades substancialmente similares a la escala NES.

CAPÍTULO 6:

DISCUSIÓN GENERAL Y CONCLUSIONES

6.1. Resumen de los hallazgos de los dos estudios realizados

El aumento de la frecuencia de los SNM en la esquizofrenia es un hallazgo sólido que se ha dado en todos los estudios realizados. Sin embargo, hasta qué punto la presencia de dichos signos está asociada al cuadro clínico de la esquizofrenia, a los déficits neuropsicológicos y a los cambios cerebrales estructurales que se observan en la enfermedad, es una cuestión incierta acerca de la cual se han encontrado resultados bastante contradictorios. Los dos estudios de la presente tesis doctoral han realizado planteamientos relacionados con estos aspectos.

El primer estudio examinó la relación entre los SNM y un conjunto de características demográficas, clínicas y cognitivas en los pacientes con esquizofrenia. Los resultados mostraron que los SNM se asociaban al aumento de la edad cronológica y al nivel intelectual pre-mórbido. Este estudio también tuvo un resultado negativo destacable: la falta de asociación significativa de los SNM con los síntomas de la enfermedad, medidos en términos de los síndromes de Liddle (la distorsión de la realidad, los síntomas negativos y los síntomas de desorganización). El hallazgo más fuerte del Estudio 1 fue la correlación significativa entre los SNM y el deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia. Esto se aplicó tanto al déficit intelectual general, medido a través del CI actual, como a dos dominios de la función cognitiva particularmente afectados en la enfermedad, la memoria y la función ejecutiva.

El segundo estudio examinó los correlatos entre los SNM y los cambios estructurales cerebrales en la esquizofrenia, específicamente de reducción de volumen de la sustancia gris. Mediante el análisis de morfometría basada en vóxeles (VBM) no se encontraron clústeres de

correlación significativa con el total o con las subescalas de los SNM. Incluso cuando el análisis se restringió a la sustancia gris en las áreas donde se hallaron diferencias entre los pacientes esquizofrénicos y los sujetos controles, solo surgieron dos zonas pequeñas de asociación significativa negativa con la subescala de secuenciación de actos motores complejos en el cerebelo izquierdo. Las implicaciones de todos los resultados son argumentadas en las siguientes secciones.

6.2. Similitudes y diferencias entre el presente estudio y los estudios previos.

Tal y como se ha descrito en el Capítulo 2, algunos de los resultados del Estudio 1 y en particular una correlación positiva significativa, aunque pequeña, entre los SNM y la edad y el nivel intelectual pre-mórbido son consistentes con los estudios previos, a pesar de los relativamente pocos estudios que han valorado el nivel intelectual pre-mórbido. La falta de asociación con la variable sexo también se considera que está en la línea de los estudios publicados; siendo escasos los estudios que han hallado una asociación entre los SNM y el sexo.

El hallazgo del Estudio 1 de la correlación significativa entre los SNM y las medidas de deterioro cognitivo, tanto general como de memoria y función ejecutiva, también es consistente con los resultados de otros estudios. Esta asociación surgió fuertemente en el meta-análisis de Chan y cols. (2010), aunque al ser un meta-análisis no pudo discernir la asociación con el deterioro intelectual general para las áreas específicas de función neuropsicológica.

La principal diferencia entre el Estudio 1 y los estudios previos concierne a la asociación con los síntomas clínicos: el presente estudio no halló correlaciones significativas entre los SNM y ningún tipo de síntoma, aparte de una tendencia de asociación significativa entre una de las subescalas de la NES y la desorganización, que desapareció al incluir las covariables en el análisis. Por contra, otros estudios previos revisados por Bombin y cols. (2005) y meta-analizados por Chan y cols. (2010) hallaron una clara evidencia de asociación con los diferentes tipos de síntomas. Una posible razón por la que el presente estudio no pudo encontrar esta asociación con los síntomas positivos debe estar relacionada con la utilización de la clasificación de los mismos según Liddle en distorsión de la realidad y desorganización, mientras que estudios que incluían Bombin y cols. (2005) y Chan y cols. (2010) midieron los síntomas positivos en términos del concepto más antiguo que unía delirios, alucinaciones y trastorno formal del pensamiento. Como se ha señalado en el Capítulo 2, ninguno de los estudios previos que han evaluado las correlaciones entre los SNM y los tres síndromes de Liddle hallaron una asociación con la distorsión de la realidad, y solo una minoría (3 de 7 estudios) encontraron una asociación con la desorganización.

Esta explicación es menos fácil de aplicar al hecho de que no se haya encontrado una asociación entre los SNM y los síntomas negativos, a pesar de que los síntomas individuales que componen esta categoría son casi los mismos tanto en la clasificación de Liddle como en la literatura anterior a esta. Además, 4 de los 7 estudios que evaluaron las correlaciones entre los SNM y los tres síndromes de Liddle sí hallaron una asociación significativa con los síntomas negativos. En la actualidad, los resultados negativos con respecto a la asociación entre los SNM y los síntomas negativos tanto en este como en otros estudios permanecen sin resolver.

Los hallazgos del Estudio 2, que no obtienen una asociación convincente entre los SNM y el volumen de sustancia gris, también van en contra de los estudios previos revisados, especialmente aquellos que han utilizado técnicas de cerebro completo. En este caso, no existe una razón obvia para explicar la discrepancia. Cabe la posibilidad de que las diferencias metodológicas puedan resultar relevantes. Sin embargo, tal y como se describió en la sección de discusión del Capítulo 5, no existe una clara evidencia de que los estudios que realizaron correcciones mediante comparaciones múltiples o que controlaron las potenciales variables de confusión hayan encontrado menos evidencia de asociaciones significativas con las reducciones de volumen cerebral, en comparación con los estudios que no utilizaron dichas metodologías.

En consecuencia, la única conclusión al respecto que se puede contemplar es que existe una auténtica discrepancia en la literatura. Esto tan solo podrá ser resuelto mediante la realización de futuros estudios, quizás utilizando muestras más amplias y metodologías análogas.

6.3. Posibles razones para la relación entre los SNM y el deterioro cognitivo en la esquizofrenia

De forma parecida a investigaciones previas, el primer estudio de esta tesis halló evidencia de una correlación entre la presencia y la severidad de los SNM en la esquizofrenia y el deterioro cognitivo, tanto a nivel general como con respecto a la función ejecutiva y a la memoria. La cuestión que surge es cuál podría ser la base de esta asociación.

Una posibilidad es que esta asociación simplemente refleje un solapamiento entre las evaluaciones de los SNM mediante la escala NES y las de las pruebas neuropsicológicas utilizadas. Algún grado de solapamiento está ciertamente presente ya que, por ejemplo, la subescala de SNM de coordinación motora incluye algunas pruebas de Luria, que originalmente este autor desarrolló como pruebas de función del lóbulo frontal y que a la vez están estrechamente relacionadas con el concepto neuropsicológico de función ejecutiva. También parece probable que algunas de las funciones examinadas en la subescala de SNM en la NES de integración sensorial, como por ejemplo la estereognosia, la grafestesia y la confusión derecha-izquierda sean sensibles tanto al deterioro cognitivo como también a los déficits neuropsicológicos visuales y/o a la función visuoespacial. Además, un ítem de la NES es una prueba de la memoria, aunque cabe destacar que esta prueba solo contribuye a la puntuación total ya que no se encuentra en ninguna de las subescalas de la NES.

Por otra parte, la mayoría o todos los demás ítems evaluados por la NES tienen escasa o ninguna relación con la función cognitiva tal y como se conoce convencionalmente. Esto se aplica en particular a ítems en la subescala de coordinación motora como la extinción, la marcha en tándem o el test dedo-nariz. Por lo tanto, parece que la superposición de la medición entre SNM y las pruebas cognitivas no proporciona una explicación completa para la asociación encontrada.

Otra posible razón para la asociación entre los SNM y el deterioro cognitivo es que ambos son expresiones de la disfunción cerebral. Según este argumento, la función afectada en algunas partes del cerebro se reflejaría en los déficits neuropsicológicos, como por ejemplo el déficit ejecutivo en el caso del córtex del lóbulo frontal y el déficit de memoria en este caso

en el hipocampo. Por otro lado, la función alterada en otras regiones podría mostrar deterioros visuales, sensoriales o habilidades motoras reducidas por los mismos mecanismos. Así, cuando la disfunción cerebral es generalizada, el resultado debería ser un patrón de déficit que afectara no solo a varios aspectos de la función neuropsicológica sino también a las funciones motoras y sensoriales que se evalúan en las escalas de los SNM, esperándose por tanto que hubiera correlaciones entre ellas. Esta explicación de la asociación entre los SNM y el déficit cognitivo debería ser considerada plausible, pero es importante observar que realiza suposiciones sobre la naturaleza de la disfunción cerebral subyacente en la esquizofrenia, en particular que es extensa o generalizada.

En relación a esta propuesta, es importante destacar que Cuesta y cols. (2002) hallaron que la presencia de SNM tenía un importante papel predictivo para el deterioro cognitivo en la esquizofrenia. En una muestra heterogénea de 56 pacientes en la que solo 29 de ellos tenían un diagnóstico de esquizofrenia, los autores encontraron que el deterioro cognitivo severo, basado en las puntuaciones de una batería de pruebas neuropsicológicas, era más fuertemente predecible ante la presencia de SNM (medidos con la escala NES) que ante la presencia de síntomas negativos u otros síntomas clínicos. Además, en un estudio reciente el mismo grupo (Cuesta y Peralta, 2017) demostró en una muestra de 24 sujetos sanos la existencia de una correlación significativa entre la presencia de los SNM y la alteración de la función cognitiva.

6.4. Implicaciones del concepto de los signos neurológicos menores en la esquizofrenia.

En esta sección, los resultados de esta tesis son argumentados en relación a dos aproximaciones teóricas de los SNM en la esquizofrenia que se han desarrollado en los últimos años. La primera es la propuesta de Varambally, Gangadhar y Venkatasubramanian (2012) acerca de que los SNM estarían relacionados con el concepto de disimetría cognitiva de Andreasen. La segunda aproximación es hasta qué punto los SNM podían representar un endofenotipo en la esquizofrenia, una posibilidad que ha sido explorada y propuesta por Chan y Gottesman (2008)

Los SNM y la disimetría cognitiva. El concepto de disimetría cognitiva fue introducido por Andreasen (1999) como una manera de unificar las diversas características de la esquizofrenia. Específicamente, la autora planteó una única anomalía fundamental que, por una parte dio lugar a los síntomas de la esquizofrenia, y por la otra explicó tanto el deterioro cognitivo como los cambios cerebrales estructurales en la enfermedad. Específicamente la autora propuso que esta anomalía fundamental era una forma de incoordinación cognitiva análoga a la incoordinación motora asociada a las lesiones cerebelosas. Argumentaba que dicho déficit de coordinación que afectaba al sistema cognitivo, podría resultar en los déficits de memoria, de función ejecutiva y del tipo de atención observada en la esquizofrenia. Si la anormalidad también afectaba al lenguaje, produciría algo similar al fallo de asociación originalmente descrito por Bleuler. En términos de la función cerebral subyacente, desde el nivel neuropsicológico, Andreasen hipotetizó que la disimetría cognitiva reflejaba una función anómala del circuito córtico-talámico-cerebelar.

Varambally y cols. (2012) propusieron que los SNM en la esquizofrenia también eran una manifestación de la disimetría cognitiva. Sus argumentos se basaron en dos líneas de evidencia. En primer lugar, citaron varios estudios que mostraban evidencia de la disfunción cerebelar en pacientes con esquizofrenia, (Kinney, Yurgelun-Todd y Woods, 1999; Deshmukh, Rosenbloom, Pfefferbaum y Sullivan, 2002; Varambally, Venkatasubramanian, Thirthalli, Janakiramaiah y Gangadhar, 2006). En segundo lugar, observaron que un estudio amplio de VBM en el que se comparaban pacientes con esquizofrenia y sujetos controles (Volz, Gaser y Sauer, 2000) halló clústeres de reducción de volumen en áreas relevantes para el circuito córtico-talámico-cerebelar, como el lóbulo frontal, el tálamo, el cerebelo izquierdo y la vermis cerebelar derecha.

Varambally y cols. (2012) revisaron los hallazgos de cinco estudios que investigaron los cambios cerebrales estructurales asociados a los SNM (véase Capítulo 5) y, concluyeron que proporcionaban diferentes grados de soporte para la reducción de volúmenes en las regiones relevantes para el circuito córtico-talámico-cerebelar. Claramente, los hallazgos en gran parte negativos del Estudio 2 de la presente tesis van en contra de esta interpretación, aunque sí se encontró una correlación en una de las tres subescalas de la NES (secuenciación de actos motores complejos) con reducciones de volumen en el cerebelo y tras un análisis posterior mediante el uso de una máscara. También cabe destacar, que el meta-análisis de Zhao y cols. (2013), descrito en el Capítulo 5, encontró evidencia para una asociación entre varias subescalas de los SNM y reducciones de volumen de sustancia gris en el giro pre y post-central, el tálamo, el giro frontal inferior izquierdo y el lóbulo parietal inferior izquierdo, pero no con una reducción de volumen en el propio cerebelo (aunque se encontró evidencia de asociación con reducción de sustancia blanca en parte del cerebelo en tres estudios)

Los SNM como endofenotipo. El concepto de endofenotipo, tal y como fue aplicado a la esquizofrenia por ejemplo por Gottesman y Gould (2003), mantiene que una anomalía biológica representa una mejor medida de la expresión de la contribución genética del trastorno que los propios síntomas de la enfermedad. La cuestión sobre si los SNM podrían funcionar como un endofenotipo para la esquizofrenia fue examinada en detalle por Chan y Gottesman (2008). En este punto los autores pusieron de relevancia 6 criterios que debía cumplir un endofenotipo para poder serlo satisfactoriamente: (1) debía estar asociado a la enfermedad; (2) debía ser hereditario; (3) debía ser estado-independiente, presente independientemente del estado de la enfermedad; (4) y (5) debía estar más presente en los familiares que en la población general y ser más prevalentes en los parientes de probandos en comparación con los parientes sanos. Por último, el punto (6) define que el endofenotipo debería ser un rasgo que pueda ser medido de forma fiable y estar asociado más fuertemente a la enfermedad de interés que a otras condiciones psiquiátricas (es decir especificidad).

