



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
PROGRAMA UNICO EN ESPECIALIDADES MEDICAS**

**“RELACIÓN DE SIGNOS NEUROLÓGICOS BLANDOS Y DETERIORO  
COGNITIVO EVALUADO CON EL TEST MOCA EN PACIENTES CON  
ESQUIZOFRENIA VS CONTROLES”**

GRADUACION ORDINARIA  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA (PSIQUIATRIA)

PRESENTA:  
DR. JOSE ANGEL RAMIREZ GUTIERREZ

TUTORES PRINCIPALES:  
**DR. FELIX ARMANDO AMBROSIO GALLARDO**  
**DR. FERNANDO CORONA HERNANDEZ**  
MEDICOS ADSCRITOS DEL HOSPITAL PSIQUIATRICO “FRAY BERNARDINO ALVAREZ”

MEXICO D. F., ABRIL 2014.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi familia, sostén fundamental .

A mis amigos, fuente de motivación constante

A mis maestros, que son una guía

A Lizeth Carmona por haber hecho esto posible

# INDICE

Índice.....	i
Lista de tablas gráficas y abreviaturas.....	ii
RESUMEN.....	iii
INTRODUCCION.....	1
MARCO TEORICO.....	4
NSS y estudios de imagen .....	8
NSS y EOP.....	12
Deterioro cognitivo.....	14
METODOLOGIA	
Justificación.....	19
Planteamiento del problema .....	21
Objetivos general y específicos .....	21
Hipótesis .....	22
Variables .....	22
Muestra.....	23
Sujetos.....	23
Criterios de selección: inclusión y exclusión .....	23
Tipo de estudio.....	24
Instrumentos.....	24
Procedimientos.....	26
Consideraciones éticas.....	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSION.....	29
CONCLUSIONES.....	31
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	32
ANEXOS.....	35
Carta de consentimiento informado .....	35
Escala de Evaluación Neurológica .....	37
Evaluación Cognitiva de Montreal .....	44

## LISTA DE TABLAS GRAFICAS Y ABREVIATURAS

Cuadro1:VariablesDemográficas.....	27
Cuadro2: Años y escolaridad.....	27
Cuadro 3: Medias y Desviaciones Estándar porGrupo.....	29

### ABREVIATURAS

EAN.- Examen de Anormalidades Neurológicas

NES.- Escala de Evaluación neurológica

MoCA.- Evaluación Cognitiva de Montreal

NSS.- Signos neurológicos blandos

GABA.- Acido gama-amino butírico

F20.- Esquizofrenia

IQ.- Coeficiente intelectual

DSM IV TR.- Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales en su 4º versión revisada

IRM.- Imagen por Resonancia Magnética

EOP.- psicosis de inicio temprano

PANSS.- Escala de Síndrome Positivo y Negativo

MMSE.- Mini-mental de Folstein

HPFBA .- Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez

## RESUMEN

La esquizofrenia como trastorno psiquiátrico sumamente incapacitante y catastrófico para el sujeto que la padece. Se carece de un método clínico (de exploración física) que lo diagnostique. El deterioro cognitivo que presentan puede ser medible desde los inicios de la enfermedad. Se proponen 2 escalas (MoCA y NES) para la evaluación rutinaria de los pacientes con este padecimiento. **Método:** Realizar la evaluación con MoCA y NES a 15 pacientes con esquizofrenia y la aplicación de dichas escalas a controles. **Resultados:** En la escala MoCA en el grupo control se encuentra una media de 28 y el grupo muestra de 20.80 ( $P < 0.001$ ). Puntuación total de la NES en el grupo control se observó media de 1.2 el grupo caso 1.8, ( $P < 0.001$ ). **Conclusiones:** Fueron significativos los hallazgos entre pacientes con esquizofrenia y controles, las puntuaciones de ambas escalas. Por lo anterior se sugiere que a partir de este estudio se puede realizar de rutina la aplicación de estas escalas debido a la brevedad de su aplicación. Sin embargo es necesaria más evidencia para sustentar con mayor número de muestra los hallazgos de este estudio.

**PALABRAS CLAVE:** Esquizofrenia, deterioro cognitivo, signos neurológico blandos

## INTRODUCCION

El examen neurológico es una evaluación sistemática y ordenada de la integridad de la funcionalidad del sistema nervioso. Se debe realizar en todos los pacientes con signos y síntomas que pueden ser ocasionados por una alteración en el sistema nervioso. También en definitiva pretende conocer la localización de la lesión. La localización corresponde a un área o región anatómica del sistema nervioso. Cada una de estas lesiones desarrolla o interviene en unas funciones determinadas. Por lo tanto cuando existe una alteración en un área concreta, se ven afectadas el conjunto de funciones específicas de esa localización. Estas funciones se alteran en mayor o menor grado según el tipo de problema, la velocidad de aparición, y su extensión dentro del sistema nervioso. El examen neurológico comprende a un conjunto de pruebas que valoran las diferentes funciones del sistema nervioso.<sup>1</sup>

El examen neurológico tiene 2 funciones en psiquiatría. La primera hace un cribado para detectar enfermedades neurológicas mayores, se realiza con el cumplimiento en el énfasis de aquellos llamados signos “duros” o “mayores” como reflejos, asimetría motora y el reflejo de Babinski. El resultado de cada componente del examen se puede describir dicotómicamente como anormal o normal. Estos resultados reflejan la presencia o ausencia de neuropatología, particularmente aquellos en los que es focal o adquirido tardíamente en el desarrollo. La segunda función es evaluar el decremento en el rendimiento del paciente psiquiátrico sin un padecimiento neurológico identificable. Esta evaluación puede ser realizada con un examen extendido, que incluya los signos “blandos” como la “inexacta” secuencia motora y la disgrafestesia bilateral. Dichas evaluaciones pueden ser descritas en términos de grado de decremento de la ejecución, más que a la presencia o ausencia de

anormalidad. Estas evaluaciones son frecuentemente realizadas por médicos pero también están representadas en algunas baterías neuropsicológicas. Aunque estas 2 funciones (cribado y evaluación) son conceptualmente distinguibles, los exámenes que se utilizan con estos objetivos se superponen substancialmente y los hallazgos en este contexto son conocidos como Examen de Anormalidades Neurológicas (EAN). Las descripciones clásicas de los trastornos psiquiátricos frecuentemente incluían los hallazgos del examen neurológico. A mediados del siglo pasado la literatura de la psiquiatría americana mencionaba raramente los hallazgos neurológicos. La investigación en EAN en niños con padecimientos psiquiátricos se extendieron conceptos como “signos neurológicos blandos” y “disfunción cerebral mínima” y se volvieron populares en 1960s. Esta tendencia permitió realizar estudios grandes en poblaciones pediátricas y hubo con esto muchas aclaraciones conceptuales y metodológicas. Estudios de EAN en adolescentes y adultos fueron los que continuaron. Por lo que estudios de EAN en pacientes adultos psiquiátricos se han incrementado en calidad y cantidad en años recientes, por lo que algunos textos actuales contienen nuevamente descripciones de exploración neurológica en psicopatología.

Desde el uso por Bender en 1947 del termino de signos blandos para describirlos como hallazgos que sugerían una posible enfermedad neurológica, han tenido también otras connotaciones, incluyendo la falta de especificidad diagnóstica o anatómica, con falta de confiabilidad y evanescencia. No sorprende que algunos puntos de vista se hayan hecho en tono de burla mencionando: “el uso del termino “signos blandos” y “daño cerebral mínimo” es diagnóstico de “pensamiento blando”. Sin embargo en pocas palabras, las herramientas de evaluación deben ser simples, no invasivas, y de bajo costo. Primero, aunque la especificidad anatómica es únicamente tomada en cuenta en neurología , esta no es tan importante en psiquiatría , ya que la localización no es central en el diagnóstico. Segundo, aunque los términos “duro” y “blando” implican que los primeros son reproducibles y los

últimos no, hay información que contradice esta postura. Sería deseable añadirse el potencial del examen neurológico al diagnóstico, pronóstico, y selección del tratamiento.<sup>2</sup>

A partir de 1989 un grupo de investigadores realizaron la 1ª escala para la evaluación de signos blandos para su aplicación en la esquizofrenia<sup>3</sup>, desde entonces se han publicado otras 3 escalas que evalúan estos signos neurológicos. Debido a que el costo y la accesibilidad a la realización de esta prueba es muy viable en instituciones publicas de nuestro país, por lo que se decidió la aplicación de esta prueba en la población de este estudio.

La esquizofrenia impacta a los sistemas de neurotransmisores (dopamina, glutamato, GABA, etc.) por medio de cambios sutiles en la microestructura, fisiología y conectividad cerebral. Y de estas diferencias neurofisiológicas, surge una variedad de síntomas afectivos cognitivos y psicóticos. Funcionalmente la esquizofrenia esta asociada a una incapacidad generalizada, por lo que lo sujetos que padecen esta enfermedad experimentan bajas tasas de empleo y matrimonio, decremento en la salud y la calidad de vida, bajos niveles de logros académicos y un marcado decremento en la esperanza de vida. El efecto que ejerce la esquizofrenia sobre la cognición puede ser descrito justificadamente como global. Se encuentra evidencia en cientos de estudios y miles de individuos, que la esquizofrenia esta asociada a deterioro en un amplio rango de realización de dominios cognitivos de alta jerarquía. Aunque algunas revisiones subrayan particularmente los déficits cognitivos en los dominios de la memoria verbal episódica, la función ejecutiva y la velocidad de procesamiento.<sup>4</sup>

## MARCO TEORICO: ANTECEDENTES Y MARCO CONCEPTUAL

La esquizofrenia es un padecimiento de etiología desconocida caracterizado por alteraciones en el contenido del pensamiento, estado de ánimo y comportamiento. En cuanto a su epidemiología los datos arrojan que en masculinos suele iniciar antes de la edad de 25 años. La edad máxima de comienzo es de 15 a 35 años. La causa principal de muerte en estos pacientes es el suicidio (10%), mas del 40% abusa del alcohol y drogas. Existe una alta prevalencia en inmigrantes recientes. La interacción compleja entre los diferentes sistemas de neurotransmisores incluidos, la serotonina y la dopamina, además de los efectos de los aminoácidos neurotransmisores sobre las monoaminas hacen que las teorías basadas en un solo neurotransmisor, parezcan simplistas e incompletas. Con respecto a la hipótesis de la serotonina se ha subrayado que el antagonismo de los receptores 5HT2 es fundamental para reducir los síntomas psicóticos y para que aparezcan los trastornos motores relacionados con el antagonismo de los receptores D2. Además de haber diversas hipótesis con respecto al glutamato, al GABA y a la Norepinefrina por mencionar las mas desarrolladas.

Los tipos de esquizofrenia que describía el DSM IV TR eran y se mencionaran someramente en qué consiste cada uno de los subtipos. Paranoide: fundamentalmente con delirios de persecución, y no se encuentran ninguno de los siguientes: incoherencia, asociaciones laxas, afecto aplanado o totalmente inadecuado, comportamiento catatónico o muy desorganizado. La inteligencia parece intacta. La edad de comienzo es mas tardía que la de tipo catatónico o desorganizada y cuanto mas se demora el inicio, resulta mejor el pronóstico.

EL subtipo desorganizado se caracteriza por una regresión notable de un comportamiento primitivo, desinhibido y caótico, de inicio temprano, antes de los 25 años.

El subtipo catatónico se caracteriza por la presencia de síntomas catatónicos, como flexibilidad cérea, mutismo, entre otros síntomas que no son exclusivos de este padecimiento

ya que también se encuentran en otros padecimientos como en los del afecto y en algunas enfermedades médicas. En el tipo indiferenciado se observan delirios llamativos, alucinaciones, incoherencias o alteraciones graves del comportamiento. No cumple criterios para los 3 anteriores. Y en el tipo residual ausencia de delirios llamativos, alucinaciones, incoherencias o alteraciones graves del comportamiento. Signos continuos de alteración de 2 o mas síntomas residuales:

En los estudios de imagen como la Tomografía Axial Computada (TAC) se reporta: atrofia cortical del 10 al 35%; dilatación de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo del 10 al 50% de los pacientes lo cual resulta ser muy inespecífico. En la Tomografía de emisión de positrones (TEP): disminuye el metabolismo en los lóbulos cerebrales especialmente en los lóbulos frontal y parietal, y aumenta de forma relativa el metabolismo posterior y se observa una lateralidad anómala.

Con respecto a la evolución, los síntomas prodrómicos de ansiedad perplejidad, terror o depresión suelen preceder al comienzo de la esquizofrenia, que puede resultar aguda e insidiosa. En la fase residual pueden aparecer episodios depresivos post-psicóticos. Las tasas de recaída se aproximan al 40% a los 2 años con el tratamiento farmacológico y al 80% a los 2 años sin medicación. La mitad de los pacientes intenta suicidarse; el 10% lo consigue. La agresión supone un riesgo, sobre todo si no recibe tratamiento.

El tratamiento de elección en esta población son los antagonistas de dopamina o antipsicóticos de 1a generación, en los que se incluyen el haloperidol, la perfenazina, trifluoperazina, sulpiride entre otros. Y desde los años 90 ingresaron al mercado los antipsicóticos de 2a generación en los que se incluyen olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprazidona entre otros.<sup>5</sup>

El estudio de los signos neurológicos blandos (NSS) se han incrementando y adicionado una importante perspectiva de la enfermedad. Los signos neurológicos blandos (NSS) son alteraciones sutiles pero observables en las funciones motoras, sensoriales que no están localizadas en un área específica del cerebro y no es característica de ninguna condición neurológica. Típicamente se clasifican en signos relacionados a: coordinación motora, secuencia de tareas motoras complejas, integración sensitivo-motora, y desinhibición. Los NSS, son conocidos por correlacionar con una rango de anormalidades cognitivas y anatómicas, y han sido propuestas para representar un defecto subyacente en la integración neural.

El primer artículo de validación para evaluar una escala de NSS<sup>3</sup>, menciona “Hay un largo historial en esquizofrenia de reportes anecdóticos de descripciones y anormalidades, en el exploración clínica neurológica. En los últimos 25 años, un numero de encuestas y estudios controlados de anormalidades neurológicas han aparecido en la literatura. Una revisión de los autores encontraron 19 estudios que permitieron comparar entre pacientes con esquizofrenia y controles, sin excepción, la prevalencia incrementada de signos neurológicos en pacientes con esquizofrenia versus controles y en la mayoría de los estudios mas anormalidades estaban presentes que en los diagnósticos mixtos y en los trastornos afectivos. Por lo anterior se hará una breve reseña de la esquizofrenia y algunos datos de interés para este estudio para continuar con la descripción de los signos neurológicos blandos”.

Una revisión realizada por Chan y Gottesman en el 2008 <sup>6</sup> en donde abordan el tema de los NSS como candidatos para endofenotipos de esquizofrenia. Tiene como introducción, la incontrovertible evidencia de la genética epidemiológica realizada en los años 1960 hasta la fecha, sin embargo esto no ha sido de utilidad para utilizar las evaluaciones de genética

molecular convencionales. Y dado que a pesar de que el Proyecto Genoma Humano terminó y se han desarrollado bases de datos de información genética con respecto a la esquizofrenia, no ha sido posible determinar el fenotipo de este padecimiento. Por lo que los investigadores habían desarrollado una nueva dirección que identificara las características neurobiológicas y neuroconductuales asociadas con la esquizofrenia que llamaron endofenotipos (Gottesman y Gould 2003) que pudiera conectar mas estrechamente las expresiones de genes no-nombrados.

Una cantidad sustancial de estudios, especialmente de descendientes en riesgo (at-risk offspring) han sugerido que las disfunciones neurocognitivas están entre los candidatos de endofenotipo más prometedores. Y esto se entiende mejor si se observa dentro del marco del neurodesarrollo. También se han propuesto como marcadores de endofenotipos: la atención sostenida, la memoria de trabajo visual, la memoria verbal, y el control inhibitorio. Sin embargo lo que se propone con esta revisión es proponer a los SNB como candidatos para endofenotipos. Lo anterior se expondrá mas ampliamente para su entendimiento.

El término endofenotipo (Gottesman y Gould, 2003; Gottesman y Shields 1972) fue propuesto inicialmente por la psicopatología como un fenotipo interno. El endofenotipo puede ser cualquier medida neurobiológica o indicador relacionado con la genética molecular subyacente de la enfermedad, incluyendo marcadores, endocrinológicos, bioquímicos, electrofisiológicos, neuroanatómicos o neuropsicológicos al mismo tiempo que satisface un criterio adicional. Esta estrategia promisoría de emplear endofenotipos puede ayudar a resolver las preguntas acerca de los modelos etiológicos. El poder de estos endofenotipos esta basado en el supuesto que el numero de genes involucrados en las variaciones de los endofenotipos representan relativamente mas directo y putativamente un fenómeno mas elemental que aquellos involucrados en producir un diagnostico psiquiátrico.

En un meta-análisis de los NSS de Chan et al. 2010<sup>7</sup>, menciona: “En la evaluación del alcance de la evidencia que apoya a los NSS como indicadores “clave” de los trastornos psicóticos, ha sido complicado por una serie de variables que podrían crear confusión, incluyendo: la duración de la enfermedad, la dosis de medicamentos, y el uso de distintas técnicas de medición. Recientes meta-análisis sugieren que el déficit en las medidas cognitivas distinguen de forma consistente a la mayoría de los pacientes esquizofrénicos de los sanos.

Aunque los NSS han sido considerados como endofenotipos candidatos para esquizofrenia, no está claro si la información obtenida del déficit de los pacientes es similar al encontrado en los familiares.

Los objetivos del estudio fueron:

1. Determinar el promedio estandarizado de NSS de los pacientes Esquizofrenia Vs controles
2. Estimar la magnitud promedio de la asociación entre NSS, síntomas psiquiátricos y funciones cognitivas en la población pacientes con Esquizofrenia
3. Buscar evaluar variables moderadoras potenciales que pudieran contribuir en las diferencias entre pacientes y participantes sanos. Los moderadores incluyen edad del paciente nivel de educación, sexo, medicamentos y la severidad de los síntomas positivos y negativos.

En los resultados el estudio primario alcanzó 33 comparaciones Esquizofrenia -control. Con respecto a las variables moderadoras, la edad fue un moderador significativo para el puntaje total de NSS entre Esquizofrenia y control. La duración de la enfermedad fue un moderador significativo del efecto total de los NSS entre Esquizofrenia y control. La duración de la

enfermedad también es un moderador significativo para el coeficiente de correlación entre el IQ y el NSS total. Sin embargo la duración de la enfermedad no fue un moderador significativo entre el NSS total y los síntomas.

Hay estudios que mencionan la relación entre el tratamiento y los NSS, muchos de ellos no mencionaban información descriptiva o datos que pudieran ser empleados para la captura de datos en el ordenador. De alrededor de 30 estudios solo 5 reportaban resultados relevantes. Por lo tanto no fue posible calcular en tamaño de la muestra moderada por el tratamiento.

En la discusión se reportó la diferencia substancial entre los pacientes Esquizofrenia y los controles sugiere que los NSS cumplen el criterio esencial (asociación con la enfermedad) del endofenotipo para la esquizofrenia. En términos de cronicidad relacionada con la moderación de los NSS no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el primer episodio y en pacientes crónicos. Los hallazgos de los autores muestran un efecto amplio y confiable indicando que en promedio una substancial mayoría de los pacientes (73%) puntuaron fuera del rango de los controles sanos cuando se añade las medidas de los NSS a los pacientes con esquizofrenia

En la revisión sistemática y meta-análisis de Neelam et al del 2011<sup>8</sup> con el título de: “los NSS en familiares de pacientes con esquizofrenia” se postuló que si la asociación familiar estuviera presente entonces los NSS serían: 1) mas comunes en los familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia que los controles 2) Es mas común en personas con Esquizofrenia que en sus familiares de 1er grado

En los resultados de este estudio se encontraron que 7 estudios descritos en 15 artículos, cumplen criterios de inclusión para el meta-análisis. Los participantes de los estudios comprenden 558 personas con Esquizofrenia o trastornos relacionados, 471 familiares de

primer grado y 524 controles normales. El NES fue usado en 3 estudios, la escala de Rossi y la “standardised Neurological Examination fueron usados en 2. En el grupo de familiares de 1er grado fue categorizado como grupo “mixto” en 2 estudios, e incluía una combinación de hijos, hermanos y/o padres. En 4 estudios los familiares de 1er grado eran solamente hermanos y en solo 1 estudio consistió solo en padres.

Se hipotetizó en este estudio que si los NSS muestran evidencia de asociación familiar, entonces serían mas comunes en las personas con Esquizofrenia versus familiares de primer grado; y los familiares primer grado Vs controles normales. Ambas hipótesis se confirmaron en el presente estudio. Y como se había mostrado previamente en la literatura, también se encontró que los signos blandos fueron mas comunes en los pacientes con esquizofrenia que en los pacientes controles. Por lo tanto en resumen, los signos blandos se presentaron distribuidos tanto en los pacientes con esquizofrenia como en los familiares de 1er grado de forma que existe asociación familiar entre estos.

Una clave en la limitación de la revisión fue el hallazgo de la significativa heterogeneidad a través de todas las comparaciones. La varianza entre los estudios pueden ser debido a factores como la variación a través del tamaño de la muestra, las fuentes de los controles normales, tipo de familiares de primer grado, escalas usadas y factores clínicos como haber estado con medicamento. Sin embargo puntajes altos pueden haberse debido al uso de antipsicótico y no se podría realizar un análisis moderador para explorar la extensión de dichos efectos.

La presencia de altas tasas de NSS en familiares de pacientes con esquizofrenia tiene el potencial de aumentar el poder predicativo de las pruebas psicopatológicas de pródromos de esquizofrenia como el SIPS/SOPS, Comprehensive Assessment of at risk mental states (CAARMS) o síntomas básicos.

## SIGNOS NEUROLOGICOS BLANDOS Y ESTUDIOS DE IMAGEN

En un estudio de Schroder et al en 1991<sup>9</sup>, el aumento de NSS fueron encontrados significativamente asociados con el decremento del tamaño del asta frontal (de los ventrículos laterales) hacia el núcleo caudado, lo anterior como tasa de medida indirecta de la atrofia, dentro de la cabeza del núcleo caudado. Además, los NSS se encontraron correlacionados positivamente con el volumen reducido del tálamo como un estimado de la amplitud del tercer ventrículo. La relación de las regiones corticales en los SNB han sido recientemente apoyadas por estudios de resonancia magnética (RM) que aplican la morfometría basada en voxels (VMB por sus siglas en inglés) para el análisis de los datos de la RM, como una técnica que permite la investigación de los cambios de la sustancia gris y blanca a través de todo el cerebro. De acuerdo con estos estudios el incremento de los del puntaje en los SNB fueron relacionados con procesos de atrofia en el núcleo caudado, putamen, globo pallidus y el tálamo respectivamente. Es importante resaltar, no obstante, que algunas veces las asociaciones observadas, difieren considerablemente entre los estudios mencionados, y otros estudios VMB que no encontraron significativas relaciones entre la severidad de los NSS y las alteraciones subcorticales.

En el estudio de Hijak et al del 2012<sup>10</sup> su objetivo fue investigar la asociación entre los NSS y las alteraciones morfológicas de las regiones subcorticales incluyendo el tálamo, el núcleo caudado, el putamen y el pálido respectivamente. Se aplicó un método de análisis de RM para la segmentación de las estructuras antes mencionadas, diferente a la VBM, no depende de las técnicas de clasificación de los tejidos. Adicionalmente a las asociaciones globales volumétricas, los cambios del contorno relacionados con los NSS, también fueron explorados.