Revisando algunos estudios resumidos en el Capítulo 2 de esta tesis y otros más, Chan y Gottesman (2008) concluyeron que los SNM cumplían algunos de estos criterios sin ninguna dificultad: universalmente los SNM han sido estadísticamente más prevalentes en la esquizofrenia que en la población general y se han hallado también presentes en los familiares de pacientes con la enfermedad. También destacaron que había bastante evidencia, tanto de estudios con gemelos como con familiares de primer rango de pacientes con esquizofrenia, de que concluía que la presencia de los SNM era más elevada en estos grupos. Además, se constataba que las puntuaciones de los SNM en los familiares quedaban en un nivel intermedio entre los pacientes y la población general.

En cambio, la evidencia fue menos clara para dos de los criterios: a) que el fenotipo debía estar más fuertemente asociado a la enfermedad de interés que a otras condiciones psiquiátricas (especificidad) y b) que debería ser estado-independiente, estar presente sin considerar la presencia de los síntomas y la actividad normal de la enfermedad. En relación a la especificidad, como se ha descrito en el Capítulo 2, se observan puntuaciones altas de SNM en otros grupos de pacientes además de la esquizofrenia (como en el trastorno obsesivo-compulsivo y en la depresión). En cuanto al criterio de ser un rasgo estado-independiente, se ve por una parte que los SNM están presentes a lo largo de todos los estados de la enfermedad (desde el inicio hasta estados crónicos), indicando que es un rasgo que no desaparece a pesar de los cambios en la sintomatología asociada a las fases de la enfermedad. Sin embargo, por otra parte, muy pocos estudios hasta la fecha han evidenciado que los SNM parecían variar con la actividad de los síntomas positivos (Bachmann, Bottmer y Schröder, 2005; Whitty y cols., 2003).

Así pues, los hallazgos del Estudio 1 de esta tesis proporcionan más apoyo para el criterio de independencia del estado. Específicamente, en este estudio no se halló ninguna correlación entre las puntuaciones de los SNM y los síntomas positivos, negativos y de desorganización, exceptuando una correlación entre el síndrome de desorganización y la subescala de integración sensorial. Aunque estos resultados van en contra de algunas investigaciones previas que examinaban las asociaciones entre los SNM y los síntomas positivos y negativos, si se pudieran confirmar en futuros estudios, claramente implicarían la independencia de estos dos aspectos del cuadro clínico de la esquizofrenia.

6.5. Limitaciones y futuras direcciones

En cuanto a los hallazgos del Estudio 1 existen dos aspectos particularmente importantes. El primero es la falta de asociación entre los SNM y los aspectos de la sintomatología, un resultado que va en contra de un gran número de estudios previos, aunque no de los estudios que dividieron los síntomas en los tres síndromes: positivo, negativo y de desorganización. Este resultado beneficiaría su replicación en otras muestras, quizás en pacientes con un primer episodio más que con pacientes crónicos como nuestra muestra. El otro hallazgo importante del Estudio 1 es la evidencia de asociaciones significativas entre los SNM y el deterioro en la memoria y la función ejecutiva en la esquizofrenia. Aunque este no es un descubrimiento novedoso, es la primera vez que esta relación muestra estar presente independientemente de la asociación con el deterioro intelectual general medido con el CI actual. Este hallazgo también se beneficiaría de la replicabilidad en pacientes con un primer episodio en los cuales el deterioro intelectual general no es tan pronunciado. Asimismo, el Estudio 1 solo examinó dos áreas específicas de función neuropsicológica (la memoria y la función ejecutiva) y por tanto sería interesante ver si existen asociaciones similares con otras áreas de función como en las áreas visuales, visuoespaciales o de lenguaje.

El Estudio 2 obtuvo resultados negativos en relación a la asociación entre los SNM y los cambios estructurales en la esquizofrenia. Esto va en contra de aquellos otros estudios que han utilizado análisis cerebrales estructurales mediante VBM (tal como se describió en la discusión del Capítulo 6), no existiendo razones aparentes para la discrepancia con el resto de la literatura. Por lo tanto, serían interesantes más estudios sobre la relación entre los SNM y la estructura cerebral en la esquizofrenia, a la vez que se podría examinar no solo la sustancia gris sino también la materia blanca. Además, se necesitarían más estudios con tamaños de muestra igualmente grandes o mayores para confirmar este hallazgo, así como

explorar más a fondo el papel de factores como la edad y el nivel intelectual pre-mórbido en las correlaciones encontradas. Una estrategia a contemplar sería añadir el presente estudio a los ya existentes y realizar un futuro meta-análisis.

Finalmente, la ausencia de una asociación entre los SNM y los cambios estructurales cerebrales no excluye la posibilidad de que se asocien a los cambios funcionales. Hasta ahora, como se señaló en el Capítulo 2, la investigación en esta área ha sido mínima y se necesitarían nuevos planteamientos y estudios grandes para analizar los SNM en este contexto.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

- Aleman, A., Kahn, R. S. & Selten, J.-P. (2003). Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Archives of General Psychiatry*, 60(6), 565–71.
- Amador, X. F., Strauss, D. H., Yale, S. A., Flaum, M. M., Endicott, J. & Gorman, J. M. (1993). Assessment of insight in psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 150(6), 873–879.
- American Psychiatric Association. (1980). *DSM-III. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.
- American Psychiatric Association. (2000). *DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition TR*.
- Anderson, C. M., Hogarty, G. E. & Reiss, D. J. (1980). Family treatment of adult schizophrenic patients: a psycho-educational approach. *Schizophrenia Bulletin*, 6(3), 490–505.
- Andersson, J. L. R., Jenkinson, M. & Smith, S. (2007). *Non-linear registration, aka spatial normalisation. FMRIB Technical Report TR07JA2. Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain, Department of Clinical Neurology, Oxford University, Oxford, UK*.
- Andreasen, N. C. (1979). Affective flattening and the criteria for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 136(7), 944–947.
- Andreasen, N. C. (1979). Thought, language, and communication disorders. I. Clinical assessment, definition of terms, and evaluation of their reliability. *Archives of General Psychiatry*, 36(12), 1315–21.
- Andreasen, N. C. (1982). Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 39(7), 784–8.
- Andreasen, N. C. (1999). A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Archives of General Psychiatry*, 56(9), 781–7.
- Andreasen, N. C., Arndt, S., Alliger, R., Miller, D. & Flaum, M. (1995). Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Archives of General Psychiatry*, 52(5), 341–51.
- Andreasen, N. C., Nopoulos, P., Magnotta, V., Pierson, R., Ziebell, S. & Ho, B. C. (2011). Progressive brain change in schizophrenia: A prospective longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 70(7), 672–679.
- Andreasen, N. C., Swayze II, V. W., Flaum, M., Yates, W. R., Arndt, S. & McChesney, C. (1990). Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed

- tomographic scanning. Effects of gender, age, and stage of illness. *Archives of General Psychiatry*, 47(11), 1008–1015.
- Angrist, B., Rotrosen, J. & Gershon, S. (1980). Differential Effects of Amphetamine and Neuroleptics on Negative Vs. Positive Symptoms in Schizophrenia. *Psychopharmacology*, 72, 17–19.
- Arango, C., Kirkpatrick, B. & Buchanan, R. W. (2000). Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(4), 560–565.
- Ashburner, J. & Friston, K. J. (2000). Voxel-Based Morphometry. The Methods. *NeuroImage*, 11(6), 805–821.
- Association, A. P. (2013). *DSM 5*. *American Journal of Psychiatry*.
- Bachmann, S., Bottmer, C. & Schröder, J. (2005). Neurological soft signs in first-episode schizophrenia: A follow-up study. *American Journal of Psychiatry*, 162(12), 2337–2343.
- Bachmann, S., Degen, C., Geider, F. J. & Schröder, J. (2014). Neurological soft signs in the clinical course of schizophrenia: Results of a meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*.
- Balu, D. T. & Coyle, J. T. (2011). Neuroplasticity signaling pathways linked to the pathophysiology of schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Bellack, A. S., Hersen, M. & Turner, S. M. (1978). Role-play tests for assessing social skills: Are they valid? *Behavior Therapy*, 9(3), 448–461.
- Bellack, A. S., Turner, S. M., Hersen, M., & Luber, R. F. (1984). An examination of the efficacy of social skills training for chronic schizophrenic patients. *Hospital & Community Psychiatry*, 35(10), 1023–1028.
- Bender, L. (1947). Childhood schizophrenia: clinical study of one hundred schizophrenic children. *American Journal of Orthopsychiatry*, 17(1), 40–56.
- Berrios, G., Luque, R., & Villagrán, J. M. (2003). Schizophrenia : A Conceptual History. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 3(2), 111–140.
- Bersani, G., Paolemili, M., Quartini, A., Clemente, R., Gherardelli, S., Iannitelli, A., Pancheri, P. (2007). Neurological soft signs and cerebral measurements investigated by means of MRI in schizophrenic patients. *Neuroscience Letters*, 413(1), 82–87.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia parcox or the group of schizophrenias* (trans J. Zinkin, 1950). New York: International Universities Press.
- Bleuler, E. (1926). *Textbook of psychiatry*. London: George Allen and Unwin.
- Bleuler, M. (1978). *The schizophrenic disorders: long-term patient and family studies*. ((trans. S.M. Clemens). New Haven: Yale University Press., Ed.).
- Boks, M. P. M., Russo, S., Knegtering, R., & Van Den Bosch, R. J. (2000). The specificity of neurological signs in schizophrenia: A review. *Schizophrenia Research*.

- Bombin, I., Arango, C., & Buchanan, R. W. (2005). Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: Two decades later. In *Schizophrenia Bulletin* (Vol. 31, pp. 962–977).
- Bottmer, C., Bachmann, S., Pantel, J., Essig, M., Amann, M., Schad, L. R., Schröder, J. (2005). Reduced cerebellar volume and neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 140(3), 239–250.
- Brandt, G. N., & Bonelli, R. M. (2008). Structural neuroimaging of the basal ganglia in schizophrenic patients: A review. *Wiener Medizinische Wochenschrift*.
- Breier, A., Su, T. P., Saunders, R., Carson, R. E., Kolachana, B. S., de Bartolomeis, A., Pickar, D. (1997). Schizophrenia is associated with elevated amphetamine-induced synaptic dopamine concentrations: evidence from a novel positron emission tomography method. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(6), 2569–2574.
- Brenner, H. D., Dencker, S. J., Goldstein, M. J., Hubbard, J. W., Keegan, D. L., Kruger, G., Midha, K. K. (1990). At issue: Defining treatment refractoriness in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16(4), 551–561.
- Brown, G. W. (1984). The discovery of expressed emotion: Induction or deduction? In J. Leff and C. Vaughn (Ed.), *Expressed emotion in families: Its significance for mental health* (pp. 7–25). London: Guildford Press.
- Buchanan, R. W., & Heinrichs, D. W. (1989). The neurological evaluation scale (NES): A structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 27(3), 335–350.
- Buchanan, R. W., Javitt, D. C., Marder, S. R., Schooler, N. R., Gold, J. M., McMahon, R. P., Carpenter, W. T. (2007). The Cognitive and Negative Symptoms in Schizophrenia Trial (CONSIST): The efficacy of glutamatergic agents for negative symptoms and cognitive impairments. *American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1593–1602.
- Byrne, M., Browne, R., Mulryan, N., Scully, A., Morris, M., Kinsella, A., Mc Neil, TF, Walsh, D. Callaghan, E. (2000). Labour and delivery complications and schizophrenia. Case-control study using contemporaneous labour ward records. *British Journal of Psychiatry*, 176(JUN.), 531–536.
- Callicott, J. H. (2000). Physiological Dysfunction of the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Schizophrenia Revisited. *Cerebral Cortex*, 10(11), 1078–1092.
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: More than up or down. *American Journal of Psychiatry*, 160(12), 2209–2215.
- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: Historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*.
- Cannon, T. D., Bearden, C. E., Hollister, J. M., Rosso, I. M., Sanchez, L. E., & Hadley, T. (2000). Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophrenia Bulletin*, 26(2), 379–393.

- Carpenter PK. (1989). *Descriptions of schizophrenia in the psychiatry of Georgian Britain: John Haslam and James Tilly Matthews*. (C. Psychiatry, Ed.).
- Catts, V. S., Lai, Y. L., Weickert, C. S., Weickert, T. W., & Catts, S. V. (2016). A quantitative review of the postmortem evidence for decreased cortical N-methyl-d-aspartate receptor expression levels in schizophrenia: How can we link molecular abnormalities to mismatch negativity deficits? *Biological Psychology*, *116*, 57–67.
- Chan, R. C. K., Cui, H. ru, Chu, M. yi, Zhang, T. hong, Wang, Y., Wang, Y., Cheung, E. F. C. (2018). Neurological soft signs precede the onset of schizophrenia: a study of individuals with schizotypy, ultra-high-risk individuals, and first-onset schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *268*(1), 49–56.
- Chan, R. C. K., Geng, F., Lui, S. S. Y., Wang, Y., Ho, K. K. Y., Hung, K. S. Y., Cheung, E. F. C. (2015). Course of neurological soft signs in first-episode schizophrenia: Relationship with negative symptoms and cognitive performances. *Scientific Reports*, *5*, 11053.
- Chan, R. C. K., & Gottesman, I. I. (2008). Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: A shooting star or a Northern star? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Chan, R. C. K., Xu, T., Heinrichs, R. W., Yu, Y., & Gong, Q. Yong. (2010). Neurological soft signs in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*(6), 889–896.
- Chan, R. C. K., Xu, T., Heinrichs, R. W., Yu, Y., & Wang, Y. Y. (2010). Neurological Soft Signs in Schizophrenia: A Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, *36*(6), 1089–1104.
- Chen, E. Y. H., Shapleske, J., Luque, R., McKenna, P. J., Hodges, J. R., Calloway, S. P., Berrios, G. E. (1995). The Cambridge Neurological Inventory: A clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. *Psychiatry Research*, *56*(2), 183–204.
- Chua, S. E., & McKenna, P. J. (1995). Schizophrenia--a brain disease? A critical review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder. *The British Journal of Psychiatry*, *166*(5), 563–582.
- Clements, S. D. (1966). *Minimal brain dysfunction in children*. Washington: Public Health Service Publication No 1415. DC:US Department of Health, Education and Welfare.
- Connell, P. (1958). *Amphetamine Psychosis*. (Oxford University Press, Ed.) (Maudsley M). London.
- Convit A, Jaeger J, Lin SP, Meisner M, V. J. (1988). *Prediction of assaultiveness in psychiatric inpatients: is it possible? Current Approaches in the Prediction of Violence*. (C. M. Brizer D, Ed.). Washington: DC: American Psychiatric Press.

- Cooper, J.E., Kendell, R.E., Gurland, B.J., Sharpe, L., Copeland, J.R.M. and Simon, R. (1972). Psychiatric diagnosis in New York and London, Maudsley Monograph, No 20. London: Oxford University Press.
- Cox, S. M. & Ludwig, A. M. (1979). Neurological soft signs and psychopathology. Incidence in diagnostic groups. *Canadian Journal of Psychiatry*, 24(7), 668–673.
- Croudace, T. J., Kayne, R., Jones, P. B. & Harrison, G. L. (2000). Non-linear relationship between an index of social deprivation, psychiatric admission prevalence and the incidence of psychosis. *Psychological Medicine*, 30(1).
- Crow, T. J. (1980). Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *British Medical Journal*, 280(6207), 66–68.
- Cuesta, M. J., Campos, M. S., García-Jalón, E., Sánchez-Torres, A. M. & Peralta, V. (2012). Treatment response of neurological soft signs in drug-naive patients with a first psychotic episode. *Schizophrenia Research*, 139(1-3), 144–150.
- Cuesta, M. J., Moreno-Izco, L., Ribeiro, M., López-Ilundain, J. M., Lecumberri, P., Cabada, T., Peralta, V. (2017). Motor abnormalities and cognitive impairment in first-episode psychosis patients, their unaffected siblings and healthy controls. *Schizophrenia Research*.
- Cuesta, M. J., Peralta, V. & De Leon, J. (1996). Neurological frontal signs and neuropsychological deficits in schizophrenic patients. *Schizophrenia Research*, 20(1-2), 15–20.
- Cuesta, M. J., Peralta, V., Zarzuela, A., Calvo, R., García, M. & Serrano, F. (2002). Neurological soft-signs in psychosis: Threshold criteria for discriminating normal controls and for predicting cognitive impairment. *Schizophrenia Research*, 58(2-3), 263–271.
- Cunningham Owens, D. (2014). *A Guide to the Extrapyramidal Side-Effects of Antipsychotic Drugs*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Dalman, C. (2001). Signs of asphyxia at birth and risk of schizophrenia: Population-based case-control study. *The British Journal of Psychiatry*, 179(5), 403–408.
- David, A. S., Bedford, N., Wiffen, B., Gilleen, J., Saxe, R., Offen, S., Narens, L. (2012). Failures of metacognition and lack of insight in neuropsychiatric disorders. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 367(1594), 1379–90.
- David, G. B. (1957). *Schizophrenia:somatic aspects*. (D. Richter, Ed.). Oxford:Pergamon Press.
- Davis, J. M., Chen, N. & Glick, I. D. (2003). A Meta-analysis of the Efficacy of Second-Generation Antipsychotics. *Archives of General Psychiatry*, 60(6), 553.
- Dazzan, P. (2004). The structural brain correlates of neurological soft signs in AeSOP first-episode psychoses study. *Brain*, 127(1), 143–153.

- Dazzan, P. & Murray, R. M. (2002). Neurological soft signs in first-episode psychosis: A systematic review. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*.
- Delay, J., Deniker, P. & Harl, J.M. (1952). Traitement des états d'excitation et d'agitation par une methode medicamenteuse derivée de l'hibernotherapie. *Annales Medico-Psychologique*.
- Deshmukh, A., Rosenbloom, M. J., Pfefferbaum, A. & Sullivan, E. V. (2002). Clinical signs of cerebellar dysfunction in schizophrenia, alcoholism, and their comorbidity. *Schizophrenia Research*, 57(2-3), 281–291.
- Done, D. J., Crow, T. J., Johnstone, E. C. & Sacker, A. (1994). Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at ages 7 and 11. *BMJ*, 309(6956), 699–703.
- Done, D. J., Johnstone, E. C., Frith, C. D., Golding, J., Shepherd, P. M. & Crow, T. J. (1991). Complications of pregnancy and delivery in relation to psychosis in adult life: data from the British perinatal mortality survey sample. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 302(6792), 1576–80.
- Douaud, G., Smith, S., Jenkinson, M., Behrens, T., Johansen-Berg, H., Vickers, J., James, A. (2007). Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain*, 130(9), 2375–2386.
- Dreher, J. C., Koch, P., Kohn, P., Apud, J., Weinberger, D. R. & Berman, K. F. (2012). Common and differential pathophysiological features accompany comparable cognitive impairments in medication-free patients with schizophrenia and in healthy aging subjects. *Biological Psychiatry*, 71(10), 890–897.
- Egerton, A., Chaddock, C. A., Winton-Brown, T. T., Bloomfield, M. A. P., Bhattacharyya, S., Allen, P., Howes, O. D. (2013). Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: Findings in a second cohort. *Biological Psychiatry*, 74(2), 106–112.
- Emsley, R., Chiliza, B., Asmal, L., Kilian, S., Riaan Olivier, M., Phahladira, L., O'Callaghan, E. (2017). Neurological soft signs in first-episode schizophrenia: State- and trait-related relationships to psychopathology, cognition and antipsychotic medication effects. *Schizophrenia Research*, 0(0), S39–S44.
- Europe PMC Funders Group. (2014). Biological Insights From 108 Schizophrenia-Associated Genetic Loci. *Nature*, 511(7510), 421–427.
- Falloon, I. R. (1986). Family stress and schizophrenia: Theory and practice. *Psychiatric Clinics of North America*.
- Farde, L., Wiesel, F. A., Stone-Elander, S., Halldin, C., Nordstrom, A. L., Hall, H. & Sedvall, G. (1990). D2 dopamine receptors in neuroleptic-naive schizophrenic patients. A positron emission tomography study with [11C]raclopride. *Arch Gen Psychiatry*, 47(3), 213–219.

- Faris Rel, D. H. (1939). *Mental disorders in urban areas: an ecological study of schizophrenia and other psychosis*. University Chicago Press;
- Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E. & Clare, L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review*.
- Fischl, B., Sereno, M. I. & Dale, A. M. (1999). Cortical Surface-Based Analysis: II: Inflation, Flattening, and a Surface-Based Coordinate System. *NeuroImage*, 9(2), 195–207.
- Flashman, L. A., Flaum, M., Gupta, S. & Andreasen, N. C. (1996). Soft signs and neuropsychological performance in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153(4), 526–532.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198.
- G, B. (1996). *The History of Mental Symptoms. Descriptive Psychopathology since the Nineteenth Century*. Cambridge University Press.
- Galindo, L., Bergé, D., Murray, G. K., Mané, A., Bulbena, A., Pérez, V. & Vilarroya, O. (2018). Default mode network aberrant connectivity associated with neurological soft signs in schizophrenia patients and unaffected relatives. *Frontiers in Psychiatry*, 8(JAN).
- Galindo, L., Pastoriza, F., Bergé, D., Mané, A., Picado, M., Bulbena, A., Pérez, V. (2016). Association between neurological soft signs, temperament and character in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *PeerJ*. 2016 Apr 26;4:e1651.
- Goldberg, E. M. & Morrison, S. L. (1963). Schizophrenia and social class. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 109, 785–802.
- Goldberg SC, Klerman GL, C. J. (1965). Changes in Schizophrenic Psychopathology and Ward Behaviour as a Function of Phenothiazine Treatment. *Br J Psychiatry*, 111120–33.
- Goldstein, G. (1978). Cognitive and perceptual differences between schizophrenics and organics. *Schizophrenia Bulletin*, 4(2), 160–185.
- Gomar, J. J., Ortiz-Gil, J., McKenna, P. J., Salvador, R., Sans-Sansa, B., Sarró, S., Pomarol-Clotet, E. (2011). Validation of the Word Accentuation Test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophrenia Research*.
- Good, C. D., Johnsrude, I. S., Ashburner, J., Henson, R. N., Friston, K. J. & Frackowiak, R. S. (2001). A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*, 14(1 Pt 1), 21–36.
- Gottesman, I. I. (1991). *Schizophrenia genesis: The origins of madness. A series of books in psychology*.
- Gottesman, I. I. & Gould, T. D. (2003). The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*.

- Gruebner, O., Rapp, M. A., Adli, M., Kluge, U., Galea, S. & Heinz, A. (2017). Cities and Mental Health. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(8), 121–127.
- Guerrero-Pedraza, A., McKenna, P. J., Gomar, J. J., Sarró, S., Salvador, R., Amann, B., Pomarol-Clotet, E. (2012). First-episode psychosis is characterized by failure of deactivation but not by hypo- or hyperfrontality. *Psychological Medicine*, 42(01), 73–84.
- Gupta, S., Andreasen, N. C., Arndt, S., Flaum, M., Schultz, S. K., Hubbard, W. C. & Smith, M. (1995). Neurological soft signs in neuroleptic-naive and neuroleptic-treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects. *The American Journal of Psychiatry*, 152(2), 191–196.
- Gurvits, T. V., Gilbertson, M. W., Lasko, N. B., Orr, S. P. & Pitman, R. K. (1997). Neurological status of combat veterans and adult survivors of sexual abuse PTSD. In *Annals of the New York Academy of Sciences* (Vol. 821, pp. 468–471).
- Haijma, S. V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P. C. M. P., Hulshoff Pol, H. E. & Kahn, R. S. (2013). Brain volumes in schizophrenia: A meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophrenia Bulletin*, 39(5), 1129–1138.
- Harrison, P. J. (1999). The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain*, 122 (Pt 4), 593–624.
- Harrison, P. J. & Weinberger, D. R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular Psychiatry*, 10(1), 40–68; image 5.
- Heaton, R. K., Baade, L. E. & Johnson, K. L. (1978). Neuropsychological test results associated with psychiatric disorders in adults. *Psychological Bulletin*, 85(1), 141–162.
- Heinrichs, R. W. & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426–445.
- Heinrichs, DW and Buchanan, R. (1988). Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 145:1.
- Heuser, M., Thomann, P. A., Essig, M., Bachmann, S. & Schröder, J. (2011). Neurological signs and morphological cerebral changes in schizophrenia: An analysis of NSS subscales in patients with first episode psychosis. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 192(2), 69–76.
- Hietala, J., Syvalahti, E., Vuorio, K., Nagren, K., Lehtikoinen, P., Ruotsalainen, U., Wegelius, U. (1994). Striatal D2 dopamine receptor characteristics in neuroleptic-naive schizophrenic patients studied with positron emission tomography. *Arch. Gen. Psychiatry*, 51(2), 116–123.
- Hill, K., Mann, L., Laws, K. R., Stephenson, C. M. E., Nimmo-Smith, I. & McKenna, P. J. (2004). Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand*, 110(4), 243–256.

- Hippius, H., & Müller, N. (2008). The work of Emil Kraepelin and his research group in München. In *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* (Vol. 258, pp. 3–11).
- Howes, O., Bose, S., Turkheimer, F., Valli, I., Egerton, A., Stahl, D., McGuire, P. (2011). Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: A PET study. *Molecular Psychiatry*.
- Howes, O. D., Bose, S. K., Turkheimer, F., Valli, I., Egerton, A., Valmaggia, L. R., McGuire, P. (2011). Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *The American Journal of Psychiatry*, 168(12), 1311–7.
- Howes, O. D. & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 549–562.
- Hu, W., Macdonald, M. L., Elswick, D. E. & Sweet, R. A. (2015). The glutamate hypothesis of schizophrenia: Evidence from human brain tissue studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1338(1), 38–57.
- Hultman, C. M., Ohman, A., Cnattingius, S., Wieselgren, I. M. & Lindstrom, L. H. (1997). Prenatal and neonatal risk factors for schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 170(FEB.), 128–133.
- Hultman, C. M., Sparén, P., Takei, N., Murray, R. M. & Cnattingius, S. (1999). Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 318(February), 421–426.
- Illowsky, B. P., Juliano, D. M., Bigelow, L. B. & Weinberger, D. R. (1988). Stability of CT scan findings in schizophrenia: results of an 8 year follow-up study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 51(2), 209–213.
- Ingvar, D. H. & Franzen, G. (1974). Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 50(4), 425–462.
- Jaafari, N., Baup, N., Bourdel, M.C., Olié, J.P., Rotge, J.Y., Wassouf, I., Krebs, M.-O. (2011). Neurological soft signs in OCD patients with early age at onset, versus patients with schizophrenia and healthy subjects. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 23(4), 409–16.
- Jaafari, N., de la Cruz, L. F., Grau, M., Knowles, E., Radua, J., Wooderson, S., Mataix-Cols, D. (2012). Neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder: two empirical studies and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 1–11.
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 271–287.
- Jastak and Wilkinson. (1984). Wide Range Achievement Test.
- Jauhar, S., McKenna, P. J., Radua, J., Fung, E., Salvador, R. & Laws, K. R. (2014). Cognitive-behavioural therapy for the symptoms of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis with examination of potential bias. *British Journal of Psychiatry*.

- Jauhar, S., Nour, M. M., Veronese, M., Rogdaki, M., Bonoldi, I., Azis, M., Howes, O. D. (2017). A Test of the Transdiagnostic Dopamine Hypothesis of Psychosis Using Positron Emission Tomographic Imaging in Bipolar Affective Disorder and Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*.
- Javitt, D. C. & Zukin, S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *148*(10), 1301–1308.
- John R. Crawford, Denis M. Parker, W. W. M. (1992). *A Handbook of Neuropsychological Assessment*. (P. Press, Ed.).
- Johnstone, E., Frith, C. D., Crow, T. J., Husband, J., & Kreel, L. (1976). Cerebral Ventricular Size and Cognitive Impairment in Chronic Schizophrenia. *The Lancet*, *308*(7992), 924–926.
- Jones, P. B., Rantakallio, P., Hartikainen, A. L., Isohanni, M. & Sipila, P. (1998). Schizophrenia as a long-term outcome of pregnancy, delivery, and perinatal complications: A 28-year follow-up of the 1966 North Finland general population birth cohort. *American Journal of Psychiatry*, *155*(3), 355–364.
- Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., & Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet (London, England)*, *344*(8934), 1398–402. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90569-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90569-X)
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J. & Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*.
- Kay, S. R., Fiszbein, A. & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*(2), 261–76.
- Kendell, R. E., Juszczak, E. & Cole, S. K. (1996). Obstetric complications and schizophrenia: A case control study based on standardised obstetric records. *British Journal of Psychiatry*, *168*(MAY), 556–561.
- Kendell, R. E., McInneny, K., Juszczak, E. & Bain, M. (2000). Obstetric complications and schizophrenia. Two case-control studies based on structured obstetric records. *British Journal of Psychiatry*, *176*(JUN.), 516–522.
- Keshavan, M. S., Sanders, R. D., Sweeney, J. A., Diwadkar, V. A., Goldstein, G., Pettegrew, J. W. & Schooler, N. R. (2003). Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first-episode psychoses. *American Journal of Psychiatry*, *160*(7), 1298–1304.
- Khandaker, G. M., Barnett, J. H., White, I. R. & Jones, P. B. (2011). A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *132*(2-3), 220–227.
- King, D. J., Wilson, A., Cooper, S. J. & Waddington, J. L. (1991). The clinical correlates of neurological soft signs in chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, *158*(June), 770–775.