Fueron incluidos 20 pacientes (7 femeninos y 13 masculinos) y que tenían un inicio de síntomas psicóticos dentro de los 2 años que ingresaron al estudio. Pacientes diagnosticados con esquizofrenia de acuerdo a los criterios del DSM IV TR. La duración media de la enfermedad fue entre  $8.1 \pm 3.9$ . La media de duración de inicio de tratamiento fue de  $2.1 \pm 3.9$ . Al momento de la inclusión, todos los pacientes fueron tratados con antipsicóticos de segunda generación, de acuerdo con la decisión de su psiquiatra (dosis media de  $603.8 \pm 448.8$  mg de equivalentes de clorpromazina). Ninguno de los participantes tenía historia de enfermedades médicas, neurológicas o traumatismo craneoencefálico.

La evaluación clínica fue realizada de la siguiente manera: después de la remisión de los síntomas agudos, fueron examinados con la escala de Heidelberg, que evalúa signos blandos: coordinación motora.- 5 (test de ozeretski, diadococinesia, pronación y supinación, oposición dedo al pulgar, la articulación del discurso) funciones integrativas 3 ( station and gait, marcha en tandem, discriminación de 2 puntos) tareas motoras complejas 2 (pruebas dedo-nariz y puño-canto-palma) orientación espacial izquierda/derecha 4 (orientación derecha izquierda, grafiestesia, test mano palma, estereognosia) signos duros 2 (arm holding test, mirror movements). Los predictores de resultados fueron evaluados por la escala Strauss-Carpenter

En los resultados del estudio, las altas puntuaciones de los NSS se asociaron con alteraciones del volumen bilateral de tálamo, caudado, putamen con atrofia del pálido derecho. Asociaciones similares fueron encontradas con respecto a las puntuaciones de la coordinación motora. Altas puntuaciones en la subescala de tareas motoras complejas fueron asociadas con cambios en el volumen del núcleo caudado, mientras en aquellos en la subescala de orientación fue correlacionada negativamente con el volumen del tálamo derecho y el pálido ipsilateral. En contraste no se encontraron diferencias volumétricas o de puntaje

entre las sub-escalas de signos duros funciones integrativas.

Puntajes elevados en las subescalas de coordinación motora son acompañadas por la “contracción” bi-hemisferica talamica predominantemente afectando la región anterior derecha y atrofia medial del pálido derecho.

En la discusión se presentan los tres hallazgos principales que se observaron:

1. Las altas puntuaciones totales de los NSS están asociados con alteraciones estructurales predominantemente del tálamo derecho, el caudado izquierdo y el globo pálido derecho.
2. La alteración en la coordinación motora esta mas significativamente relacionada a cambios bilaterales del tálamo y el pálido derecho
3. De acuerdo al análisis de forma (shape) estas asociaciones se refieren regionalmente a alteraciones morfométricas más que a la atrofia global de sus respectivas estructuras

Este estudio apoya la hipótesis de involucramiento de distintas estructuras sub-corticales en la patogénesis y la severidad de los NSS: Estas asociaciones parece que se refieren a alteraciones morfológicas específicas mas que a atrofia global de estructuras respectivas

En estudio previo realizado por Paola Dazzan del 2006<sup>11</sup> en donde con una muestra de 43 individuos sanos, realizaron escalas de NSS y resonancia magnética de 1.5 teslas en donde postulaban que la presencia de NSS en individuos sanos seria acompañada de disminución de áreas corticales frontales y de asociación temporal como también de estructuras subcorticales como los ganglios basales, los cuales están involucrados en la integración de percepciones sensoriales y en la coordinación motora.

La autora había realizado un estudio previo al presente, en el 2004, en donde sugería que los NSS en sujetos con trastornos psicóticos hay una asociación en la disminución del volumen de los ganglios basales como también disminución del volumen de las áreas que son parte de cortezas heteromodales (los cuales comprenden primariamente las cortezas prefrontales, temporal superior y parietal inferior). Las cortezas heteromodales tienen las características de: 1) las respuesta neuronales no están confinadas a una solo modalidad sensorial 2) las aferencias predominantes provienen de áreas de unimodales y 3) los déficits resultantes de lesiones en estas áreas son siempre multimodales<sup>12</sup>. Particularmente mientras los signos de coordinación motora parecían asociados con la reducción de volumen de los ganglios basales, los signos de integración sensorial parecen asociados con las reducciones de ambos tanto de ganglios basales como de las áreas corticales que están relacionadas con la información que proviene de diferentes modalidades sensoriales.

A la muestra del presente estudio le fue aplicado el cuestionario de cribado de psicosis (Phycosis Sreening Questionnarie, Bebbinton and Nayani 1995) Además del WAIS-R. Para la valoración de NSS se uso la Escala de evaluación neurológica (Neurological Evaluation Scales NES, Buchanan and Heinrichs, 1989; Griffiths et al 1998). El grupo decidió usar el valor de la media para las sub-escalas primaria e integrativa del NES para dividir a los sujetos en “altos” NSS y “bajos” NSS.

Además de lo anterior también se usó un método de segmentación y registro al momento de la toma de la imagen con IRM descrito y validado por Bullmore 1999, Suckling 1999, Shapleske 2002.

En los resultados y la relación de los puntajes de los NSS y la estructura cerebral se encontraron con que los sujetos con puntuación “alta” en la escala integrativa presentaron reducción de la materia y tenían significativamente reducido el volumen de la materia gris que los sujetos con “baja”, mientras que no se presentaron diferencias en el volumen de la

materia blanca. A nivel regional después de ajustar las diferencias en el volumen de materia gris total, los grupos con puntaje “alto” mostraron reducción del volumen de la materia gris en 3 grupos o lugares. Un grupo bilateral centrado en el cíngulo anterior, un grupo centrado en la mitad derecha del giro temporal y se extiende hasta el giro frontal inferior y finalmente en un grupo centrado en el giro temporal superior derecho. Lo encontrado por los autores está asociado con los hallazgos reportados (en áreas corticales) en un estudio previo con muestra de pacientes de primer episodio psicótico. Cuando se realizó el ajuste en la materia blanca se encontró reducción del volumen en la región que involucra el fascículo longitudinal superior el cual también se extendía hasta involucrar a la cápsula interna y externa.

En la discusión se comenta que no se encontró disminución del volumen de los ganglios basales como se hipotetizó al inicio. Lo que este contraste sugiere es la relación de los ganglios basales en la psicosis como un indicador para estudios neuropatológicos, neuropsicológicos y de neuroimagen.

Además en los paciente sanos se encontró que los NSS asociados con las reducciones de la materia blanca (lo mencionado del fascículo longitudinal superior extendiéndose a la cápsula interna y externa) lo cual refleja una desorganización en la fibras que conectan las cortezas perisilvianas frontales, temporales y parietales, estas realizan juntas la integración de la información sensorial. En contraste con los pacientes con psicosis que los NSS estaban asociados con el incremento de la materia gris de la cápsula interna, lo cual podría representar un respuesta compensatoria a la reducción del volumen de los ganglios basales.

## SIGNOS NEUROLOGICOS BLANDOS Y PRIMER EPISODIO PSICOTICO

En el estudio de Mayoral et al en 2008<sup>13</sup> que evalúa los NSS en adolescentes con primer episodio psicótico en un periodo de 2 años de seguimiento, los principales objetivos del

estudio fueron: determinar la prevalencia de los NSS en inicio temprano de la psicosis (early onset psychosis, EOP), en el inicio del trastorno para valorar su progresión en los 2 años de seguimiento y comparar tanto las medidas tomadas en la línea basal y longitudinalmente de los hallazgos comparados con controles sanos. Las hipótesis son: la prevalencia de los NSS serán mas altas en los pacientes con EOP que los controles sanos 2) la prevalencia de los NSS decrementaría con el periodo de seguimiento en los controles sanos 3) Los pacientes fallarían en mostrar el decremento de los NSS observados en los adolescentes sanos durante el seguimiento.

La muestra evaluada serán 24 primeros episodios de EOP y 30 controles sanos para valorar a lo largo de 2 años de seguimiento. Los instrumentos de evaluación usados fueron Kiddie-Sads-Present and life time version (K-SADS-PL, Mitrushina et al 1996). Los diagnósticos de la muestra con EOP fueron los siguientes: Esquizofrenia (n=8) trastorno bipolar (n=9), depresión con características psicóticas (n=1), episodio breve reactivo (n=2), Trastorno esquizoafectivo (n=2), trastorno esquizofreniforme (n=1). La duración media de la enfermedad, esta definida como el tiempo comprendido entre la aparición del primer síntoma positivo y la evaluación neurológica de base fue de  $19.17 \pm 21.28$  semanas.

Los síntomas psicóticos fueron evaluados con PANSS, y los NSS con el NES.

Todos lo paciente recibían tratamiento antipsicótico al tiempo de la evaluación inicial. La duración media del tratamiento fue de  $4,6 \pm 5.84$  semanas. Las diferencias entre los puntajes del NES en la sujetos y los controles fueron comparados usando la prueba Mann-Whitney U para ambas evaluaciones

En los resultados los paciente mostraron diferencias estadísticamente significativas, altos en los puntajes totales como de las 4 subescalas (coordinación motora, integración sensorial,

tareas motoras complejas y otras), en la evaluación inicial o de base. En el seguimiento a 2 años los pacientes continuaron mostrando resultados estadísticamente significativos en todas las sub-escalas excepto la coordinación motora. Cuando fueron examinados los cambios a 2 años dentro de cada grupo, los pacientes mostraron un decremento significativo en las puntuaciones de las siguientes escalas: integración sensorial, otras, en total de números de signos presentes y el puntaje total. Los controles presentaron un decremento significativo solo en la puntuación total.

En un estudio similar al anterior, Bachmann et al en 2005<sup>14</sup> plantea inicialmente que un considerable cuerpo de investigación ha establecido que los NSS son mas prevalentes en la pacientes esquizofrénicos, incluyendo los casos de primer episodio, que los controles sanos. Estudios con pacientes de primer episodio “vírgenes” a tratamiento has demostrado que los NSS están presentes antes de la exposición a medicamento, por lo que se considera que estos son una presentación intrínseca de la esquizofrenia. Es generalmente aceptado que los NSS están asociados con la psicopatología, especialmente los síntomas negativos y los trastornos formales del pensamiento, y esto esta relacionado con los estudios previos del grupo de investigadores de este trabajo en donde demostraban un significativo decremento de los NSS que paralelamente remitían los síntomas bajo tratamiento con neurolépticos.

El grupo plantea las siguientes hipótesis:

1. Los puntajes de los NSS podrían incrementar durante la fase aguda del trastorno y regresar a la línea de base con los estabilización posterior al tratamiento
2. Un decremento en los NSS podría favorecer el criterio pronóstico.
3. Aunque en pacientes con curso en remisión y resultado favorable, los NSS podrían permanecer incrementados con respecto a sujetos sanos como expresión de predisposición genética de “esquizotaxia”

Se evaluaron a 39 pacientes con diagnóstico de trastorno psicótico distribuidos de la siguiente manera: Esquizofrenia paranoide N=20, Trastornos Esquizoafectivo N=2, Trastorno esquizofreniforme N=16 y psicosis no especificada N=1, que se evaluaron con la escala para signos blandos de Heidelberg, consistente en 5 subescalas que comprenden 16 ítems.

Con respecto a los puntajes de NSS de los pacientes iniciales con la escala de Heidelberg decretaba significativamente durante el periodo de seguimiento. Mientras los puntajes de los controles sanos permanecían casi sin cambios. Para investigar más allá el decremento de los NSS en los pacientes, este grupo fue dividido de acuerdo con los cambios medios en los puntajes totales de los NSS.