- Kinney, D. K., Yurgelun-Todd, D. A. & Woods, B. T. (1999). Neurologic signs of cerebellar and cortical sensory dysfunction in schizophrenics and their relatives. *Schizophrenia Research*, 35(2), 99–104.
- Kinon, B. J., Zhang, L., Millen, B. a, Osuntokun, O. O., Williams, J. E., Kollack-Walker, S., Jarkova, N. (2011). A multicenter, inpatient, phase 2, double-blind, placebo-controlled dose-ranging study of LY2140023 monohydrate in patients with DSM-IV schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(3), 349–355.
- Kolakowska, T., Williams, A. O., Jambor, K. & Ardern, M. (1985). Schizophrenia with good and poor outcome. III. Neurological “soft” signs, cognitive impairment and their clinical significance. *British Journal of Psychiatry*, 146(APR.), 348–357.
- Kong, L., Bachmann, S., Thomann, P. A., Essig, M. & Schroder, J. (2012). Neurological soft signs and gray matter changes: a longitudinal analysis in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 134(1), 27–32.
- Kong, L., Herold, C. J., Lässer, M. M., Schmid, L. A., Hirjak, D., Thomann, P. A., Schröder, J. (2015). Association of Cortical Thickness and Neurological Soft Signs in Patients with Chronic Schizophrenia and Healthy Controls. *Neuropsychobiology*, 71(4), 225–233.
- Kraepelin, E. (1896). Dementia praecox. Trans in J. Cutting and M.Shepherd (Eds.) (1987), *The clinical roots of the schizophrenia concept*, pp. 13-24. Cambridge: Cambridge University Press.
- Kraepelin, E. (1907). *Clinical psychiatry*. (1915 trans. A.R. Diefendorf, Ed.) (7th Editio). New York: McMillan.
- Kraepelin, E. (1913). *Dementia praecox and paraphrenia (trans. R.M. Barclay)*. Edinburgh: Livingstone.
- Krystal Karper, LP., Seibyl, JP., Freeman, GK., Delaney, R., Bremner, JD., Heninger, GR., Bowers, MB Jr., Charney, DS., J. H. (1994). Subanesthetic effects of the NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine effects. *Arch Gen Psychiatry*, 51(3), 199–214.
- Kuipers, E., Fowler, D., Garety, P., Chisholm, D., Freeman, D., Dunn, G., Hadley, C. (1998). London-East Anglia randomised controlled trial of cognitive-behavioural therapy for psychosis. III: Follow-up and economic evaluation at 18 months. *British Journal of Psychiatry*, 173(July), 61–68.
- Lahti, A. C., Weiler, M. A., Michaelidis, T., Parwani, A. & Tamminga, C. A. (2001). Effects of ketamine in normal and schizophrenic volunteers. *Neuropsychopharmacology*, 25(4), 455–467.
- Laing, R. D. (1965). *The Divided Self: An existential study in Sanity and Madness*. The Sciences.
- Laruelle, M., Abi-Dargham, a, van Dyck, C. H., Gil, R., D’Souza, C. D., Erdos, J., Innis, R. B. (1996). Single photon emission computerized tomography imaging of amphetamine-induced dopamine release in drug-free schizophrenic subjects.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 93(17), 9235–9240.

- Laruelle, M. & Abi-Dargham, A. (1999). Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *Journal of Psychopharmacology*, 13(4), 358–371.
- Leff, J., Berkowitz, R., Shavit, N., Strachan, A., Glass, I. & Vaughn, C. (1989). A trial of family therapy v. a relatives group for schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 154(JAN.), 58–66.
- Leucht, S., Kissling, W. & Davis, J. M. (2009). Second-generation antipsychotics for schizophrenia: can we resolve the conflict? *Psychological Medicine*, 39(10), 1591–1602.
- Leung, A. & Chue, P. (2000). Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*.
- Lewis, S. W. (1990). Computerised tomography in schizophrenia 15 years on. *British Journal of Psychiatry*, 157, Supplement, 9, 16–24.
- Liberman, R. P. (1982). Assessment of social skills. *Schizophrenia Bulletin*, 8(1), 62–83.
- Liberman, R. P., Mueser, K. T., Wallace, C. J., Jacobs, H. E., Eckman, T. & Massel, H. K. (1986). Training Skills in the Psychiatrically Disabled: Learning Coping and Competence. *Schizophrenia Bulletin*, 12(4), 631–647.
- Liddle, P. F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 151(AUG.), 145–151.
- Lieberman, J. A., Papadakis, K., Csernansky, J., Litman, R., Volavka, J., Jia, X. D. & Gage, A. (2009). A Randomized, Placebo-Controlled Study of Memantine as Adjunctive Treatment in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 34(5), 1322–1329.
- Lindberg, N., Tani, P., Stenberg, J.-H., Appelberg, B., Porkka-Heiskanen, T. & Virkkunen, M. (2004). Neurological soft signs in homicidal men with antisocial personality disorder. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 19(7), 433–7.
- Luxenburger, H. (1931). Important results of investigations into the hereditary transmission of physical defect, and their bearing on practical eugenics. *Archiv Fuer Gynaekologie*, 141, 2.
- Malec, J. (1978). Neuropsychological assessment of schizophrenia versus brain damage: A review. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 166(7), 507–516.
- Malla, A. K., Norman, R. M., Aguilar, O. & Cortese, L. (1997). Relationship between neurological “soft signs” and syndromes of schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 96(4), 274–280.
- Manoach, D. S., Press, D. Z., Thangaraj, V., Searl, M. M., Goff, D. C., Halpern, E., Warach, S. (1999). Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex

- during a working memory task, as measured by fMRI. *Biological Psychiatry*, 45(9), 1128–1137.
- Martinot, J. L., Peron-Magnan, P., Huret, J. D., Mazoyer, B., Baron, J. C., Boulenger, J. P., Syrota, A. (1990). Striatal D2 dopaminergic receptor assessed with positron emission tomography and [76Br]bromospiperone in untreated schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 147(1), 44–50.
- McKenna, P. J. (2007). Schizophrenia and related syndromes. 2nd Edition. Routledge.
- Mechri, A., Bourdel, M. C., Slama, H., Gourion, D., Gaha, L. & Krebs, M. O. (2009). Neurological soft signs in patients with schizophrenia and their unaffected siblings: Frequency and correlates in two ethnic and socioeconomic distinct populations. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259(4), 218–226.
- Milanovic, S. M., Thermenos, H. W., Goldstein, J. M., Brown, A., Gabrieli, S. W., Makris, N., Seidman, L. J. (2011). Medial prefrontal cortical activation during working memory differentiates schizophrenia and bipolar psychotic patients: A pilot fMRI study. *Schizophrenia Research*.
- Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S. & Glahn, D. C. (2009). Meta-analysis of 41 Functional Neuroimaging Studies of Executive Function in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 66(8), 811.
- Morel, B. A. (1860). *Traité des Maladies Mentales*. (Masson, Ed.). Paris.
- Mouchet-Mages, S., Rodrigo, S., Cachia, A., Mouaffak, F., Olie, J. P., Meder, J. F., Krebs, M. O. (2011). Correlations of cerebello-thalamo-prefrontal structure and neurological soft signs in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 123(6), 451–458.
- Nasrallah, H. A., Olson, S. C., McCalley-Whitters, M., Chapman, S. & Jacoby, C. G. (1986). Cerebral ventricular enlargement in schizophrenia. A preliminary follow-up study. *Archives of General Psychiatry*, 43(2), 157–159.
- Nelson, H. E. (1982). The National Adult Reading Test (NART): Test Manual. Windsor, UK: NFER-Nelson, 124(3), 0–25.
- Niethammer, R., Weisbrod, M., Schiesser, S., Grothe, J., Maier, S., Peter, U., Sauer, H. (2000). Genetic influence on laterality in schizophrenia? A twin study of neurological soft signs. *American Journal of Psychiatry*, 157(2), 272–274.
- Organización Mundial de la Salud. (1992). Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-10. *Sld.Cu*.
- Palmer, B. W., Dawes, S. E. & Heaton, R. K. (2009). What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychology Review*.
- Patil, S. T., Zhang, L., Martenyi, F., Lowe, S. L., Jackson, K. a L., Andreev, B. V, Schoepp, D. D. (2007). Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nature Medicine*, 13(9), 1102–1107.

- Payne, R. W. (1973). Cognitive abnormalities. In H.J. Eysenck (Ed.), *Handbook of abnormal psychology*. London: Pitman.
- Peralta Martín, V. & Cuesta Zorita, M. J. (1994). [Validation of positive and negative symptom scale (PANSS) in a sample of Spanish schizophrenic patients]. *Actas Luso-Espanolas de Neurologia, Psiquiatria Y Ciencias Afines*, 22(4), 171–7.
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (2017). Motor abnormalities: From neurodevelopmental to neurodegenerative through “functional” (Neuro) psychiatric disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 43(5), 956–971.
- Pilling, S., Bebbington, P., Kuipers, E., Garety, P., Geddes, J., Orbach, G. & Morgan, C. (2002). Psychological treatments in schizophrenia: I. Meta-analysis of family intervention and cognitive behaviour therapy. *Psychological Medicine*, 32, 763–782.
- Pilowsky, L. S., Costa, D. C., Ell, P. J., Murray, R. M., Verhoeff, N. P. & Kerwin, R. W. (1993). Antipsychotic medication, D2 dopamine receptor blockade and clinical response: a 123I IBZM SPET (single photon emission tomography) study. *Psychological Medicine*, 23(3), 791–7.
- Pomarol-Clotet, E., Honey, G. D., Murray, G. K., Corlett, P. R., Absalom, A. R., Lee, M., Fletcher, P. C. (2006). Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. Phenomenological study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 189, 173–9.
- Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Sarró, S., Gomar, J., Vila, F., Martínez, Á., McKenna, P. J. (2008). Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network? *Psychological Medicine*, 38(08).
- Poulton, R., Caspi, A., Moffitt, T. E., Cannon, M., Murray, R., Harrington, H., RF, A. (2000). Children’s Self-Reported Psychotic Symptoms and Adult Schizophreniform Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 57(11), 1053.
- Prikryl, R., Ceskova, E., Kasperek, T. & Kucerova, H. (2006). Neurological soft signs, clinical symptoms and treatment reactivity in patients suffering from first episode schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 40(2), 141–146.
- Quitkin, F., Rifkin, A. & Klein, D. F. (1976). Neurologic soft signs in schizophrenia and character disorders. Organicity in schizophrenia with premorbid asociality and emotionally unstable character disorders. *Archives of General Psychiatry*, 33(7), 845–853.
- Reichenberg, A. & Harvey, P. D. (2008). “Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings”: Correction. *Psychological Bulletin*, 134(3), 382–382.
- Reveley MA, Chitkara B, L. S. W. (1988). Ventricular and cranial size in schizophrenia: A 4 to 7 year follow-up. *Schizophrenia Research*, 1, 163.
- Rossi, A., Decataldo, S., Michele, V. D., Manna, V., Ceccoli, S., Casacchia, P. S. M., Casacchia, M. (1990). Neurological soft signs in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 157, 735–739.

- Rosso, I. M., Bearden, C. E., Hollister, J. M., Gasperoni, T. L., Sanchez, L. E., Hadley, T. & Cannon, T. D. (2000). Childhood neuromotor dysfunction in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophrenia Bulletin*, 26(2), 367–78.
- Salgado-Pineda, P., Fakra, E., Delaveau, P., McKenna, P. J., Pomarol-Clotet, E., & Blin, O. (2011). Correlated structural and functional brain abnormalities in the default mode network in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 125(2-3), 101–109.
- Schneider, F. C., Royer, A., Grosseclin, A., Pellet, J., Barral, F.-G., Laurent, B., Lang, F. (2011). Modulation of the default mode network is task-dependant in chronic schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 125(2-3), 110–117.
- Schneider, K. (1958). *Clinical Psychopathology*, 5th edn (trans. M.W. Hamilton, 1959). New York: Grune & Stratton.
- Schooler, N. R., Keith, S. J., Severe, J. B., Matthews, S. M., Bellack, A. S., Glick, I. D., Woerner, M. G. (1997). Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia. The effects of dose reduction and family treatment. *Archives of General Psychiatry*, 54(5), 453–63.
- Schröder, J., Niethammer, R., Geider, F. J., Reitz, C., Binkert, M., Jaus, M. & Sauer, H. (1991). Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 6(1), 25–30.
- Schultz, S. K. & Andreasen, N. C. (1999). Schizophrenia. *Lancet*, 353(9162), 1425–30.
- Schulz, S. C., Koller, M. M., Kishore, P. R., Hamer, R. M., Gehl, J. J. & Friedel, R. O. (1983). Ventricular enlargement in teenage patients with schizophrenia spectrum disorder. *American Journal of Psychiatry*, 140(12), 1592–1595.
- Seeman, P. (1987). Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse*, 1(2), 133–152.
- Ser, T. Del, González-Montalvo, J.-I., Martínez-Espinosa, S., Delgado-Villapalos, C. & Bermejo, F. (1997). Estimation of Premorbid Intelligence in Spanish People with the Word Accentuation Test and Its Application to the Diagnosis of Dementia. *Brain and Cognition*, 33, 343–356.
- Shepherd, A. M., Laurens, K. R., Matheson, S. L., Carr, V. J. & Green, M. J. (2012). Systematic meta-review and quality assessment of the structural brain alterations in schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Shepherd, A. M., Matheson, S. L., Laurens, K. R., Carr, V. J. & Green, M. J. (2012). Systematic meta-analysis of insula volume in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 72(9), 775–784.
- Smith, S. M., Jenkinson, M., Woolrich, M. W., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Matthews, P. M. (2004). Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. In *NeuroImage* (Vol. 23).