Un análisis adicional de los 3 grupos fue diseñado por las sub-escalas de los NSS donde las diferencias significativas emergían de la coordinación motora, la integración sensorial y las tareas motoras complejas.

No hubo diferencias entre los grupos relacionados con respecto al género, relaciones sociales, las obligaciones en el hogar, las recaídas o el uso de cannabis o alcohol. El subgrupo con decremento de los NSS mostraron mejor "compliance" y logros educativos y vocacionales. El análisis reveló que los niveles de los NSS en la remisión y "compliance" con el tratamiento durante el periodo de seguimiento tuvo influencia relevante positiva.

En la discusión del presente documento los NSS se mantuvieron casi estables los sujetos sanos, decrecieron significativamente en pacientes con primer episodio psicótico en seguimiento durante 2 años. Este efecto está relacionado con mejor resultado. A pesar del decremento significativo, los NSS se mantienen elevados, con respecto a controles sanos.

Han habido reportes consistentes en la asociación de los NSS con el incremento en los niveles sintomáticos, pobre ajuste premórbido y resultado desfavorable; como también hallazgos de que los NSS son más prominentes en las formas crónicas de Esquizofrenia.

Después de todo la evaluación de los NSS representan una herramienta no costosa, y significativa en la clínica psiquiátrica y tienen el potencial de hacer un puente entre los siguientes temas: 1) la investigación neurobiológica y 2) la practica clínica.

## DETERIORO COGNITIVO EN ESQUIZOFRENIA

Jonathan Schaefer et al, en 2013<sup>4</sup> publicaron un artículo de revisión y su objetivo fue ampliar la información con respecto al deterioro cognitivo en la esquizofrenia del 2007 al 2013, Como antecedente ya había sido realizada esta revisión por primera vez, por Heinrichs y Zakzanis en 1998 y en 2007 actualizada por Dickinson. Además actualizar la información de Dickson y Heinrichs, también tuvieron por objetivo los investigadores calcular la magnitud y el patrón de deterioro consistente con lo que ha sido documentado en revisiones recientes y demostrar un patrón similar de deterioro en los datos de distintas regiones geográficas. Los estudios que fueron incluidos en el presente análisis fueron: 1) Los que comparaban la realización de tareas cognitivas en adultos esquizofrénicos contra los controles sanos 2) Que estuvieran basados en los diagnósticos del DSM IV, DSM IV TR y CIE 9 o mas 3) que se reportara la información suficiente para permitir el cálculo del tamaño del efecto (effect size) 4) que fueran estudios en ingles 5) La información descriptiva. de las pruebas neuropsicológicas reportado en por lo menos 3 distintos dominios cognitivos.

El tamaño de la muestra fue de 9048 pacientes con esquizofrenia y de 8814 controles sanos con los cuales fueron comparados. Los datos anteriores extraídos de 100 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión. En la figura 1 del estudio citado se muestran tamaños del efecto significativos (-1.25 a -0.68) de los dominios cognitivos evaluados incluyen: Velocidad del procesamiento, Coeficiente intelectual, Habilidad verbal, Fluencia, Memoria de trabajo, Memoria episódica, razonamiento espacial funcionamiento ejecutivo y

atención sostenida. Por lo anterior se tiene que los resultados continúan revelando que los pacientes esquizofrénicos, presentan un deterioro cognitivo de moderado a severo, comparados con los pacientes control. También se demostró en el presente estudio que no hubo diferencia significativa con respecto al tamaño del efecto que se muestra en otros estudios alrededor del mundo.

Tratar de abordar todas y cada una de las áreas afectadas cognitivamente en la esquizofrenia es muy extenso, se mencionara solamente la revisión y metaanálisis de de Doughty y Done<sup>15</sup> de la memoria semántica, la cual considera algunos conceptos de interés para nuestra revisión. La memoria semántica se refiere a al conocimiento general de los conceptos y los objetos. Aunque también la afectación de la memoria semántica también ha sido reportada en pacientes con lesión cerebral adquirida o enfermedad neurodegenerativa. Estos hallazgos son significativos para la esquizofrenia ya que los hallazgos anatómicos cuando se presentan estas alteraciones (lesiones cerebrales) se encuentran en regiones temporales y prefrontales. Esto concuerda con las lesiones encontradas en esquizofrenia; se ha encontrado reducción del volumen en regiones corticales en lóbulos temporales y prefrontales. Hay muchas pruebas para la memoria semántica, en todos ellos varían según las demandas. Incluyen procesamiento general de la información, funciones ejecutivas, la viso-percepción y los procesos fonológicos. Los autores realizaron este estudio para conocer el perfil típico de alteraciones a través del rango de las diferentes pruebas de memoria semántica. Se realizó una búsqueda en distintas bases de datos como PubMed y PsycINFO para posteriormente disminuir el número de artículos encontrados según los criterios de inclusión hasta encontrar 91 estudios. Algunas de las pruebas usadas para medir la memoria semántica en estos estudios fueron: la nominación, la relación de palabra- dibujo (word-picture matching), asociaciones semánticas, fluencia verbal, categorización y el “priming” semántico. En los resultados con respecto a los estudios de nominación se encontraron 22

experimentos con pacientes esquizofrénicos en donde se reportaban lo siguiente: el 59% de estos habían reportado alteraciones en la nominación mientras el 41% de los estudios han encontrado preservada esta función. Esta discrepancia puede reflejar la heterogeneidad de la población y problemas con la muestra. Lo anterior demostrado con la prueba Q. Los estudios con la prueba relación palabra dibujo, se encontraron 8 experimentos. El 87% (7) encontraron alteraciones en los paciente con esquizofrenia. Con respecto a la fluencia verbal existen 2 metanálisis que investigan esta función en pacientes esquizofrénicos, uno de Bokar y Golberg (2003) que incluyen 13 estudios y el otro trabajo es de Henry y Crawford (2005) incluyendo datos de 84 estudios. Ambos estudios antes mencionados concluyen que la fluencia verbal estaba notablemente alterada en los pacientes con esquizofrenia.

Para la medición de la asociación semántica se usan las 2 pruebas clásicas del camello y el Cactus y la prueba de la pirámide y la palma. 6 experimentos examinaron la habilidad de los pacientes con esquizofrenia para completar las pruebas de asociación semántica. Se encontró que el 50% (3) de los estudios encontró preservada esta función en los pacientes con esquizofrenia. En las pruebas de categorización y clasificación (categorisation/sorting task), un total de 20 experimentos encontraron los autores, de los cuales 16 (80%) reportaban alteraciones estadísticamente significativas en el grupo de paciente con esquizofrenia. En el presente estudio se mostró que el tamaño del efecto es importante en la prueba de fluencia verbal, con respecto a la nominación, la asociación y la relación palabra dibujo tuvieron un rango medio y la categorización fue baja. Sin embargo también el metaanálisis muestra que la prueba Q es significativamente alta lo cual indica heterogeneidad entre los estudios revisados. Además este estudio sugiere que las alteraciones primarias en la ejecución sean las responsables de reducir la realización de las pruebas de fluencia verbal, Esta última fue en la que se encontró consistentemente alteraciones en los pacientes con esquizofrenia. Sin embargo es difícil explicar que las alteraciones de

otras pruebas de la memoria semántica, sean debido a la alteración en la ejecución.

La iniciativa MATRICS ha propuesto una batería de consenso que tomo entre 60 y 90 minutos para ser administrada y esta desarrollada en 10 hojas, que es específica para el paciente con esquizofrenia. Y dada la dificultad para la realización de esta prueba se han propuesto pruebas no tan extensas para el cribado del deterioro cognitivo, sin embargo esto esta en desarrollo. Existen algunas pruebas con el cribado de deterioro cognitivo en psiquiatría<sup>16</sup> (SCIP por siglas en ingles) sin embargo no se han realizado pruebas objetivas y definitivas de puntos de corte. Por lo anterior se sugiere que se realice como prueba de cribado la prueba MoCA.

La prueba de MoCA ha sido validada como prueba de cribado para la detección de deterioro cognitivo para muchos padecimientos neurológicos y algunos psiquiátricos entre los que se incluyen: Enfermedad de Alzheimer, Esclerosis múltiple, Enfermedad de Huntington, Demencia por cuerpos de Lewy, Enfermedad de Parkinson, Demencia Frontotemporal y Esquizofrenia entre otras enfermedades<sup>17</sup>. A continuación se hará una revisión con respecto a los últimos 3 padecimientos para la validación de la prueba de MoCA

Hoops y sus colaboradores en 2009<sup>18</sup>, realizaron la validación de la escala MoCA para la detección de demencia y DCL en pacientes con Enfermedad de Parkinson (EP). El objetivo de este estudio fue valorar la validez de discriminación de Ambos instrumentos (MoCA y MMSE) para detectar Demencia y DCL. El estudio utilizo una muestra de 132 pacientes con los siguientes diagnósticos: Sin trastornos cognitivo = 92, DCL=23 y Demencia por Enfermedad de Parkinson= 17). Además de los instrumentos mencionados, también se le aplico a esta población una batería neuropsicológica que evaluaba 4 siguientes dominios:

Memoria (Hopkins Verbal test) Habilidades ejecutivas (Torre de London-Drexel) atención (Backward Digit Span) y habilidad visoespacial (copia del cubo). Los puntajes promedio de MoCA fue 25 y de MMSE fue de 28.1, edad promedio de 65.1 y una duración de la EP de 6.3 años. Los autores encontraron que MoCA tiene una validez discriminativa aceptable como un instrumento de evaluación cognitiva global para la detección de DCL y demencia en EP.

Puntos de corte bajos para ambos instrumentos están recomendados para ambos instrumentos si son usados como instrumentos de diagnóstico en lugar de instrumentos de cribado. El punto de corte óptimo para la detección de cualquier trastorno cognitivo para el MoCA tuvo una especificidad importante (0.53) y un valor predictivo positivo (0.46) y un diagnóstico correcto de 64% que el punto de corte de MMSE (especificidad de 0.38; valor predictivo positivo 0.39 y % de diagnóstico correcto de 54%). El resultado de los investigadores es consistente con la mayoría de la información que el MMSE no es un instrumento adecuado de cribado para el DCL y Demencia por EP, debido a que en parte carece de sensibilidad para los déficits cognitivos leves (ya que es un instrumento que tiene un efecto de "techo", con 29.5% de los pacientes alcanzan un puntaje perfecto en el MMSE comparado con el MoCA de 6.8%). Sin embargo debido al tamaño de la muestra no es generalizable la validación de los puntos de corte establecidos por esta investigación, por lo que sugieren que haya más estudios con estos objetivos.

En 2012 Freitas et al<sup>19</sup> validaron la escala de MoCA en la demencia frontotemporal junto con distintas pruebas neuropsicológicas versus MMSE. La demencia frontotemporal (FTD) se refiere a un grupo de demencia neurodegenerativas que se caracterizan por progresión, bilateral y más o menos simétricas en la corteza frontal y temporal anterior. En un promedio de edad de aparición aproximadamente a los 50 a 60 años, ocupa el 2o lugar en prevalencia después de la demencia de Alzheimer. La variante frontal o conductual (por sus siglas en inglés, bv-FTD) es el subtipo más frecuente y esta presente hasta en el 50% de los casos de

FTD. Los déficits cognitivos más características de la bv-FTD son la alteración de las funciones ejecutivas, déficits en atención, memoria de trabajo, pobre abstracción, dificultad en el “shifting” mental con tendencias de perseveración, y todos estos ocurren sin amnesia severa, afasia o disfunción perceptual. La identificación de este tipo de demencia es importante debido a que existe un aumento en las tasas de prevalencia con una heredabilidad de FTD entre el 20-40% de los casos familiares, además de lo relacionado con el tratamiento farmacológico en las demencias degenerativas, desde que los fármacos indicados para los síntomas cognitivos de la AD y la Demencia de los cuerpos de Lewy no están recomendados para la FTD, todos estos puntos resaltan la importancia de un cribado lo más exacto posible para detección en etapas tempranas de este padecimiento. El objetivo de la investigación es validar el MoCA como una prueba de cribado para FTD examinando sus propiedades psicométricas y la exactitud diagnóstica. Además que también se analizarán como difieren estos de los pacientes con AD. El total de la muestra incluyó a 150 participantes divididos en 3 subgrupos 1) Un grupo de bv-FTD con 50 paciente 2) Un grupo de 50 controles sanos. Los 3 grupos de paciente (AD, FTD y los controles) fueron evaluados tanto con evaluaciones neuropsicológicas (como el inventario neuropsiquiátrico, prueba de fluencia verbal, el “trail making test” entre otras) como con estudios de imagen y laboratorio. Para ambos grupos, tanto casos (AD y FTD) y controles un equipo multidisciplinario estuvo ciego ante los puntajes de MMSE y de MoCA. En los resultados con respecto a las características de la población no se encontraron diferencias de género estadísticamente significativas ni tampoco con la edad o nivel de educación. Los hallazgos del estudio demostraron la utilidad y predictibilidad del MoCA como instrumento superior sobre el MMSE, que se usa cotidianamente en la actualidad para la evaluación de bv-FTD. Cada dominio cognitivo fue más altamente correlacionado con el puntaje total del MoCA. Esta correlación apoya tanto la validez relacionada con el constructo como el poder de discriminación de los

dominios cognitivos del MoCA. Como era de esperarse los controles obtuvieron altos puntajes en el MoCA que ambos grupos clínicos. A pesar de los apareamientos previos de acuerdo con el nivel de severidad, como fue evaluado por MMSE, encontró que el grupo de investigación, diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos clínicos en los puntajes del MoCA, en ejecución desarrollada por los pacientes con AD. Demostrando nuevamente el MoCA una capacidad discriminativa superior al MMSE. El punto de corte para detectar bv-FTD que permitía una maximización de la sensibilidad y especificidad fue de 17 puntos.

En el 2012, Fisekovic S et al<sup>20</sup>, publicaron un artículo en donde se realizó la comparación de 2 escalas de deterioro cognitivo, una de ellas MoCA y Mini-mental de Folstein (Mini-Mental State Examination, MMSE). Los objetivos fueron 1) comparar las propiedades psicométricas de ambos instrumentos, y sus características de aplicación 2) Examinar y comparar el grado de deterioro cognitivo en dominios cognitivos específicos (memoria de trabajo, memoria declarativa, y/o atención) en pacientes que padecen esquizofrenia usando el MMSE y el MoCA por si solos y por último comparar el grado de sensibilidad de la aplicabilidad de ambos instrumentos. En su estudio incluyeron a pacientes hospitalizados con diagnóstico de esquizofrenia (según CIE 10) (n=30) en donde la edad de inicio fue de 17-45 años y el promedio de inicio de enfermedad fue de 24 años. Los puntajes promedio fueron de  $19.9 \pm 5.1$  correspondiendo esto a un deterioro cognitivo de moderado a severo, mientras los puntajes del MMSE fueron de  $24.9 \pm 3.3$ , correspondiendo a los resultados de deterioro leve. La sensibilidad fue mas alta para el MoCA que para la MMSE.

## METODOLOGIA

## JUSTIFICACION

La esquizofrenia como trastorno psiquiátrico sumamente discapacitante y catastrófico para el sujeto que la padece, afecta también a la familia, y tomando en cuenta el deterioro cognitivo que presentan estos pacientes desde fases tempranas de la enfermedad, se propone un proyecto en donde se tome en cuenta, una evaluación cognitiva de cribado (screening) confiable, que pueda ser aplicada en el transcurso de una consulta de psiquiatría tanto en el servicio de urgencias como en el paciente ambulatorio. Se ha demostrado que los signos neurológicos blandos, se encuentran con más severidad en los pacientes con psicosis, a diferencia de la psicosis no activa en donde los signos neurológicos blandos se encuentran disminuidos. Se comparará entre los signos neurológicos blandos y la evaluación cognitiva. Se espera una relación directa entre el incremento de los signos blandos y el deterioro cognitivo en estos pacientes, lo que sería un avance en la clínica tanto en el diagnóstico, en el tratamiento como el pronóstico

Se comparará para saber si hay una correlación entre el puntaje de la escala MoCA y la NES. Sería importante aportar al conocimiento médico-psiquiátrico si se puede tener más datos de la esquizofrenia, además de la clínica una valoración física realizada por medio de la NES además de un cribado cognitivo, que arroje datos al sospechar esquizofrenia, Añadido a lo anterior, no se ha realizado algún estudio similar al respecto en nuestro país.

Es fundamental que para el diagnóstico actual de este padecimiento, la evaluación de la presencia de las áreas más afectadas en el deterioro cognitivo, y la presencia de signos neurológicos blandos los cuales ya han demostrado su existencia en estudios previos (desde

1989) en los padecimientos psicóticos. Además, éste estudio servirá para probar la viabilidad de la realización de una prueba de cribado en el primer contacto con el paciente.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Los pacientes con esquizofrenia presentan un incremento en la presencia de signos neurológicos blandos y deterioro cognitivo medido con las escalas NES y MoCA, respectivamente en comparación con los individuos control?

### **OBJETIVOS:**

#### **GENERAL**

Determinar la presencia de Signos Neurológicos Blandos mediante la escala NES y prevalencia de deterioro cognitivo según la puntuación de la escala MoCA.

#### **ESPECÍFICOS**

- a) Determinar si los Signos Neurológicos Blandos de los pacientes con esquizofrenia son mayores con respecto a los controles.
- b) Determinar si la prevalencia de deterioro cognitivo de pacientes con esquizofrenia es mayor con relación a los controles

## **HIPÓTESIS:**

### **Hipótesis de investigación (Hi):**

- a) La población muestra presentaran puntajes mas altos en la escala NES, comparado con los controles.
- b) La población muestra presentaran puntajes de MoCA mas bajos comparados con los controles.
- c) La población muestra que presentan menor puntaje en el MoCA estará relacionada con los mayores puntajes en la escala NES.

### **Hipótesis nula (H0):**

- La población muestra presentara puntajes similares de las pruebas NES y MoCA en comparación con los controles sanos.

### **Hipótesis alterna (Ha):**

- La población muestra presentaran puntajes de MoCA más altos que los controles sanos
- La población muestra presentara puntajes de NES mas bajos que los controles

## VARIABLES DEL ESTUDIO

### DEPENDIENTE

- d) Diagnóstico de Esquizofrenia

### INDEPENDIENTES

- a) Signos neurológicos blandos
- b) Puntaje de los distintas áreas evaluadas del test de MoCA

## MUESTRA

### Sujetos:

Se realizó el estudio en 15 pacientes controles sanos y 15 pacientes diagnosticados con esquizofrenia, que se encontraron en el área de Hospitalización Continua del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

### Criterios de selección:

#### *Criterios de inclusión de pacientes con esquizofrenia para este estudio:*

- a) Sujetos entre 20 y 35 años con diagnóstico de Esquizofrenia paranoide previamente diagnosticados en el expediente clínico del hospital.
- b) Sexo femenino/ Sexo masculino
- c) Sin abuso de alcohol o drogas recientemente (mas de 2 meses de no consumo) que no permita la ejecución del estudio
- d) Con estudios mínimos de primaria
- e) Sin alteraciones neurológicas previas o retraso mental manifiesto

- f) Que deseen colaborar y participar en el estudio
- g) Que firmen el consentimiento informado

***Criterios de controles sanos:***

- h) Sujetos entre 20 y 35 años
- i) Sexo femenino/ Sexo masculino
- j) Sin diagnóstico psiquiátrico previo,
- k) Sin abuso de alcohol o drogas recientemente que no permita la ejecución del estudio
- l) Con estudios mínimos de primaria
- m) Sin alteraciones neurológicas previas o retraso mental manifiesto
- n) Que deseen colaborar y participar en el estudio
- o) Que firmen el consentimiento informado

***Criterios de exclusión en pacientes con esquizofrenia***

- p) Sujetos con consumo previo de sustancias menor a 2 meses, pacientes con retraso mental, sin estudios de primaria
- q) Pacientes que no deseen participar en el estudio

**TIPO DE ESTUDIO**

Transversal, descriptivo y comparativo

**INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN:**

## EVALUACIÓN DE LOS SIGNOS NEUROLÓGICOS BLANDOS

a) La Escala de Evaluación Neurológica (Neurological Evaluation Scale, NES) es una escala para valorar signos neurológicos blandos realizada por Buchanan y publicada en Psychiatry Research en 1988, consta de 26 ítems<sup>3</sup>. En la Construcción del instrumento se designaron signos específicos de áreas representativas de daño señaladas a través de múltiples estudios fueron seleccionados. Disfunción en 3 áreas funcionales de interés (basados en las consideraciones de neuroanatomía y función) surgen de la revisión:

1. **Disfunción integradora sensorial**, se refleja en los ítems como extinción bilateral, agrafestesia, astereoagnosia, confusión derecha/izquierda, y alteración en la integración audiovisual.
2. **Incoordinación motora**, reflejada en los ítems como marcha en tándem, dedo a nariz, dedo hacia el opositor del pulgar y la disdiadococinesia.
3. **La alteración en la secuenciación de actos motores complejos**, reflejados en ítems como aquellos usados por Luria (1966), incluyendo el anillo puño, puño-borde-palma y el test de Ozeretski.

El instrumento incluye ítems representativos de 3 áreas funcionales, mas la evaluación de dominancia cerebral, memoria a corto plazo, signos de liberación frontal y anormalidades en el movimiento de ojos

En contraste las modalidades sensoriales primarias, fuerza muscular y los reflejos estaban característicamente intactos en pacientes esquizofrénicos en cohortes previas estudiadas por Herichs y Buchanans en 1988. Debido a que es una escala que explora signos físicos/neurológicos y neuropsicológicos, se recibió asesoría por una neuróloga y neurofisiología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN).

- b) El MoCA fue desarrollado basado en la intuición clínica de Ziad Nasreddine<sup>21</sup>, considerando los dominios dañados encontrados comúnmente en el deterioro cognitivo leve (DCL) y mejor adaptados a un estudio de cribado. Una versión inicial cubría 10 dominios cognitivos de uso rápido, sensible y fácil de administrar. Sin embargo ha habido modificaciones a lo largo de 5 años de uso clínico, quedando 8 dominios, en el instrumento actual. En el estudio de Nasreddine en 2005, de validación del MoCA, con una muestra de 94 pacientes con criterios clínicos apoyados por medidas psicométricas, 93 con enfermedad de Alzheimer (con una puntuación de MMSE mayor o igual de 17 puntos) y 90 controles sanos. Se aplicaron ambas escalas (MMSE y MoCA) a todos los participantes y fueron evaluados para la detección de deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer leve.

Usando un puntaje de cohorte de 26. El MMSE tuvo una sensibilidad de 18% para detectar DCL, mientras el MoCA detectó 90% de DCL, En el grupo de Enfermedad de Alzheimer, el MMSE tuvo una sensibilidad de 78%, mientras el MoCA detectó 100%. Siendo que la especificidad de ambas escalas fueron de 100% y 87%, respectivamente. La validación al español fue realizada por Gomez F et al en 2012<sup>22</sup> publicado en el International Journal Geriatric Psychiatry, con una muestra de 150 sujetos entre 65 y 74 años en una población en Colombia.