- Smith, S. M. & Nichols, T. E. (2009). Threshold-free cluster enhancement: Addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *NeuroImage*, *44*(1), 83–98.
- Sponheim, S. R., Iacono, W. G. & Beiser, M. (1991). Stability of ventricular size after the onset of psychosis in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *40*(1), 21–9.
- St Clair, D. (2013). Structural and copy number variants in the human genome: implications for psychiatry. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, *202*(1), 5–6.
- Strauss, A. A., and Lehtinen, L. E. (1947). *Psychopathology and Education of the Brain Injured Child*. New York.
- Strauss, A.A. and Kephart, N. C. (1955). *Psychopathology and education of the brain-injured child (Vol.2)*. New York: New York: Grune & Stratton.
- Szasz, T. . (1960). The myth of mental illness. *American Psychologist*, *15*, 113-118.
- Tan, H. Y., Callicott, J. H. & Weinberger, D. R. (2007). Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia. *Cerebral Cortex*, *17*(SUPPL. 1).
- Tan, H. Y., Sust, S., Buckholtz, J. W., Mattay, V. S., Meyer-Lindenberg, A., Egan, M. F., Callicott, J. H. (2006). Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *163*(11), 1969–1977.
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*.
- Thomann, P. A., Wüstenberg, T., Santos, V. Dos, Bachmann, S., Essig, M. & Schröder, J. (2009). Neurological soft signs and brain morphology in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, *39*(3), 371–379.
- Thomas, H. V., Dalman, C., David, A. S., Gentz, J., Lewis, G. & Allebeck, P. (2001). Obstetric complications and risk of schizophrenia: Effect of gender, age at diagnosis and maternal history of psychosis. *British Journal of Psychiatry*, *179*(NOV.), 409–414.
- Thompson, P. A. & Meltzer, H. Y. (1993). Positive, negative, and disorganisation factors from the schedule for affective disorders and schizophrenia and the present state examination. A three-factor solution. *British Journal of Psychiatry*, *163*(SEPT.), 344–351.
- Tiwari, A. K., Zai, C. C., Müller, D. J. & Kennedy, J. L. (2010). Genetics in schizophrenia: where are we and what next? *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *12*(3), 289–303.
- Tuominen, H. J., Tiihonen, J. & Wahlbeck, K. (2005). Glutamatergic drugs for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*.
- Turner, S. W., Toone, B., & Brett-Jones, J. R. (1986). Computerized tomographic scan changes in early schizophrenia-- preliminary findings. *Psychological Medicine*.

- Varambally, S., Gangadhar, B. & Venkatasubramanian, G. (2012). Neurological soft signs in schizophrenia - The past, the present and the future. *Indian Journal of Psychiatry*, 54(1), 73.
- Varambally, S., Venkatasubramanian, G., Thirthalli, J., Janakiramaiah, N. & Gangadhar, B. N. (2006). Cerebellar and other neurological soft signs in antipsychotic-naive schizophrenia. *Acta Psychiatr.Scand.*, 114(0001-690X (Print)), 352–356.
- Vargas, M. L., Sanz, J. C. & Marín, J. J. (2009). Behavioral assessment of the dysexecutive syndrome battery (BADS) in schizophrenia: a pilot study in the Spanish population. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 22(2), 95–100.
- Venkatasubramanian, G., Jayakumar, P. N., Gangadhar, B. N. & Keshavan, M. S. (2008). Neuroanatomical correlates of neurological soft signs in antipsychotic-naive schizophrenia. *Psychiatry Research - Neuroimaging*, 164(3), 215–222.
- Volz, H., Gaser, C. & Sauer, H. (2000). Supporting evidence for the model of cognitive dysmetria in schizophrenia--a structural magnetic resonance imaging study using deformation-based morphometry. *Schizophr Res*, 46(1), 45–56.
- Wallace, C. J., Nelson, C. J., Liberman, R. P., Aitchison, R. a, Lukoff, D., Elder, J. P. & Ferris, C. (1980). A review and critique of social skills training with schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin*, 6(1), 42–63.
- Wallwork, R. S., Fortgang, R., Hashimoto, R., Weinberger, D. R. & Dickinson, D. (2012). Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 137(1-3), 246–250.
- Weinberger, D. R., Berman, K. F. & Zec, R. F. (1986). Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Archives of General Psychiatry*, 43(2), 114–124.
- Weinberger, D. R., DeLisi, L. E., Perman, G. P., Targum, S. & Wyatt, R. J. (1982). Computed tomography in schizophreniform disorder and other acute psychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry*, 39(7), 778–783.
- Weinberger, D. R., Egan, M. F., Bertolino, A., Callicott, J. H., Mattay, V. S., Lipska, B. K., Goldberg, T. E. (2001). Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. In *Biological Psychiatry* (Vol. 50, pp. 825–844).
- Weinberger, D.R. & Wyatt, R. J. (1982). Cerebral ventricular size: a biological marker for subtyping schizophrenia Title.
- White, C., Stirling, J., Hopkins, R., Morris, J., Montague, L., Tantam, D. & Lewis, S. (2009). Predictors of 10-year outcome of first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 39(09), 1447.
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H. W., Milanovic, S., Tsuang, M. T., Faraone, S. V., McCarley, R. W., Seidman, L. J. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the

- default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(4), 1279–1284.
- Whitty, P., Clarke, M., Browne, S., McTigue, O., Kamali, M., Feeney, L., O’Callaghan, E. (2003). Prospective evaluation of neurological soft signs in first-episode schizophrenia in relation to psychopathology: State versus trait phenomena. *Psychological Medicine*, 33(8), 1479–1484.
- Whitty, P., Clarke, M., McTigue, O., Browne, S., Gervin, M., Kamali, M., O’Callaghan, E. (2006). Diagnostic specificity and predictors of neurological soft signs in schizophrenia, bipolar disorder and other psychoses over the first 4 years of illness. *Schizophrenia Research*, 86(1-3), 110–117.
- Wilson, B., Cockburn, J., & Baddeley, A. (1985). The Rivermead Behavioural Memory Test. *Thames Valley Test Co*, 1–7.
- Wilson BA, Burgess PW, Emslie H, E. J. (1996). Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS). *Thames Valley Test Company, Reading, UK*.
- Wong, A. H. C., Voruganti, L. N. P., Heslegrave, R. J. & Awad, A. G. (1997). Neurocognitive deficits and neurological signs in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 23(2), 139–146.
- Wong, D. F., Wagner Jr., H. N., Tune, L. E., Dannals, R. F., Pearlson, G. D., Links, J. M., Gjedde, A. (1986). Positron emission tomography reveals elevated D₂ dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science*, 234(4783).
- World Health Organization. (1973). Pilot Study of Schizophrenia.
- Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W. R., David, A. S., Murray, R. M. & Bullmore, E. T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 16–25.
- Wykes, T., Steel, C., Everitt, B., & Tarrier, N. (2008). Cognitive behavior therapy for schizophrenia: Effect sizes, clinical models, and methodological rigor. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 523–537.
- Xia, J., Merinder, L. B. & Belgamwar, M. R. (2011). Psychoeducation for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 37(1), 21–22.
- Zammit, S., Hamshere, M., Dwyer, S., Georgiva, L., Timpson, N., Moskvina, V., O’Donovan, M. C. (2013). A Population-Based Study of Genetic Variation and Psychotic Experiences in Adolescents. *Schizophrenia Bulletin*, 40(6), 1–9.
- Zhao, Q., Li, Z., Huang, J., Yan, C., Dazzan, P., Pantelis, C., Chan, R. C. K. (2013). Neurological Soft Signs Are Not “Soft” in Brain Structure and Functional Networks: Evidence From ALE Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 1–16.

ANEXO 1

LA ESCALA DE EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

(Neurological Evaluation Scale; NES)

Buchanan RW, Heinrichs DW. 1988. Psychiatry Research 27:335-350.

Versión esp. De M. Gurpegui y L. Pérez Costillas, 1994.

- Puntuación total
- Ítems distribuidos por factores:
 - SNM Integración sensorial
 - SNM Coordinación Motora
 - SNM Secuenciación de actos motores complejos

ÍTEMS DE LA ESCALA

1. DOMINANCIA CEREBRAL

a. Mano dominante

Instrucciones: pedirle al sujeto que muestre (haciendo el gesto) qué mano utiliza habitualmente para cada una de las siguientes actividades:

- escribir
- lanzar una pelota
- usar una raqueta de tenis
- sujetar una cerilla cuando la enciendes
- cortar con tijeras
- hilar una aguja de coser
- parte de arriba de una escoba al barrer
- parte de arriba de una pala al mover arena
- dar las cartas en un juego de mesa
- clavar un clavo con un martillo
- sujetar el cepillo cuando te lavas los dientes
- desenroscar la tapa de un frasco

Evaluación:

- Diestro: el sujeto describe y realiza al menos siete actividades con la mano derecha = 0 puntos
- Ambidiestro: el sujeto escribe con la mano derecha/izquierda pero realiza menos de otras siete actividades con la mano derecha/izquierda = 1 punto

- Zurdo: escribe y realiza al menos otras siete actividades con la mano izquierda = 2 puntos

b. Pie dominante

Instrucciones: pedirle al sujeto que realice el movimiento de chutar el balón

Evaluación:

- Diestro: chuta con el pie derecho = 0 puntos
- Zurdo: chuta con el pie izquierdo = 2 puntos

c. Ojo dominante:

Instrucciones: se le pide al sujeto que mire a un punto concreto, con ambos ojos abiertos, a través de un agujero hecho en el centro de una cartulina de 3x5 pulgadas (7.62x12.70cm), sostenida con ambas manos y con los brazos estirados delante del sujeto. Después se le dice que sin cerrar ningún ojo, se acerque la cartulina a la cara sin dejar de mirar un punto en concreto.

Evaluación:

- Diestro: se acerca la cartulina al ojo derecho = 0 puntos
- Zurdo: se acerca la cartulina al ojo izquierdo = 2 puntos

2. INTEGRACIÓN AUDIO-VISUAL

Instrucciones: el sujeto tiene que emparejar una serie de golpecitos sonoros (dados en la mesa por el explorador) con uno de tres conjuntos de puntos dibujados en una tarjeta de 5x7 pulgadas (12.07x17.78cm). Se ordena al sujeto que permanezca con los ojos cerrados durante el golpeteo. Antes, se realizarán ejercicios de práctica para asegurarnos que el sujeto entiende las instrucciones.

Evaluación:

0 = no comete errores

1 = un error

2 = dos o más errores

3. GRAFESTESIA

Instrucciones: se le pide al sujeto que, con los ojos cerrados, identifique el número escrito en la yema de su dedo índice. El orden de las manos se determina como en la esterognosia

Evaluación:

0 = no comete errores

1 = un error

2 = más de un error

4. MEMORIA

Instrucciones: se le dicen al sujeto cuatro palabras (papel, lápiz, caja, llave). Se le pide que las repita en ese momento. Si no puede repetirlas correctamente, se le representan. Si todavía no es capaz de repetir las cuatro palabras después de tres representaciones, se termina la prueba y se le da una puntuación de 2 en las dos partes de la prueba. Si es capaz de repetir las cuatro palabras después de la presentación inicial o de dos más, se le pide entonces que retenga las palabras lo mejor posible y se le dice que más tarde o en el curso de la entrevista se le pedirá que las repita. A los 5 y a los 10 minutos.

Evaluación:

0 = recuerda las cuatro palabras

1 = recuerda tres palabras

2 = recuerda menos de tres palabras

5. PRUEBA PUÑO-ARO

Instrucciones: se le pide al sujeto que coloque la mano, de manera alternante sobre la mesa, en posición de puño, con el pulgar colocado bien sobre los nudillos o bien sobre las falanges medias, y en posición de aro tocando la punta del pulgar con la del dedo índice y los otros tres dedos extendidos. El sujeto debe llevar la mano a la posición vertical entre cada cambio de posición. Si no realiza el movimiento de manera exacta o de modo que pueda ser bien evaluado debe detenerse, recibir de nuevo las instrucciones y empezar la prueba otra vez. Repetirá 15 veces cada conjunto de cambios de posición de la mano.

Evaluación:

0 = ningún desbaratamiento importante del movimiento después de la primera repetición; errores limitados a extensión incompleta de los dedos en la posición de aro, y no más de dos vacilaciones en el cambio de posición de puño a aro o viceversa, y no más de una confusión puño/aro

1 = ningún desbaratamiento importante del movimiento después de la primera repetición; o del primer atasco del movimiento; más de dos vacilaciones en el paso de puño a aro,

dificultad en el desarrollo y mantenimiento de una secuencia suave y estable del movimiento, tres o cuatro confusiones puño/aro, o cualquier total de tres pero no más de cuatro errores.

2 = desbaratamiento importante del movimiento o completo atasco del movimiento, o más de cuatro vacilaciones o confusiones puño/aro.

6. PRUEBA PUÑO-CANTO PALMA

Instrucciones: se le pide al sujeto que, con un ritmo suave y estable, dé pequeños toques en la mesa con el lado del puño, el canto de la mano y la palma de la mano alternativamente. Debe perder el contacto con la superficie de la mesa entre cada cambio de posición de mano, pero no ha de volver el brazo a la posición de flexión completa. Ha de repetir 15 veces la secuencia de movimientos.

Evaluación:

0 = ningún desbaratamiento importante del movimiento después de la primera repetición; errores limitados a no más de dos vacilaciones en el paso de una posición a otra, y no más de un fallo en la posición de la mano.

1 = ningún desbaratamiento importante del movimiento después de la primera repetición o del primer atasco del movimiento; más de dos vacilaciones en el paso de una posición a otra, dificultad en el desarrollo y mantenimiento de una secuencia suave y estable del movimiento, tres o cuatro confusiones en la posición, o cualquier total de tres o cuatro errores.

2 = desbaratamiento importante del movimiento o completo atasco del movimiento, o más de cuatro vacilaciones o confusiones en la posición.

7. PRUEBA DE OZERETSKI

Instrucciones: el sujeto ha de poner ambas manos sobre la mesa, una con la palma hacia abajo y otra con el puño cerrado. Ha de cambiar la posición de las manos de manera simultánea y alternante siguiendo una secuencia suave y estable del movimiento. Repetirá 15 veces este movimiento.

Evaluación:

0 = ningún desbaratamiento importante del movimiento después de la primera repetición; errores limitados a no más de dos vacilaciones en el paso de una posición a otra, y no más de un fallo en la posición de la mano.