## PROCEDIMIENTO:

- a) Se presentó el protocolo de investigación para aprobación por parte del Comité de Ética en la Investigación del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.
- b) Una vez aprobado el protocolo y sus procedimientos, se captó a los pacientes con el diagnóstico previo de Esquizofrenia captados de forma no aleatoria, por cuota, en el área de hospitalización del HPFBA.
- c) Se revisó el expediente para información de la presencia de familiares de primer grado.
- d) Firmaron pacientes y controles, la carta de consentimiento informado
- e) Se procedió a realizar una encuesta sociodemográfica
- f) Se llevó a cabo la realización de los signos neurológicos blandos y la evaluación cognitiva
- g) Una vez reunida la muestra del grupo de estudio, se llevó a cabo la búsqueda grupo control sano entre el personal del hospital y del área metropolitana.
- h) Se llevó a cabo el mismo procedimiento que en el grupo de estudio

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio no presentó ningún riesgo para los sujetos del estudio, ya que no fue invasivo y cumplió con los criterios de investigación de Helsinki. Fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez en el mes de mayo del 2012. No presentó conflicto de intereses con ningún laboratorio médico ni otra institución ajena. Se respetaron íntegramente en el presente estudio, las condiciones y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, vigente<sup>23</sup>. Se realizó consentimiento firmado por los pacientes tal y como lo señala el artículo 14 en su sección V (se anexa al final del presente documento). El estudio se considera según el artículo 17 del citado reglamento como de riesgo mínimo, debido a que se realizaron pruebas psicológicas a individuos en los que no se manipulo la conducta del sujeto.

## RESULTADOS

Debido a que fueron pareados ambos grupos, tenemos 8 hombres y 7 mujeres en cada grupo. Con respecto al estatus marital, el total de los pacientes con esquizofrenia no contaba con pareja, mientras que en el grupo control 9 contaba con pareja, y 6 no. El grupo control no se encontró uso de sustancias, mientras que en los casos, 5 si consumían sustancias y 10 pacientes no. Predominaron en los 2 grupos la religión católica (26 pacientes) sin religión en ambos grupos se encontraron 3 pacientes y en el apartado de otra religión solo había 1 paciente del grupo control. (Cuadro 1)

Cuadro 1: Variables Demográficas

Variable	Grupo Control		Grupo con Esquizofrenia	
	n	%	n	%
Género				
Masculino	8	50.0%	8	50.0%
Femenino	7	50.0%	7	50.0%
Estatus Marital				
Con Pareja	9	37.5%	15	62.5%
Sin Pareja	6	100.0%	0	0.0%
Uso de Sustancias				
No	15	60.0%	10	40.0%
Si	0	0.0%	5	100.0%
Religión				
Sin Religión	2	66.7%	1	33.3%
Católica	12	46.2%	14	53.8%
Otra	1	100.0%	0	0.0%

Cuadro 2: Años y escolaridad

Variable	Grupo Control		Grupo con Esquizofrenia	
	Media	D.Std	Media	D.Std
Edad (años)	28.73	2.4	28.47	4.21
Escolaridad (años)	21.3	2.5	8.4	1.9

En la cuadro 2 se muestra la edad de los pacientes de ambos grupos. Para el grupo control

se encontró una media de 28.73 con una desviación estándar de 2.4 y en el grupo con esquizofrenia la misma variable con una media de edad de 28.47 y una desviación estándar de 4.21. Con respecto a la escolaridad promedio en el grupo control fue de 21.3 con una desviación estándar de 2.5 y la media en el grupo de casos fue de 8.4 con una desviación estándar de 1.9 ( $P < 0.001$ ).

En la cuadro 3 se observan las medias y las desviaciones estándar por grupo con respecto a las puntuaciones de Evaluación de Cognitiva de Montreal (MoCA) y de la Escala de evaluación Neurológica (NES) y en sus distintas sub-escalas. En la escala MoCA en el grupo control se encuentra una media de 28.73 (DS 1.82) y el grupo muestra de 20.80 (DS 1.9) ( $P < 0.001$ ). Puntuación total de la NES en el grupo control se observó una media de 1.2 (DS 1.74) el grupo caso 1.8 (DS 1.47) ( $P < 0.001$ ). Con respecto a la sub-escala del NES de Integración sensorial en el grupo control con una media de 0.07 (DS 0.26) y en el grupo caso 1.60 (DS 1.24) ( $P < 0.001$ ). En la sub-escala de coordinación motora en el grupo control se encontró una media de 1.13 (DS 0.35) y en el grupo de pacientes con esquizofrenia media de 4.33 (DS 1.84) ( $P < 0.001$ ). En la sub-escala de secuencia motora compleja en el grupo control media de 0.73 (DS 1.11) en los pacientes caso media de 3.8 (DS 2.84) ( $P < 0.001$ ). En la sub-escala de otros signos neurológicos blandos en el grupo control una media de 0.27 (DS 0.46) y en el grupo de casos una media de 11.53 (DS 5.22) ( $P < 0.001$ ). Como dato que faltó incluir fue que todos los pacientes fueron diestros, con excepción de 2 pacientes con esquizofrenia en donde el pie dominante fue el izquierdo.

En el análisis estadístico se computaron los datos de este estudio en el programa de “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS). También fue usada una estadística descriptiva para la caracterización de la muestra. Para la validez interna del estudio se usó la técnica de “apareo” (matching) en las variables de edad y genero en ambos grupos

(casos/controles).

Cuadro 3: Medias y Desviaciones Estándar por Grupo

Escala	Grupo Control		Grupo con Esquizofrenia		Significancia
	Media	D.Std	Media	D.Std	
Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA)	28.73	1.82	20.80	1.90	F(1,28)=106.3, p<0.001
Escala de Evaluación Neurológica (NES)	1.20	1.74	1.80	1.47	F(1,28)=52.9, p<0.001
Integración Sensorial	0.07	0.26	1.60	1.24	F(1,28)=20.1, p<0.001
Coordinación Motora	0.13	0.35	4.33	1.84	F(1,28)=19.4, p<0.001
Secuencia Motora Compleja	0.73	1.11	3.80	2.34	F(1,28)=42.3, p<0.001
Otros Signos Neurológicos Blandos	0.27	0.46	11.53	5.22	F(1,28)=33.0, p<0.001

## DISCUSIÓN

Los resultados de las escalas MoCA y NES en el presente estudio de casos y controles, fueron significativos estadísticamente en la comparación de pacientes con esquizofrenia y controles. En este estudio se confirma lo que menciona Chan en su metanálisis del 2010<sup>7</sup>: la distinción y la consistencia en el déficit cognitivo que presentan los pacientes esquizofrénicos con respecto a los controles sanos. El MoCA como escala de cribado contiene algunos de los dominios mencionados en el artículo de Schaffer<sup>4</sup> del 2013, como lo son: la atención sostenida, fluencia verbal, razonamiento espacial y funcionamiento ejecutivo. Se demostró con el estudio de Hoops del 2009<sup>18</sup> para la validación de uso de MoCA en Enfermedad de Parkinson y el estudio de Freitas en 2012<sup>19</sup> para Demencia Frontotemporal, que esta prueba resultó ser una cuantitativamente superior a MMSE para el cribado de deterioro cognitivo. Replicándose dichos resultados en el estudio de Fisekovic et al, de 2012<sup>20</sup>, y en el presente estudio. En el caso de los resultados del MoCA en la población muestra de este documento,

fueron similares los hallazgos en la puntuación total, cuando se hace la comparación con el estudio de Fisekovic S (19.9 +- 5.1 Fisekovic, 20.80 DS 1.9, presente estudio). Fisekovic menciona que este resultado pertenece a la categoría de deterioro cognitivo de moderado a severo<sup>24</sup>; hablándose de la misma severidad con respecto a las pruebas psicológicas que se le han realizados a pacientes con esquizofrenia en distintos autores alrededor del mundo.

Para no caer en sesgos con las puntuaciones del NSS en pacientes con esquizofrenia, con respecto a la selección de la edad, como lo sugiere Chan 2010<sup>7</sup>, y se parearon grupos de edad en el presente estudio sin que se hayan incluido pacientes mayores de 36 años o menores de 23 años. Ya que la edad según sus hallazgos la edad es un moderador significativo del efecto total de los NSS. Los resultados con respecto a las sub-escalas del NES, resultaron altas en el presente documento (de acuerdo con la distinción que hace Dazzan<sup>11</sup> en su estudio) por lo que se podría inferir que hay algunas estructuras anatómicas que podrían estar afectadas como el cíngulo anterior, en la mitad derecha del giro temporal derecho y en el giro temporal superior derecho.

El estudio de Mayoral del 2008<sup>13</sup>, el cual es un seguimiento a 2 años de adolescentes que presentaron 1er episodio, habrá que recordar también que los pacientes que debutan con 1er episodio psicótico, existen probabilidades muy altas que a largo plazo se diagnostique esquizofrenia. Continuando con el último estudio citado, se realizó seguimiento a 2 años, en pacientes con primer episodio psicótico, la escalas de coordinación motora, secuencia motora compleja y otros signos blandos fueron muy similares con una diferencia en la media del presente estudio de <1, tanto en la línea de base como el seguimiento a 2 años. También en el estudio de Janssen del 2009<sup>25</sup> fue utilizada la escala NES en pacientes de primer episodio psicótico. Fueron equivalentes las diferencias en relación con el presente estudio y el estudio de Mayoral. Con respecto a las variables secundarias habría que mencionar que no hay diferencias con respecto al sexo y la edad de la población ya que esta fue pareada y

no hay diferencias significativas de estas características de la población. Es destacable la importante diferencia en la escolaridad de ambos grupos. Esta diferencia surgió debido a que el grupo control en su mayoría son residentes de psiquiatría en donde se realizó el estudio, lo anterior justifica que la población de estudio alcance la media de 21,3 años de estudios hasta la actualidad. Por otro lado se encuentra la población del HPFBA la cual es de ingresos bajos y educación por abajo del promedio nacional. Aunque si bien es cierto que es una muestra pequeña, se replican los resultados de otros estudios en la presente investigación.

## **CONCLUSIONES**

Se comprueban las hipótesis de investigación en la realización del estudio, al mostrar la población de casos, muestra mayores puntajes tanto en la puntuación de las subescalas como en la total del NES en comparación de la población control, además que también se mostraron puntuaciones menores en la población caso, comparado con la población control en la puntuación total del MoCA. Fueron significativos los hallazgos entre pacientes con esquizofrenia y controles, en las puntuaciones de ambas escalas. Fue resuelta la pregunta de investigación planteada en este estudio satisfactoriamente. Por lo anterior se sugiere que a partir de este estudio se puede realizar de rutina la aplicación de estas escalas debido a la brevedad de su aplicación en los servicios de urgencias y de preconsulta de los hospitales o centros que brindan atención psiquiátrica ambulatoria o de hospitalización continua. Esto daría más certidumbre y un rango de acción más amplio para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con Esquizofrenia, ya que se contaría de forma objetiva con 2 métodos de evaluación sencillos de aplicar y con un sustento teórico sólido como son el deterioro cognitivo y la alteración subyacente a la esquizofrenia como trastorno de neurodesarrollo, esto evidenciado con los NSS. También es importante señalar que estos signos van

disminuyendo conforme se instala el tratamiento lo cual nos da también una medida objetiva del apego al tratamiento y mejor adherencia a los tratamientos psicosociales o neuropsicológicos disponibles actualmente. Pueden ser valorados los NSS con las distintas baterías, como lo son el NES o la escala de Cambridge<sup>26</sup> por mencionar 2 de ellas.

Sin embargo es necesaria mas evidencia para sustentar con mayor número de muestra los hallazgos de ese estudio. Por los anteriores resultados de este estudio, será importante que se realice más investigación al respecto para que sea considerado en un futuro mediato, la realización de estas pruebas de cribado en pacientes con sospecha de esquizofrenia.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Clinica Mayo Varios: Aronson A, Auger R, Bastron J, Dale A. Examen clinico Neurologico. 3a edición en español. Mexico. La prensa Mexicana S.A. 1984.
2. Sanders R.D., Keshavan M.S. The Neurologic Examination in Adult Psychiatry: From soft signs to Hard Sciencie. The Journal of neuropsychiatry and Clinical Neuroscience. 1998; 10 395-404.

3. Buchanan R., Heinrichs D. Neurological Evaluation Scale (NES): A structured Instrument for the assesment of neurological signs in Schizophrenia. *Psychiatry Research*. 1989, 27, 335-350.
4. Schaefer J et al. The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world. *Schizophrenia Research*. 2013, 150 42-50.
- 5 . Sadock B.J., Sadock V.A. Sinopsis de psiquiatría de Kaplan y Sadock. Ciencias de la conducta7Psiquiatría clínica. 10a edición en español. Barcelona. Lippincott Williams & Wilkins. 2008.
6. Chan R. C. K., Gottesman I. Neurological soft signs as candidate endophenotypes for Schizophrenia: A shooting Star or a Nothern star? *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2008, 32, 957-971
7. Chan R. C., Ting Xu, Heinrichs R. Neurological soft signs in Schizophrenia: A Meta-analysis. *Schizophrenia bulletin*. 2010 vol. 36, No. 6, 1089-1104.
8. Neelam K., Garg D., Marshall M. A systematic review and meta-analysis of NSS in relatives of people with schizophrenia. *BMC Psychiatry* 2011. 11, 139-147
9. Schroder H, Niethammer R, Geider FJ, Reitz C. Neurological Soft Signs in Schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 1991, 6, 25-30.
10. Hirjak D., Wofl R. Neurological soft signs and subcortical brain morfology in recent onset

of schizophrenia. *Journal of Psychiatry Research*. 2012. 46, 533-539.

11. Dazzan P., Morgan K.D. The structural Brain correlates of neurological soft signs in healthy individual. *Cerebral Cortex*. 2006, 16, 1225-1231.

12. Mesulam M.M. Editor. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. 2<sup>nd</sup> edition, New York, Oxford University Press, 2000.

13. Mayoral M., Bombin S. Neurological Soft Signs in adolescents with first episode of psychosis: two-year follow-up. *Psychiatry Research* 161 (2008) 344-348.

14. Bachmann S, Bottmer C., Schoder J. Neurological soft signs in first episode Schizophrenia: A follow-up study. *Am J Psychiatry*. 2005 162, 2337-2343.

15. Doughty O.J., Done D.J. Is semantic memory impaired in Schizophrenia? A systematic review and metanalysis of 91 studies. *Cognitive Neuropsychiatry*, 2009, 16:6, 473-509.

16. Gomez-Benito J, Guilera G, Pino O, Rojo E. The screen for cognitive impairment on psychiatri: diagnostic-specific standarization in psychiatric ill patient. *BMC Psychiatry* 2013, 13: 127-139.

17. Dr Z Nassreddine, *Montreal Cognitive Assessment*. Copyright 2003-2014.  
[www.mocatest.org](http://www.mocatest.org)

18. Hoops S., Nazem S. Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and

Dementia in Parkinson Disease. *Neurology* 2009; 73 , 1738-1745.

19. Freitas S, Simones M. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Validation study for Frontotemporal Dementia. *Journal of Geriatric Psychiatry and neurology* 2012, 23, 146-154.

20. Fisekovic S., Memic A., Pasalic A. Correlation Between MoCA and MMSE for the assesment of cognition in Schizophrenia. *Acta Informa Med*, 2012: 20 (3): 186-189.

21. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005, 53 (4), 695-9.

22. Gomez F et al. Applicability of the MoCA-S test in populations with little education in Colombia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012, Sep 20.

23. Reglamento de la Ley General de Salud en Material de Investigación para la Salud. [www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rigsmis.html](http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rigsmis.html)

24. Preda A et al. A screening instrument for the assesment of cognition in schizophrenia. In Abstracts from the 13<sup>th</sup> International congress on Schizophrenia Research. *Schizophrenia Bulletin* 2011; 37 (S1): 225-226.

25. Jansen J., Diaz-Caneja A., Reig S., Bombin I. Brain Morphology and neurological soft signs in adolescents with first-episode psychosis. *The British Journal of Psychiatry*. 2009, 195, 227-233.

26. Chen EYH, Shapleske J, Luque R The Cambridge Neurological Inventory, a clinical instrument for assesment of soft Neurological signs Psychiatry Res 1995; 56: 183-204.

## ANEXOS

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### **“Relación de Signos Neurológicos Blandos y deterioro cognitivo evaluado con el test de MoCA en pacientes con Esquizofrenia Vs Controles”**

Me han informado que:

Yo : \_\_\_\_\_

(Paciente con diagnóstico de esquizofrenia, tratado en Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez o paciente sano).

El objetivo de este estudio es beneficiar el conocimiento de el trastorno de esquizofrenia y depresión con o sin, síntomas psicóticos, sea aplicado en la exploración clínica de pacientes con estas afecciones, para mejorar la precisión diagnóstica.

**PROCEDIMIENTOS A REALIZAR:** La aplicación de 1 escalas clínicas una de ellas llamada, Escala de Evaluación Neurológica esta es una escala que consta de la evaluación de 26 pruebas no invasivas, que tiene una duración de 25 minutos aproximadamente. Además de la aplicación de la escala de evaluación cognitiva de Montreal que comprende una hoja de evaluación y se realiza en 10-15 minutos máximo por el evaluador, y que estoy de acuerdo en que se me realice.

**EFFECTOS INDESEABLES Y RIESGOS** No existen riesgos no efectos indeseables ya que no se realizarán estudios de laboratorio o de imagen, solo llenarán con tinta las escalas antes mencionada.

**BENEFICIOS PARA LAS PERSONAS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO** No obtendrá ningún beneficio directo. **Ya que esto es en beneficio del estudio científico de la esquizofrenia y el auxilio diagnóstico por medio de la exploración física neurológica.** No se le proporcionará un resultado, ya que este no influirá en el tratamiento en su enfermedad. Pero si podrá, ayudar a conocer mejor y tratar esta enfermedad en un futuro.

**CONSIDERACIONES ECONOMICAS.** Estudio no representará ningún costo adicional para el paciente o su familiares

**CONFIDENCIALIDAD.** Si usted acepta participar en este estudio es necesario que sepa, **que toda la información aquí registrada será manejada con absoluta responsabilidad.**

**DERECHO A ABANDONAR EL ESTUDIO:** Usted en cualquier momento puede abandonar el estudio

**INFORMACION ACERCA DE MI MUESTRA.** Los resultados de **las escalas las cuales usted realice no se proporcionarán a alguien solo lo usaremos de forma interna en el presente estudio.** los estudios realizados a su muestra no serán entregados.

**AUTORIZACION** He leído el contenido de este escrito, y he decidido por mi voluntad propia participar en este estudio.

Nombre del voluntario

firma

fecha

Nombre y firma del testigo

Fecha:

**El escrito manifiesta haber explicado ampliamente los detalles importantes de este estudio al sujeto**

**voluntario y haber solucionado dudas**

Nombre del investigador José Angel Ramírez Gutiérrez  
email: angelrmz83@hotmail.com  
Fecha:



B.- pie dominante

Preguntar al sujeto que demuestre con patearía una pelota

Der.- el sujeto patea la pelota con el pie derecho,

Izq.- El sujeto patea la pelota con el pie izquierdo

Calif\_\_\_\_\_

C.- Ojo dominante

Pregunte al sujeto con los 2 ojos abiertos que observe a la distancia un objeto a través de un agujero en el centro de una carta de 7.62 \* 12.7 cms, sostenido con ambas manos 45.72 cms enfrente del sujeto. El sujeto cerrara un ojo al momento que le dira al examinador con que ojo cerrado el sujeto pierde de vista el objeto

Der.- sujeto pierde de vista con el ojo izquierdo

Izq.- sujeto pierde de vista con el ojo derecho.

Calif\_\_\_\_\_

### 6. Integración audio-visual

El sujeto se le pide que relacione un grupo de "tapping sound" con uno de los 3 grupos de puntos presentados en una tarjeta de 5 (12.7 cms) \* 7 (17.78 cms) pulgadas. Se le pide al sujeto que cierre los ojos durante la repetición. Se realizan 3 ensayos para asegurarse que el sujeto entendi las instrucciones. Nota: realice 3 ensayos.

0.- sin errores

1.- 1 error

2.- 2 o más errores

Calif\_\_\_\_\_

### 7. Esteroagnosia

Se le pide al sujeto que, con los ojos cerrados identifique un objeto que sera colocado en su mano. Se le pide que siente el objeto con el pulgar y el índice de una mano y que tome el tiempo que sea necesario. Si el sujeto no puede nombrar el objeto, se le pide que describa para que se usa ese objeto. El sujeto iniciara con la mano dominante basado en la evaluación previa de dominancia, o con la mano con la cual el/ella escriben, si tiene una dominancia mixta. Las instrucciones son repetidas al inicial del segundo intento.

0.- sin errores

1.- 1 error

2.- 2 o mas errores

Calif\_\_\_\_\_

### 8. Grafiestesia

Se le pide al sujeto que con los ojos cerrados identifique el numero escrito con lápiz en la punta de su índice. El orden de las manos está determinado similar al caso de la estereoagnosia

0.- sin errores

1.- 1 error

2.- 2 o más errores

Calif\_\_\_\_\_

### 9. Test puño-anillo

Se le pide al sujeto que alterne con su mano en la mesa, las posiciones de puño, con el pulgar sobre

el punto intermedio de las falanges o en la posición de anillo con las puntas del dedo índice y pulgar tocándose y los 3 dedos restantes extendidos. El sujeto levantara su brazo en perpendicular con la mesa con cada cambio de posición. Si el sujeto no realiza el movimiento con precisión o de forma tal que no puede ser evaluada, el sujeto será detenido para reinstruccionarse e iniciar el test nuevamente. El sujeto repetirá cada cambio de posición en 15 ocasiones.

0.- Sin alteraciones mayores del movimiento después de la 1a repetición. Los errores se limitan a la extensión incompleta de los dedos en la posición de anillo y no mas de 2 vacilaciones en la transición de puño a anillo o viceversa y no más de 1 confusión puño/anillo

1.- Sin alteraciones mayores del movimiento después de la primera repetición “of comple..” (interrupción), mas de 2 vacilaciones en la transición de puño a anillo, dificultad en el desarrollo y un movimiento suave y constante, 3 o 4 confusiones puño/anillo

2.- Alteraciones mayores del movimiento o “comple...” o mas de 4 confusiones puño-anillo o vacilaciones.

Calif\_\_\_\_\_

### 10.- Test puño-borde-palma

Se le pide al sujeto, usando un patrón rítmico y suave, para colocar la mano en posiciones de puño, borde, y palma. El sujeto no tendrá contacto con la superficie de la mesa entre cada cambio de la posición de mano, pero no realizara completa flexión del brazo. El sujeto repetirá cada secuencia de posiciones en 15 ocasiones.

0.- Sin alteraciones del movimiento después de la 1a repetición. Los errores se limitan a extensión incompleta de los dedos, en la posición del anillo y no más de 2 vacilaciones en una posición a la siguiente y no más de un error en la posición palma.

1.- Sin alteraciones mayores después de la 1a repetición o “complete...” mas de 2 vacilaciones en la transición de una posición a otra, dificultad en el desarrollo y mantenimiento dificultad para desarrollar y mantener un movimiento constante y suave. 3 o 4 confusiones en la posición a otra, o cualquier total de 3-4 errores

2.- Alteraciones mayores del movimiento o “compl....” o más de 4 vacilaciones en el cambio de posición.

Calif\_\_\_\_\_

### 11. Test Ozeretski

Se le pide al sujeto que coloque ambas manos sobre la mesa, una con la palma hacia abajo y la otra con el puño cerrado. Posteriormente se le pide al sujeto que de forma simultanea alterne la posición de las manos en un movimiento continuo. Se le solicita que repita este movimiento 15 veces.