1 = ningún desbaratamiento importante del movimiento después de la primera repetición o del primer atasco del movimiento; más de dos vacilaciones en el paso de una posición a otra, dificultad en el desarrollo y mantenimiento de una secuencia suave y estable del movimiento, tres o cuatro confusiones en la posición, o cualquier total de tres pero no más de cuatro errores.

2 = desbaratamiento importante del movimiento o completo atasco del movimiento, o más de cuatro vacilaciones o confusiones en la posición.

8. PRUEBA DE GOLPETEO RÍTMICO

Parte A

Instrucciones: se le pide al sujeto que reproduzca exactamente la serie de golpecitos que oye con los dos ojos cerrados. Puede abrir los ojos mientras reproduce la serie de golpecitos.

Evaluación:

0 = ningún error

1 = un error bien en la discriminación entre sonidos fuertes y débiles, bien en el ritmo, o bien en el número de golpes.

2 = más de un error

Parte B

Instrucciones: se le pide al sujeto que produzca una serie de golpecitos, según las indicaciones.

Evaluación:

0 = ningún error

1 = un error

2 = más de un error

9. MOVIMIENTOS RÁPIDOS ALTERNANTES

Instrucciones: se le pide al sujeto que coloque la palma de las manos hacia abajo sobre las piernas. Ha de comenzar con su mano dominante y ha de palmotear su pierna con el dorso y la palma de la mano en un movimiento claramente alternante. La dominancia se determina como se ha descrito antes (ver ítem primero). Ha de repetirlo 20 veces con una mano y 20 veces con la otra.

Evaluación:

0 = sin perturbación importante del movimiento ni vacilación ni fallo en la colocación de la mano

1 = sin perturbación importante del movimiento o/y una o dos vacilaciones o fallos en la colocación de la mano

2= perturbación importante del movimiento o tres o más vacilaciones o fallos en la colocación de la mano.

10. OPOSICIÓN DEDO-PULGAR

Instrucciones: se le pide al sujeto que coloque las manos sobre las piernas con las manos hacia arriba y los dedos extendidos. Con el pulgar de su mano dominante comienza a tocar le yema del resto de los dedos de esa misma mano desde el dedo índice hasta el menor y volviendo hacia el índice. Ha de repetir dicha maniobra 10 veces

Evaluación:

0 = sin perturbación importante del movimiento y sin más de un fallo

1 = sin perturbación importante del movimiento y dos o tres fallos

2 = perturbación importante del movimiento o cuatro o más fallos

11. MOVIMIENTOS EN ESPEJO

Instrucciones: se observa la mano con la que no está realizando la prueba de dedo-pulgar por si aparecen movimientos paralelos de los dedos.

Evaluación:

0 = se observan movimientos de los dedos

1 = movimientos pequeños, inconscientes o repetitivos de los dedos

2 = movimientos conscientes, bien diferenciados, de los dedos.

12. EXTINCIÓN (TEST CARA-MANO)

Instrucciones: el sujeto permanece sentado, con las palmas de las manos hacia abajo y apoyadas sobre las rodillas, ojos cerrados. Se le dice que se le va a tocar en la mejilla, en la mano o en ambas y que él debe decirnos dónde le hemos tocado. Si nombra solo uno de los toques, se le pregunta (la primera vez que esto ocurra) si ha notado un toque en algún otro lugar. El toque simultáneo se hace en el siguiente orden:

Mejilla derecha – mano derecha

Mejilla izquierda – mano izquierda

Mejilla derecha – mano izquierda

Mejilla izquierda – mano derecha

Ambas manos

Ambas mejillas

Evaluación:

0 = ningún error

1 = un error

2 = más de un error

13. CONFUSIÓN DERECHA-IZQUIERDA

Instrucciones. Se le pide al sujeto que:

- se señale el pie derecho
- se señale la mano izquierda
- coloque la mano derecha en su hombro izquierdo
- coloque la mano izquierda en su oreja derecha
- señale la rodilla izquierda del examinador
- señale el codo derecho del examinador

El examinador con los brazos cruzados:

- señale con su mano derecha la mano izquierda del examinador

El examinador con los brazos recruzados:

- señale con la mano izquierda la mano derecha del examinador

Evaluación:

0 = ningún error

1 = un error

2 = dos o más errores

14. MARCHA EN TÁNDEM

Instrucciones: el sujeto debe andar en línea recta doce pasos, haciendo coincidir en cada paso el talón del pie que avanza con la punta del otro pie.

Evaluación:

0 = ningún paso en falso tras completar el primer paso

1 = uno o dos pasos falsos tras completar el primer paso

2 = tres o más pasos en falso, se agarra o cae.

15. TEST DE ROMBERG

Instrucciones: el sujeto ha de permanecer de pie, con los pies juntos, los ojos cerrados, los brazos paralelos al suelo y los dedos de las manos, separados. Se ha de mantener así durante un minuto.

Evaluación:

0 = relativamente estable

1 = balanceo marcado

2 = el sujeto da algún paso para mantener el equilibrio o cae

16. DESBORDAMIENTO ADVENTICIO

Instrucciones: las mismas que en el test de Romberg

Evaluación:

0 = ausencia de movimientos de dedos, manos o brazos durante la realización de la prueba anterior.

1 = movimiento oscilante irregular solo en los dedos

2 = las oscilaciones se extienden a manos y/o brazos

17. TEMBLOR

Instrucciones: las mismas que en el test de Romberg

Evaluación:

0 = no se observa temblor

1 = leve temblor fino

2 = intenso temblor fino o grosero

18. TEST DEDO-NARIZ

Instrucciones: se le pide al sujeto que, con los ojos cerrados se toque la punta de la nariz con la punta del dedo índice.

Evaluación:

0 = ningún temblor intencional ni disimetría

1 = ligero temblor intencional o ligera disimetría

2 = intenso temblor intencional o intensa disimetría

19. SINCINESIA

Instrucciones: se le pide al sujeto que siga con los ojos la punta de un lápiz mientras el examinador lo mueve a ambos extremos horizontalmente. Si el sujeto mueve la cabeza, se le pide que la mantenga fija y que siga la punta del lápiz solamente con los ojos.

Evaluación:

0 = ningún movimiento

1 = movimiento de la cabeza al primer intento, pero no cuando se le dice específicamente que la mantenga fija

2 = movimiento de la cabeza incluso cuando se le dice que la mantenga fija

20. CONVERGENCIA

Instrucciones: el sujeto ha de seguir con los ojos la punta del lápiz mientras el examinador se lo aproxima hacia la nariz

Evaluación:

0 = ambos ojos convergen hacia el objeto

1 = uno o ambos ojos no convergen completamente pero sí más de la mitad del recorrido

2 = uno o ambos ojos no convergen más de la mitad del recorrido

21. IMPERSISTENCIA DE LA MIRADA

Instrucciones: se le pide al sujeto que fije la mirada en la punta de una lápiz situado a un ángulo de 45° en el plano horizontal de los campos visuales derecho e izquierdo durante 30 segundos.

Evaluación:

0 = no desvía la mirada

1 = la desvía después de 20 segundos

2 = la desvía antes de 20 segundos

22. ESTEREOGNOSIA

Instrucciones: se le pide al sujeto que, con los ojos cerrados, identifique un objeto colocado en su mano. Se le ordena que lo palpe con una mano y que se tome el tiempo que necesite. Si no puede dar el nombre del objeto, se le pide que describa el fin para el que se usa. Debe comenzar con la mano dominante (según la evaluación previa de la dominancia) o con la mano con la que escribe si es ambidiestro. Se repiten las instrucciones al principio del segundo ejercicio.

Evaluación:

0 = No comete errores

1 = un error

2 = más de un error

Nombre:		Código:		Fecha:		
ITEM	INSTRUCCIÓN			D	I	
5 DOMINANCIA CEREBRAL a. Mano dominante	Representar con qué mano realiza habitualmente cada 1 de las siguientes actividades:	1. escribir	Siempre D	Cualquiera	Siempre I	D A Z
		2. lanzar una pelota	X	X	X	
		3. usar una raqueta de tenis	X	X	X	
b. Pie dominante	Representar con qué pie chuta balón				D I	
c. Ojo dominante	Mirar punto concreto, 2 ojos abiertos, a través del agujero de la cartulina y acercar cartulina a la cara sin dejar de mirar al punto.				D I	
6 INTEGRACIÓN A-V	Emparejar una serie de golpecitos sonoros con uno de tres conjuntos de puntos dibujados en una tarjeta (NUM: 2-3-2) Ojos cerrados durante el golpeo. Ejercicios de práctica para asegurarnos que el sujeto entiende las instrucciones (NUM 1)			0	1	2
8 GRAFESTESIA	Ojos cerrados, identificar número escrito en la yema de su dedo índice. D: 3-9-5 I: 2-8-4. Empezar por mano dominante.			0	0	1 1 2 2
MEMORIA	Nombrar 2 veces las 4 palabras: papel, lápiz, caja y llave. Pedir que las repita y que las recuerde.			-----		
9 PRUEBA PUÑO-ARO	15 veces cada conjunto de cambios de posición de la mano.			0	0	1 1 2 2
10 PUÑO-CANTO-PALMA	15 veces la secuencia de movimientos			0	0	1 1 2 2
11 PRUEBA OZERETSKI	Poner ambas manos sobre la mesa, una con la palma hacia abajo y otra con el puño cerrado. Cambiar la posición de las manos de manera simultánea y alternante siguiendo una secuencia suave y estable del movimiento. 15 veces este movimiento.			0	1	2
12 MEMORIA	5'			0	1	2
13 PRUEBA DE GOLPETEO RÍTMICO	Reproducir exactamente la serie de golpecitos que oye con los ojos cerrados. Puede abrir los ojos mientras reproduce la serie de golpecitos.	PARTE A FF __S __FF __S/FF __SS __FF __SS/SS __FFF __SS		0	1	2
		PARTE B FFF __SSS __FFF/F __SS __F __SS		0	1	2
14 MOVIMIENTOS RÁPIDOS ALTERNAN	Empezar por mano dominante. 20 veces con cada mano.			0	0	1 1 2 2

ITEM	INSTRUCCIÓN	D	I
15 DEDO-PULGAR	Repetir 10 veces.	0 1 2	0 1 2
16 MOVIMIENTO ESPEJO	Se observa la mano con la que no está realizando la prueba de dedo-pulgar por si aparecen movimientos paralelos de los dedos.	0 1 2	0 1 2
17 EXTINCIÓN	1- mejilla derecha-mano derecha 2- mejilla izquierda-mano izquierda 3- mejilla derecha-mano izquierda 4- mejilla izquierda-mano derecha 5- ambas manos 6- ambas mejillas	0 1 2	0 1 2
18 CONFUSIÓN DERCHA-IZQUIERDA	1- se señale el pie derecho 2- se señale la mano izquierda 3- coloque la mano derecha en el hombro izquierdo 4- coloque la mano izquierda en la oreja derecha 5- señale la rodilla izquierda del examinador 6- señale el codo derecho del examinador 7- Con el examinador de brazos cruzados que: señale con su mano derecha la mano izquierda del examinador 8- Con el examinador con los brazos recruzados que: señale con la mano izquierda la mano derecha del examinador	0 1 2	0 1 2
12 MEMORIA	10'	0 1 2	0 1 2
1 MARCHA EN TÁNDEM	12 pasos.	0 1 2	0 1 2
2 TEST DE ROMBERG		0 1 2	0 1 2
3 DESBORDAMIENTO	1 minuto.	0 1 2	0 1 2
4 TEMBLOR		0 1 2	0 1 2
22 TEST DEDO-NARIZ	El sujeto, con los ojos cerrados, se tiene que tocar la punta de la nariz con la punta del dedo índice.	0 1 2	0 1 2
19 SINCINESIA	5 veces cada lado.	0 1 2	0 1 2
20 CONVERGENCIA		0 1 2	0 1 2
21 IMPERSIST MIRADA	Lápiz situado a un ángulo de 45° en el plano horizontal de los campos visuales derecho e izquierdo durante 30 segundos.	0 1 2	0 1 2
7 ESTEREOGNOSIA	D: Sacapuntas, Pila, Botón I: Pinza de la ropa, Llave, Peine	0 1 2	0 1 2
23 REFLEJO GLABELAR	por encima de la frente y fuera del campo visual, y golpear la región glabellar 10 veces con el dedo.	0 1 2	0 1 2
25 REFLEJO PRENSIÓN	golpear la parte interior de la palma de la mano del sujeto, entre el dedo índice y el pulgar. El procedimiento se repite a la vez que se le ordena que enumere al revés los meses del año, empezando por diciembre.	0 1 2	0 1 2

ESCALA DE EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

(Buchanan & Heinrichs, 1988, versión española de M. Gurpegui & L. Pérez Costillas, 1994)

	Derecha	Izquierda
1. Marcha en tándem		0 1 2
2. Test de Romberg		0 1 2
3. Desbordamiento adventicio	0 1 2	0 1 2
4. Temblor	0 1 2	0 1 2
5. Dominancia cerebral		
a. Mano dominante	D	A Z
b. Pie dominante	D	Z
c. Ojo dominante	D	Z
6. Integración audio-visual		0 1 2
7. Estereognosia	0 1 2	0 1 2
8. Grafestesia	0 1 2	0 1 2
9. Prueba puño-aro	0 1 2	0 1 2
10. Prueba puño-canto-palma	0 1 2	0 1 2
11. Prueba de Ozeretski		0 1 2
12. Memoria, 5 minutos		0 1 2
Memoria, 10 minutos		0 1 2
13. Prueba de golpeteo rítmico		
Parte A		0 1 2
Parte B		0 1 2
14. Movimientos rápidos alternantes	0 1 2	0 1 2
15. Oposición dedo-pulgar	0 1 2	0 1 2
16. Movimientos en espejo	0 1 2	0 1 2
17. Extinción (test cara-mano)		0 1 2
18. Confusión izquierda-derecha		0 1 2

ANEXO 2

**Escala para el Síndrome Positivo y Negativo de la Esquizofrenia
(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)**

ALTA

Fecha:

Escala positiva (PANSS-P) Puntuación directa:								
1	Delirios	1	2	3	4	5	6	7
2	Desorganización conceptual	1	2	3	4	5	6	7
3	Alucinaciones	1	2	3	4	5	6	7
4	Excitación	1	2	3	4	5	6	7
5	Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7
6	Susplicacia/perjuicio	1	2	3	4	5	6	7
7	Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7

TOTAL:

Escala negativa (PANSS-N) Puntuación directa:								
1	Embotamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7
2	Retraimiento emocional	1	2	3	4	5	6	7
3	Contacto pobre	1	2	3	4	5	6	7
4	Retraimiento social	1	2	3	4	5	6	7
5	Pensamiento abstracto	1	2	3	4	5	6	7
6	Fluidez de la conversación	1	2	3	4	5	6	7
7	Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7

TOTAL:

Psicopatología general (PANSS-PG) Puntuación directa:								
1	Preocupación somática	1	2	3	4	5	6	7
2	Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7
3	Sentimientos de culpa	1	2	3	4	5	6	7
4	Tensión motora	1	2	3	4	5	6	7
5	Manierismos/posturas	1	2	3	4	5	6	7
6	Depresión	1	2	3	4	5	6	7
7	Enlentecimiento motor	1	2	3	4	5	6	7
8	Falta de colaboración	1	2	3	4	5	6	7
9	Pensamientos inusuales	1	2	3	4	5	6	7
10	Desorientación	1	2	3	4	5	6	7
11	Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7
12	Ausencia de <i>insight</i>	1	2	3	4	5	6	7
13	Trastornos de la volición	1	2	3	4	5	6	7
14	Control deficiente de los impulsos	1	2	3	4	5	6	7
15	Ensimismamiento	1	2	3	4	5	6	7
16	Evitación social activa	1	2	3	4	5	6	7

TOTAL:

ANEXO 3

DATOS SOCIODEMOGRAFICOS ESTUDIO TAP

Apellidos y Nombre:

Sexo:

Edad:

Diagnóstico:

Años de Hospitalización:

Número de ingresos previos:

Dominancia manual: __derecha __izquierda __ambidiestro __desconocido

Nivel Educativo:

- Analfabeto
- Lee y escribe
- Estudios primarios incompletos
- Estudios primarios completos
- Bachillerato elemental o FP I
- Bachillerato superior (COU) o FP II
- Estudios universitarios grado medio
- Estudios universitarios grado superior
- Otros
- Desconocido

Zona de Residencia:

- Urbana (capital de provincia o ciudad + 50.000 habitantes)
- Intermedia (10.000 a 49.999 habitantes)
- Rural (Menos de 10.000 habitantes)

Resultados TAP:

- Forma E: Número de Aciertos: /Número de Errores:
- Forma BA: Número de Aciertos: /Número de Errores:

Fórmula Corrección:

TAPE: Puntuación Directa TAPE

TAPBA: Aciertos TAPE + Palabras (Aciertos en TAPBA nuevas) X (Aciertos de las 8 palabras TAPE que no están en TAPBA)CORRECCIONES TAP-E

Mastín

Acullá

Abogacía

Anómalo

Célibe

Alelí

Rabí

Apátrida

Húsar

Alegoría

Manchú

Diámetro

Moaré

Cóncavo

ámbar

Púgil

Polígamo

Acmé

Sílice

Grisú

Albedrío

Cánon

Pífano

Táctil

Volátil

Descortés

Díscolo

Búlgaro

Baladí

Acólito

Cúpula

CORRECCIONES TAP-BA

Mastín

Cánon

*Parónimo

Volátil

*Isótopo

Acullá

*Helicóide

*Tórrido

Táctil

Cóncavo

Descortés

*Zahorí

Acmé

Alelí

Diámetro

Célibe

*Retruécano

Sílice

*Sándalo

Acólito

*Procónsul

Anómalo

*ínfulas

*Hipérbole

*Supérstite

*Sístole

*Hipérbaton

Apátrida

*Peroné

Baladí

Polígamo

Albedrío

Grisú

*Gélido

*Láudano

*Pécora

*Lóbrego

Alegoría

Díscolo

*Metrópolis

*Inverosímil

*Neófito

ámbar

Búlgaro

ANEXO 4

WAIS-III: Vocabulario

RETORNO

**Con 0 ó 1 elementos
4 ó 5, aplicar
elementos 1 a 3 en
orden descendente
hasta obtener dos
aciertos
consecutivos**

TERMINACIÓN

6 puntuaciones
consecutivas de 0

PUNTUACIÓN

Todos los elementos 0,
1 ó 2

Elemento		Respuesta	Punt.		
1.	Cama		0	1	2
2.	Barco		0	1	2
3.	Desayuno		0	1	2
4.	Invierno		0	1	2
5.	Reunir		0	1	2
6.	Reparar		0	1	2
7.	Ayer		0	1	2
8.	Meditar		0	1	2
9.	Consumir		0	1	2
10.	Santuario		0	1	2
11.	Impedir		0	1	2
12.	Repugnancia		0	1	2
13.	Rechazo		0	1	2



14.	Confiar		0	1	2
15.	Generar		0	1	2
16.	Fortaleza		0	1	2
17.	Evolucionar		0	1	2
18.	Manada		0	1	2
19.	Moroso		0	1	2
20.	Sentencia		0	1	2
21.	Perímetro		0	1	2
22.	Compasión		0	1	2
23.	Remordimiento		0	1	2
24.	Peculiar		0	1	2
25.	Designar		0	1	2
26.	Reacio		0	1	2
27.	Tangible		0	1	2
28.	Plagiar		0	1	2
29.	Distinción		0	1	2
30.	Audaz		0	1	2
31.	Épico		0	1	2
32.	Panegírico		0	1	2
33.	Ominoso		0	1	2
			Puntuación directa		
			(máxima= 66)		

WAIS-III: Semejanzas

RETORNO

Con 0 ó 1 elementos 6 ó 7, aplicar elementos 1 a 5 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos

TERMINACIÓN

4 puntuaciones consecutivas de 0

PUNTUACIÓN

Elementos 1 a 5: 0 ó 1
Elementos 6 a 19: 0, 1 ó 2 puntos

Elemento		Respuesta	Punt.		
1.	Naranja – pera		0	1	
2.	Chaqueta – pantalón		0	1	
3.	Perro – león		0	1	
4.	Calcetines – zapatos		0	1	
5.	Tenedor – cuchara		0	1	
6.	Mesa – silla		0	1	2
7.	Barco – automóvil		0	1	2
8.	Piano – tambor		0	1	2
9.	Ojo – oído		0	1	2
10.	Aire – agua		0	1	2
11.	Ordenador – libro		0	1	2
12.	Poema – estatua		0	1	2
13.	Mosca – árbol		0	1	2
14.	Huevo – semilla		0	1	2
15.	Vapor – niebla		0	1	2
16.	Amigo – enemigo		0	1	2
17.	Hibernación – migración		0	1	2
18.	Premio – castigo		0	1	2
19.	Trabajo – juego		0	1	2
			Puntuación directa		
			(máxima= 33)		

WAIS-III: Matrices

RETORNO


Con 0 en elementos 4 ó 5, aplicar elementos 1 a 3 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos

TERMINACIÓN

4 puntuaciones consecutivas de 0 ó 4 puntuaciones de 0 en 5 elementos consecutivos

PUNTUACIÓN

(Elementos A, B y C no puntúan) Todos los demás elementos: 0 ó 1 punto

<i>Elem.</i>	Respuesta (rodear)						Punt.	
A	1	2	3	4	5	NC		
B	1	2	3	4	5	NC		
C	1	2	3	4	5	NC		
1.	1	2	3	4	5	NC	0	1
2.	1	2	3	4	5	NC	0	1
3.	1	2	3	4	5	NC	0	1
 4.	1	2	3	4	5	NC	0	1
5.	1	2	3	4	5	NC	0	1
6.	1	2	3	4	5	NC	0	1
7.	1	2	3	4	5	NC	0	1
8.	1	2	3	4	5	NC	0	1
9.	1	2	3	4	5	NC	0	1
10.	1	2	3	4	5	NC	0	1
11.	1	2	3	4	5	NC	0	1
12.	1	2	3	4	5	NC	0	1
13.	1	2	3	4	5	NC	0	1
14.	1	2	3	4	5	NC	0	1

15.	1	2	3	4	5	NC	0	1
16.	1	2	3	4	5	NC	0	1
17.	1	2	3	4	5	NC	0	1
18.	1	2	3	4	5	NC	0	1
19.	1	2	3	4	5	NC	0	1
20.	1	2	3	4	5	NC	0	1
21.	1	2	3	4	5	NC	0	1
22.	1	2	3	4	5	NC	0	1
23.	1	2	3	4	5	NC	0	1
24.	1	2	3	4	5	NC	0	1
25.	1	2	3	4	5	NC	0	1
26.	1	2	3	4	5	NC	0	1

Puntuación
directa
(máxima= 26)

--

WAIS-III: Cubos

RETORNO: con 0 ó 1 punto en los elementos 5 ó 6, aplicar elementos 1 a 4 en orden descendente hasta obtener dos aciertos consecutivos

TERMINACIÓN: 3 puntuaciones consecutivas de 0

Dibujo	Tiempo límite	Dibujo incorrecto		Tiempo empleado	Dibujo correcto		Puntuación (rodear)								
		Intento 1	Intento 2		SI	NO	0	Intento 2 1	Intento 1 2						
1	30"	Intento 1	Intento 2		SI	NO	0	Intento 2 1	Intento 1 2						
2	30"	Intento 1	Intento 2		SI	NO	0	Intento 2 1	Intento 1 2						
3	30"	Intento 1	Intento 2		SI	NO	0	Intento 2 1	Intento 1 2						
4	30"	Intento 1	Intento 2		SI	NO	0	Intento 2 1	Intento 1 2						
5	60"	Intento 1	Intento 2		SI	NO	0	Intento 2 1	Intento 1 2						
6	60"	Intento 1	Intento 2		SI	NO	0	Intento 2 1	Intento 1 2						
7	60"				SI	NO	0			16"-60" 4	11"-15" 5	6"-10" 6	1"-5" 7		
8	60"				SI	NO	0			16"-60" 4	11"-15" 5	6"-10" 6	1"-5" 7		
9	60"				SI	NO	0			21"-60" 4	16"-20" 5	11"-15" 6	1"-10" 7		
10	120"				SI	NO	0			36"-120" 4	26"-35" 5	21"-25" 6	1"-20" 7		
11	120"				SI	NO	0			66"-120" 4	46"-65" 5	31"-45" 6	1"-30" 7		
12	120"				SI	NO	0			76"-120" 4	56"-75" 5	41"-55" 6	1"-40" 7		
13	120"				SI	NO	0			76"-120" 4	56"-75" 5	41"-55" 6	1"-40" 7		
14	120"				SI	NO	0			66"-120" 4	46"-65" 5	36"-45" 6	1"-35" 7		

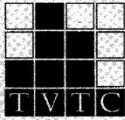
EXAMINADOR

Puntuación directa
(máxima=68)

PUNTUACIÓN: **Puntuación entre 7-14:** Rodear la puntuación adecuada (máximo 7 pts.)

Dibujo correcto 1er intento = 2 ; Dibujo correcto 2º intento = 1; Dibujo incorrecto 1 y 2 intento = 0

ANEXO 5



Thames Valley
Test Company

B A D S

Scoring sheet

Subject and test details

Name

Age

Date of test

Before you start the test battery

- Ensure that you have all the test materials, a stopwatch, a tape recorder, set of coloured pens, a pencil, eraser, spare paper, and water for the action program.

Profile score summary

Test 1: Rule shift cards	<input type="text"/>
Test 2: Action program	<input type="text"/>
Test 3: Key search	<input type="text"/>
Test 4: Temporal judgement	<input type="text"/>
Test 5: Zoo map	<input type="text"/>
Test 6: Modified six elements	<input type="text"/>
Total profile score (max = 24)	<input type="text"/>
Standardised score (Manual Table 5, p.16)	<input type="text"/>
Age corrected standardised score (Manual Table 5, p.16)	<input type="text"/>

Overall classification

- Impaired
- Borderline
- Low average
- Average
- High Average
- Superior
- Very superior

Test 1: Rule shift cards

For full text and procedure see Manual p. 8

Trial 1

- Put the playing card booklet, unopened, between you and the subject and have the rule sheet ready.
- *'This is a booklet of playing cards. I am going to turn over...'*
- Place Rule 1 in front of the subject ('Say 'yes' to red, 'no' to black').
- Remember to omit page 0 for this trial – start with the 2 of ♦.
- Time the trial.

	Correct response	Subject's response	Total errors
1	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>
7	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>
8	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>
9	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>
10	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>
11	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>
12	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>
13	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>
14	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>
15	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>
16	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>
17	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>
18	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>
19	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>
20	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Time taken

Note that Trial 1 is not used to calculate the profile score

Trial 2

- *'I am going to turn over the set of cards again now...'*
- Place Rule 2 in front of the subject ('Say 'yes' if the card is the same colour as the last one, otherwise say 'no'').
- Remember to start on page 0 – the 4 of ♥.
- Time the trial.

	Correct response	Subject's response	Total errors	Profile score
1	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
7	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
8	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
9	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
10	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
11	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
12	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
13	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
14	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
15	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
16	Y	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
17	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
18	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
19	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
20	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

Total errors	Profile score
0	4
1-3	3
4-6	2
7-9	1
≥10	0

Time taken

If time taken is greater than 67 seconds subtract 1 from profile score

Total profile score

Test 2: Action program

For full text and procedure see Manual p. 8

- Fill the beaker to two-thirds full of water (out of sight of the subject) and place the equipment in front of the subject.
- *'If you look at the bottom of this tube you will see a small cork...'*
- Start stopwatch
- If necessary, prompt after 2 minutes *'I'll give you some help'*, and remove the lid with the wire hook. *'Try to complete the task now.'*
- If necessary, prompt after a further 2 minutes by attaching the screw top to the container.

Tick each stage completed independently

- Removes lid from beaker using wire hook
- Attaches screw top to container
- Fills container with water
- Pours one containerful of water into tube containing cork
- Pours second containerful of water into tube containing cork

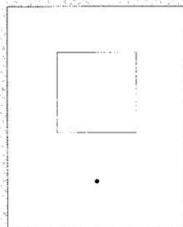
Raw score	Profile score
5	4
4	3
3	2
2	1
≤1	0

Total profile score

Test 3: Key search

For full text and procedure see Manual p. 9

- Place a photocopy of the response sheet in front of the subject.
- *'I want you to imagine that this square is a large field...'*
- *'Starting from this dot I want you to draw a line with the pen to show me where you would walk to search the field...'*
- If the subject does not grasp the idea, demonstrate on another piece of paper.
- *'Although I will be timing you there is no time limit...'*
- Start the stopwatch.
- Make notes here. These could indicate, for example, the order in which the subject makes marks. This will help you to calculate the score later.
- For scoring criteria see Appendices 9.1 and 9.2 in Manual pp. 20–22.



Entering the field

- within 10mm of a corner (base of square) = 3
- base of square (other than within 10mm of corners) = 2
- somewhere else = 1

Finishing the search

- within 10mm of any corner = 3
- base of square (other than within 10mm of corners) = 2
- somewhere else = 1

Making a continuous line = 1

Making all parallel lines = 1

Making all vertical/horizontal lines = 1

Search patterns

- followed one of our pre-defined search patterns (see Appendix 9.1, Manual pp. 20–21) or super-imposed one pre-determined pattern over another = 5 or 3
- duplicated or combined one or more of our pre-defined search patterns = 2
- followed some other obviously systematic, but inefficient and/or unsuccessful search pattern = 1
- ad hoc – not systematic or pre-planned = 0

Has made an obvious effort to cover all the ground = 1

Using their chosen pattern, they would find the keys (95% certainty) = 1

Time taken

Total raw score Profile score

Raw score	Profile score
14–16	4
11–13	3
8–10	2
5–7	1
≤4	0

If time taken is greater than 95 seconds subtract 1 from profile score

Total profile score

Test 4: Temporal judgement

For full text and procedure see Manual p. 9

- *'I'm going to ask you to estimate how long it takes to do four things...'*

Question 1

How long does it take to do a routine dental check up?

Raw score

If between 5 & 15 mins score 1, otherwise 0

Question 2

How long does it take a window cleaner to clean the windows of an average size house?

If between 15 & 25 mins score 1, otherwise 0

Question 3

How long do most dogs live for?

If between 9 & 15 years score 1, otherwise 0

Question 4

How long does it take to blow up a party balloon?

If between 50 & 70 secs score 1, otherwise 0

Total raw score

= total profile score

Test 5: Zoo map

For full text and procedure see Manual p. 9

Version 1

- Place a photocopy of Zoo map version 1 in front of the subject.
- 'Here is a map of a zoo. Your task is to plan a route around the zoo to visit all the places indicated in the instructions...'
- Allow the subject to read the instructions (aloud).
- Clarify the rules by reading them again.
- 'While I will use this stopwatch to see how long it takes you to do the task, the time really is not important...'
- Start the stopwatch.
- For scoring criteria see Appendix 9.3 in Manual p. 23.

Note subject's sequence	Each correct scores 1	Correct responses	Occasions each path used more than once
_____	_____	Entrance	A _____
_____	_____	Llamas/Cafe/Elephants	B _____
_____	_____	Elephants/Cafe	C _____
_____	_____	Cafe/Elephants/Llamas	D _____
_____	_____	Bears	E _____
_____	_____	Lions	F _____
_____	_____	Bird sanctuary	G _____
_____	_____	Picnic area	H _____
_____	_____		I _____
_____	_____		J _____
_____	_____		K _____
_____	_____		L _____
_____	_____		M _____
Sequence score			Total
	Planning time		Total time

Errors

- Total number of occasions paths used more than once (from above)
- Number of deviations from the path (i.e. cutting across the grass)
- Number of failures to make a continuous line
- Number of inappropriate places visited

Total errors

Version 1 raw score = sequence score minus total errors

Version 2

- Place a photocopy of Zoo map version 2 in front of the subject.
- 'The next day you go back to the zoo for another visit...'
- Clarify the rules and record timings as in version 1.

Note subject's sequence	Each correct scores 1	Correct response	Occasions each path used more than once
_____	_____	Entrance	A _____
_____	_____	Llamas	B _____
_____	_____	Elephants	C _____
_____	_____	Cafe	D _____
_____	_____	Bears	E _____
_____	_____	Lions	F _____
_____	_____	Bird sanctuary	G _____
_____	_____	Picnic area	H _____
_____	_____		I _____
_____	_____		J _____
_____	_____		K _____
_____	_____		L _____
_____	_____		M _____
Sequence score			Total
	Planning time		Total time

Errors

- Total number of occasions paths used more than once (from above)
- Number of deviations from the path (i.e. cutting across the grass)
- Number of failures to make a continuous line
- Number of inappropriate places visited

Total errors

Version 2 raw score = sequence score minus total errors

Add version 1 and version 2 raw scores

Raw score	Profile score
16	4
11-15	3
6-10	2
1-5	1
≤0	0

Profile score

If planning time on version 2 is greater than 15 seconds subtract 1 from profile score _____

If total time on version 2 is greater than 123 seconds subtract 1 from profile score _____

Total profile score

ANEXO 6

RIVERMEAD BEHAVIOURAL MEMORY TEST (A)

01.- y 02.- Enseñar foto para aprender nombre y apellidos

Trate de recordar el nombre de esta persona (mostrar foto). Su nombre es Carmen López. ¿Puede repetir el nombre?... Más adelante le preguntaré de nuevo su nombre.

Colocar la foto boca abajo encima de la mesa.

03.- Esconder objeto personal

Voy a dejar algún objeto personal suyo aquí (en el escritorio). Al final de la sesión, Ud. deberá pedírmelo tratando de recordar dónde lo he dejado. ¿Puede prestarme alguna de sus cosas, como un peine, un lápiz o un pañuelo? Cuando yo le diga 'hemos acabado la prueba', Ud. deberá acordarse de pedírmelo y decirme dónde lo he dejado.

Asegurarse que el sujeto observa dónde se esconde el objeto.

04.- Preparar avisador para recordar cita

Se prepara el cronómetro para que suene 20' más tarde.

Voy a preparar este avisador para que suene dentro de 20' (mostrar el avisador y ponerlo en marcha). Cuando suene, tiene que preguntarme por nuestra próxima cita. Debe decirme algo como por ejemplo '¿Puede decirme cuándo debo volver a verte?' o algo similar.

05.- Presentar dibujos para reconocimiento

Voy a mostrarle algunos dibujos, de uno en uno; Ud. tiene que intentar recordarlos. Mire cada uno de los dibujos detenidamente y dígame qué objeto representan. Yo le mostraré cada uno de los dibujos durante 5" para darle la oportunidad de retenerlos en la memoria. Más adelante, le mostraré algunos dibujos y Ud. deberá reconocer los que le voy a mostrar ahora.

Enseñar dibujos 1-10 uno por uno durante 5". Si le cuesta denominar algún dibujo, meterle prisa.

06a.- Recuerdo inmediato de historia

Voy a leerle una historia de 5 ó 6 líneas. Escuche atentamente y, cuando yo haya acabado, tiene que decirme todo lo que Ud. pueda recordar. ¿Preparado? (Leer historia). Ahora dígame todo lo que pueda recordar.

05.- Reconocimiento de dibujos

Ahora le voy a mostrar de nuevo unos dibujos, de uno en uno. Cuando yo le enseñe cada uno de los dibujos, Ud. tiene que decirme SÍ, si es uno de los dibujos que le enseñé antes, o NO, si no lo vio previamente.

Enseñar dibujos 11-30.

Puntuación total para perfil de puntuación: aciertos – falsos positivos.

07.- Presentar caras para reconocimiento

Ahora le voy a mostrar algunas caras, de una en una. Ud. tiene que mirar detenidamente cada una de ellas y decirme si la persona es un hombre o una mujer. También tiene que decirme si la persona tiene más de 40 años o menos. Esto es para ayudarlo a concentrarse porque luego tendrá que recordarlas.

Enseñar caras 1-5 una por una durante 5". Si le cuesta describir alguna cara, meterle prisa.

08a.- y 09a.- Recorrido y mensaje para recuerdo inmediato

Dejar mensaje en la mesa de evaluación en lugar visible pero no enfrente suyo, dejando palabra mensaje de cara al sujeto.

Voy a hacer un pequeño recorrido por esta habitación. Tiene que prestar atención a lo que hago y, cuando yo haya terminado, Ud. tiene que hacer lo mismo. Hago recorrido mientras lo digo; me pongo claramente en lugar de inicio antes de comenzar a decir recorrido. Cojo este sobre, que es como un mensaje que hay que enviar. Empiezo yendo a la puerta, de la puerta voy a la ventana. Desde la ventana voy a la mesa (ir a la otra mesa de la habitación, la que no es del evaluador). Dejo el sobre encima de la mesa y, desde la mesa, vuelvo a la puerta y acabo el recorrido.

Cojo el mensaje y, sin decir nada, lo vuelvo a colocar en el mismo sitio que al principio en mesa de evaluación.

Ahora Ud. tiene que empezar el recorrido donde yo lo inicié y seguir todos los pasos en el mismo orden.

Contar el número de pasos que el sujeto sigue correctamente. Se concede un punto por cada tramo recorrido en el orden correcto. Por ejemplo, el sujeto va al tercer lugar después de ir al primero (0 puntos); después va al 4º lugar en el orden correcto (1 punto). Se le quita un punto por cada lugar de más que añada al final.

Anotar si el sujeto coge o no el mensaje y lo deja en el lugar correcto. Si el sujeto no coge espontáneamente el mensaje: *Yo cogí alguna cosa. ¿Puede recordar lo que era?* Si el sujeto no lo recuerda, añadir: *Era este sobre. Haga lo que hice con él.*

07.- Reconocimiento de caras

Ahora le voy a mostrar unas caras, de una en una. Cuando yo le enseñe cada una de las caras, Ud. tiene que decirme Sí, si es una de las caras que le enseñé antes, o NO, si no se la he mostrado previamente.

Enseñar caras 6-15.

Puntuación total para perfil de puntuación: aciertos – falsos positivos.

10.- y 11.- Orientación y fecha

preguntar:

1. *¿En qué año estamos?*
2. *¿En qué mes?*
3. *¿Qué día de la semana es hoy?*
4. *¿Qué fecha es hoy?*
5. *¿Dónde estamos ahora?*
6. *¿En qué ciudad nos encontramos?*
7. *¿Cuántos años tiene Ud.?*
8. *¿En qué año nació?*
9. *¿Cómo se llama el presidente del gobierno?*
10. *¿Cómo se llama el presidente de los EE.UU. de América?*

Se concede 1 punto por respuesta correcta hasta un máximo de 9.

La respuesta 4 se puntúa independientemente.

Valorar cuánto tiempo queda; si queda suficiente, seguir con el resto de pruebas hasta que suene avisador sin llegar a *Recordar nombre y apellidos*; si no, mantener conversación con el sujeto hasta que suene el avisador.

04.- Recordar cita

El sujeto espontáneamente recuerda lo que debía decir (2 puntos).
Recuerda que debía decir algo pero no recuerda qué (1 punto).

Si no: *¿Qué tenía que hacer al sonar el avisador?* Contesta bien (1 punto); no contesta (0 puntos).

06b.- Recuerdo diferido de historia

¿Recuerda la historia que le lei antes? Vamos a ver qué es lo que recuerda. Dígame todo lo que pueda sobre ella.

Si el sujeto no recuerda nada: *Empieza así: El señor Pedro Gómez, guardia de seguridad...*

Si necesita ayuda, quitarle 1 punto (sobre 21) y seguir mismo sistema de puntuación que para recuerdo inmediato.

08b.- y 09b.- Recuerdo diferido de recorrido y mensaje

¿Recuerda el recorrido que hice antes aquí en la habitación? Me gustaría ver si puede recordarlo. ¿Puede empezar donde yo empecé y hacer el mismo recorrido?

Si sujeto no coge espontáneamente el sobre: *Yo cogí alguna cosa, ¿Recuerda lo que era?* Si el sujeto no lo recuerda, añadir: *Era este sobre, haga lo mismo que hice con él.*

01.- y 02.- Recordar nombre y apellidos

Mostrar la fotografía original: *¿Recuerda su nombre?* Si no recuerda, añadir: *Su nombre empezaba por C.*

Si dice apellido diferente que empieza por la misma letra: *No, no es ése pero sí que empieza por L.*

Si no recuerda apellido, decir: *Su nombre empezaba por L.*

Puntuación: 2 puntos si dice espontáneamente nombre (1 si con ayuda);
2 puntos si dice espontáneamente apellido (1 si con ayuda).

Si dice Mari Carmen, 0 puntos.

03.- Recordar objeto personal

Hemos acabado la prueba.

Esperar 5 segundos y, si no dice nada: *Ud. tenía que recordarme que le devolviera alguna cosa suya. ¿Recuerda qué era?*

Si sujeto después no informa espontáneamente de dónde estaba: *¿Recuerda dónde lo puse?*

Corrección historia

En **puntuación global**, si tiene 5,5 puntos en recuerdo inmediato o 3,5 puntos para recuerdo demorado y el sumatorio de ambas puntuaciones ≥ 10 , entonces también se le da un punto.

Puntuación (máx. 21):

- 1 punto por cada idea recordada con palabras exactas o sinónimos muy similares; si la idea queda clara. Ejemplos: *enmascarados* en vez de *iban enmascarados*; *Pedro* en vez de *El Sr. Pedro*.
- ½ punto si recuerda la idea parcialmente o utiliza sinónimos aproximados; si la idea queda confusa. Ejemplos: *a los atracadores* en vez de *al atracador armado*; *la policía nacional* en vez de *un portavoz de la policía dijo*.
- 0 puntos no recuerda la idea bien. Ejemplo: *El Sr. Carlos* en vez de *El Sr. Pedro*.

Puntuaciones

Prueba		2 puntos	1 punto	0 puntos
Nombre y apellido (01 y 02)		4	3	0-2
Objeto personal y lugar (03)		4	3	0-2
Cita (04)		2	1	0
Dibujos		10	9	0-8
Historia	Recuerdo inmediato (06.a)	6-21	4-5,5	0-3,5
	Recuerdo diferido (06.b)	4-21	2-3,5	0-1,5
Caras (07)		5	4	0-3
Recorrido	Inmediato (08.a)	5	4	0-3
	Diferido (08.b)	5	4	0-3
Mensaje (09)		6	5	0-4
Orientación (10)		9	8	0-7
Fecha (11)		1	1 día de error	2 ó + días de error

Mensaje	3	Si coge y deja espontáneamente
	2	Si coge espontáneamente, pero no deja Si hay que recordar que coja mensaje y lo deja espontáneamente
	1	Si hay que recordarle que coja mensaje y no recuerda dónde dejarlo
	0	Ni coge ni deja el sobre

Si la prueba se queda a mitad, se descarta al sujeto.