0= Sin mayores alteraciones del movimiento después de la 1a repetición; los errores están limitados a no mas de 2 vacilaciones en la transición de una posición a la siguiente y no más de un errores en la posición de palma.

1= Sin alteraciones mayores del movimiento después la 1a repetición o “complete breakdown of motion”;(arresto del movimiento) más de 2 vacilaciones en la transición de una posición a la siguiente, confusiones en la posición o cualquier total de 3, pero no más de 4 errores.

2= Alteraciones mayores del movimiento o “complete breakdown of motion” o mas de 4 vacilaciones o confusiones en la posición.

**12. Memoria**

Se le dicen 4 palabras (verde, gorrión, zanahoria y piano) al sujeto y se le pide que las repita inmediatamente después de que se le dicen. Si el sujeto es incapaz de repetir las 4 palabras correctamente, nuevamente se le mencionan. Si aun así, el sujeto no puede repetir las 4 palabras después de 3 intentos, se concluye el test y se le da al sujeto una puntuación de 2 para ambas partes del reactivo. Si el sujeto es capaz de repetir las 4 palabras después de la presentación inicial o 2 presentaciones subsecuentes, se le pide al sujeto que recuerde estas palabras y se le solicita que repita nuevamente estas palabras por 2 ocasiones durante la entrevista. Después de 5 a 10 minutos se le pide al sujeto que repita las 4 palabras.

0= El sujeto recuerda todas las palabras

1= El sujeto recuerda 3 palabras

2= El sujeto recuerda menos de 3 palabras

A los 5 minutos Calif:\_\_\_\_\_

A los 10 minutos Calif:\_\_\_\_\_

**13. Rhythm tapping Test**

Parte A: Se le pide al sujeto que con los ojos cerrados reproduzca exactamente una serie de sonidos. El sujeto puede tener los ojos abiertos mientras reproduce los sonidos (un asterisco representa un golpe fuerte, los puntos restantes son golpes suaves).

0= Sin errores

1= un error ya sea en la discriminación entre los sonidos fuertes y suaves, ritmo o un error en el número de golpes.

2= más de un error

Calif\_\_\_\_\_

Parte B: Se le pide al sujeto que produzca una serie de pulsaciones

0= sin errores

1= 1 error

2= más de 2 errores

Calif\_\_\_\_\_

**14. Movimientos alternados rápidos**

Se le pide al sujeto que coloque sus manos hacia abajo sobre los muslos. El sujeto iniciando con la mano derecha, debe golpear ligeramente la pierna contraria con la palma de la mano hacia arriba en un movimiento alternado. El sujeto debe ejecutar este movimiento 20 veces con cada mano.

0= sin alteraciones mayores en el movimiento, vacilación o error en la colocación de la mano.

1= sin alteraciones mayores del movimiento o 1-2 vacilaciones o errores en la colocación de la mano

2= alteración mayor del movimiento o 3 o más vacilaciones o errores en la colocación de la mano.

Mano dominante calif:\_\_\_\_\_

Otra Mano calif:\_\_\_\_\_

### 15. Oposición de dedo pulgar

Mientras se encuentra el evaluador enfrente del sujeto, se le pide al sujeto colocar ambas manos con la palma hacia arriba y con los dedos completamente extendidos en sus muslos. El sujeto iniciara con la mano dominante y tocara la punta de sus dedos con la punta de su pulgar desde el indice hasta el meñique, regresando al índice, para un total de 10 repeticiones.

NOTA: Observar la otra mano para completar el ítem 16.

0= sin arrestos en el movimiento y no más de un error..(no arrestos en el movimiento)

1= sin arrestos en el movimiento o 2-3 errores

2= Alteraciones mayores del movimiento o 4 o más errores.

Calif\_\_\_\_\_

### 16. movimientos en espejo

La mano con la cual no se encuentra realizando el ítem 15, se observan los movimientos paralelos de los dedos y el pulgar

0= no se observan movimientos de los dedos

1= movimientos menores, inconsistentes o repetitivos de los dedos

2= Movimientos consistentes y distintivos de los dedos

Calif\_\_\_\_\_

### 17. Extinción (test cara-mano)

Al sujeto sentado, con las manos sobre las piernas y palmas hacia abajo, sobre las rodillas con los ojos cerrados. Se le indica que se le tocara, la mejilla, mano o ambos y su le pide que indique en donde fue tocado .Si el sujeto solo nombra donde se le toco, se le pide solo cuando ocurre esto en la primera ocasión, si sintió que se le toco en algún lugar mas, El toque simultaneo se realiza con un hisopo en el siguiente orden:

Mejilla derecha-mano izquierda

Mejilla izquierda- mano derecha

Mejilla derecha, mano derecha

Mejilla derecha-mano izquierda

Ambas manos y ambas mejillas.

0= sin errores

1= 1 error

2= más de 1 error

Extingue discrimina infarto de cerebral media frontal y parietal, heminegligencia no le hago caso al lado izquierdo del mundo, no

Calif\_\_\_\_\_

### 18. Confusión derecha/izquierda

Se le pide al sujeto que:

Señale su pie derecho (con la mano izquierda??)

Señale su mano izquierda

Que coloque su mano derecha sobre su hombro izquierdo

Que coloque su mano izquierda en el oído derecho

Que señale la rodilla izquierda y el codo derecho del examinador

Con las brazos cruzados del examinador, que señale la mano izquierda del examinador con la mano derecha

El examinador volviendo a cruzar los brazos, el sujeto señale con su mano izquierda la mano derecha del examinador.

0= sin errores

1= 1 error

2= 2 o más errores

Calif\_\_\_\_\_

**19. Siquinesia**, si tengo que cerrar los ojos no tengo q sonreir, depende de la capacidad de inhibir Se le pide al sujeto que siga con la mirada solamente la tapa de una pluma que se movera a los extremos del eje horizontal de la mirada. Si el sujeto mueve la cabeza, se le pide que mantenga quieta la cabeza y que solo siga la tapa con los ojos.

0= sin movimientos de la cabeza

1= movimientos de la cabeza solo en el primer intento, pero ningun movimiento cuando se especifica que se mantenga la cabeza quieta.

2= Movimientos de la cabeza aun cuando se le ha mencionado que no realice movimeintos de la cabeza

Calif\_\_\_\_\_

## **20. Convergencia**

Se le pide al sujeto que siga con la mirada la tapa de una pluma, mientras se mueve hacia la nariz del sujeto.

0= ambos ojos convergen en el objeto

1= 1 o ambos ojos son incapaces de converger completamente, pero pueden converger mas de la mitad de distancia

2= 1 o ambos ojos, no logran converger menos de la mitad de distancia

Calif\_\_\_\_\_

## **21. Impersistencia de la mirada**

Se le pide al sujeto que fije la mirada, sin mover la cabeza, en la tapa de una pluma que estara a 45° en ángulo horizontal del campo visual derecho e izquierdo por 30 segundos

0= Sin desviación de la fijación

1= Desviación de la fijación después de los 20 segundos

2= desviación de la fijación antes de los 20 segundos.

Calif del lado derecho\_\_\_\_\_

Calif del lado izquierdo\_\_\_\_\_

## **22. Test dedo nariz**

Se le pide al sujeto que cierre sus ojos y toque la punta de su nariz con la punta del dedo indice. Primero con el dedo de la mano derecha y luego con el de la izquierda.

0= Sin temblor intencional

1= temblor intencional leve

2= temblor intencional marcado

Calif\_\_\_\_\_

**23. Reflejo glabellar (con martillo y arriba)**

Se le pide al sujeto que fije la mirada en algún punto del cuarto. El examinador toca 10 veces la región glabellar con su dedo índice.

0= 3 o menos parpadeos

1= 4 o 5 parpadeos completos o mas de 6 parpadeos parciales o completos

2= 6 o más parpadeos completos

Calif \_\_\_\_\_

**24. reflejo de (trompa)**

Se le pide al sujeto que relaje y el examinador presiona su dedo sobre el philtrum del sujeto

0= sin contracción del orris orbicularis (fruncimiento de los labios)

2= cualquier contracción del orris orbicularis

Calif\_\_\_\_\_

**25. Reflejo de prensión (no tomar con 2 manos solo 1 de una forma**

Se instruye al sujeto para que no (agarre) cuando el examinador golpea el interior de la palma del sujeto. Este procedimiento es repetido por 2a ocasión solicitándole al sujeto que deletree la palabra ayuda a la inversa.

0= sin flexión de los dedos del sujeto

1= flexión leve de los dedos del sujeto en el primer intento o flexión de cualquiera en el 2o intento

2= flexión marcada de los dedos del sujeto en el primer intento.

Calif\_\_\_\_\_

**26. Reflejo de succión (si voltea y hay dirección al abatelenguas es positivo) neurológicamente como reflejo de búsqueda.**

El examinador coloca el nudillo de un dedo índice flexionado o un abatelenguas entre los labios del sujeto.

0=sin movimiento

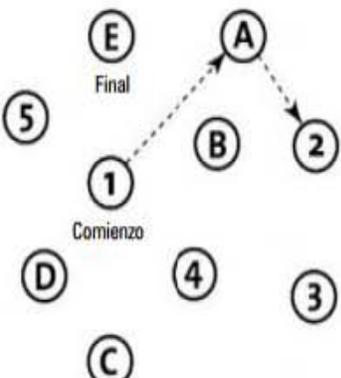
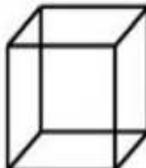
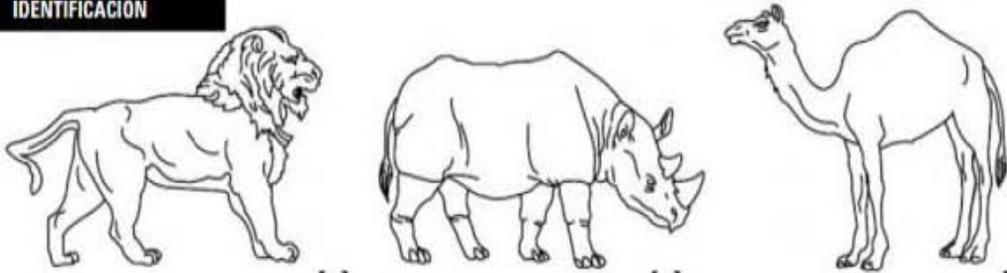
2= cualquier movimiento de succión de los labios del sujeto.

Cal \_\_\_\_\_

**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)**  
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:  
Nivel de estudios:  
Sexo:

Fecha de nacimiento:  
FECHA:

<b>VISUOESPACIAL / EJECUTIVA</b>							 Copiar el cubo	Dibujar un reloj (Once y diez) (3 puntos)	Puntos	
		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	_ / 5
<b>IDENTIFICACIÓN</b>							[ ]	[ ]	[ ]	_ / 3
<b>MEMORIA</b>	Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO			Sin puntos	
		1er intento								
		2º intento								
<b>ATENCIÓN</b>	Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. [ ] 2 1 8 5 4 El paciente debe repetirla a la inversa. [ ] 7 4 2						_ / 2			
		Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores. [ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB					_ / 1			
		Restar de 7 en 7 empezando desde 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.					_ / 3			
<b>LENGUAJE</b>	Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. [ ] Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. [ ]						_ / 2			
		Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. [ ] _____ (N ≥ 11 palabras)					_ / 1			
<b>ABSTRACCIÓN</b>	Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta [ ] tren-bicicleta [ ] reloj-regla						_ / 2			
<b>RECUERDO DIFERIDO</b>	Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS	ROSTRO	SEDA	IGLESIA	CLAVEL	ROJO	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente		_ / 5	
		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]				
Optativo		Pista de categoría								
		Pista elección múltiple								
<b>ORIENTACIÓN</b>	[ ] Día del mes (fecha) [ ] Mes [ ] Año [ ] Día de la semana [ ] Lugar [ ] Localidad						_ / 6			
© Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004 www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30			TOTAL _____ / 30 Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios					