



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE  
PSICOLOGÍA MÉDICA,  
PSIQUIATRÍA Y SALUD  
MENTAL.**

**“ESTUDIO DE ALTERACIONES DEL  
NEURODESARROLLO Y PRESENCIA  
DE SIGNOS NEUROLÓGICOS BLANDOS  
EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON  
ESQUIZOFRENIA.”**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN PAIDO  
PSIQUIATRÍA

PRESENTA:

DRA. GABRIELA C. SANTOS MENDOZA.

TUTOR TEÓRICO : DR. JESÚS DEL BOSQUE GARZA.

TUTOR METODOLÓGICO: DRA. SILVIA ORTIZ LEÓN.  
DRA. ROSA ELENA ULLOA.



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.

## INDICE

	PAG
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
<b>ESTUDIOS GENÉTICOS</b> ALTERACIONES DEL NEURODESARROLLO EXPOSICIÓN VIRAL	<b>5</b>
<b>ESTUDIOS MORFOLÓGICOS</b> <b>Y DE EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA</b>	<b>6</b>
<b>ESTUDIOS DE NEUROFISIOLOGÍA</b> ESTUDIOS DE IMAGEN	<b>7</b>
<b>OBJETIVOS</b> METODOLOGIA	<b>8</b>
<b>CÉDULA DEL DESARROLLO</b> ESCALA BREVE DE APRECIACIÓN PSIQUIÁTRICA (BPRS) ESCALA DE MOVIMIENTO ANORMALES INVOLUNTARIOS (AIMS) PROCEDIMIENTO ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	<b>9</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>10</b>
<b>TABLA No 1</b> ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES Y PERINATALES DE LA MUESTRA	<b>11</b>

<b>TABLA No 2</b> CARACTERISTICAS DEL DESARROLLO DE LA MUESTRA	<b>12</b>
<b>TABLA No 3</b> RESULTADOS DE LA ESCALA DE SIGNOS NEUROLÓGICOS BLANDOS.	<b>13</b>
<b>TLABLA No 4</b> CARACTERISTICAS ELECTROENCEFA GRÁFICAS DE LA MUESTRA	<b>14</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>15</b>
<b>SIGNOS NEUROLÓGICOS BLANDOS</b> ALTERACIONES ELECTROENCEFALOGRÁFICAS CONCLUSIONES	<b>16</b>

# INTRODUCCIÓN

Aunque la esquizofrenia tradicionalmente se describe en adultos, desde 1947 Laretta Bender, definió a la esquizofrenia como “una entidad clínica, que ocurre en la niñez, antes de los 11 años de edad, lo cual revela patología en la conducta en todos los niveles de integración del funcionamiento del sistema nervioso central, ya sea vegetativo, motor, perceptual, intelectual, emocional o social, perturbando de una manera característica el patrón de cada campo del funcionamiento” (1).

Sheila Cantor, reportó que los niños esquizofrénicos, presentaban varias características físicas en común, como hipotonía, disminución de la fuerza muscular, piel aterciopelada y suave, alteraciones en las articulaciones, alteraciones en la marcha etc., así como algunos síntomas como afecto inapropiado, ansiedad, pensamiento fragmentado, hiperacusia, asociaciones libres y neologismos, ambivalencia, pobreza en el discurso, ideación paranoide, alucinaciones e ideas delirantes. (2).

Recientemente se ha reportado que en la esquizofrenia de inicio en la infancia son muy frecuentes las alucinaciones y trastornos del pensamiento y puede estar asociada a otras condiciones como trastorno de la conducta, retardo mental etc. (3), también se menciona los síntomas negativos como anhedonia, apatía, retardo psicomotor, aplanamiento afectivo. Se describe la presencia de signos neurológicos blandos en pacientes que padecen esquizofrenia

y que se encuentran presentes incluso antes de desarrollar la enfermedad, además de otros síntomas como hiperquinesia, alteraciones en el lenguaje y pensamiento etc. (7)

La esquizofrenia plantea un reto apremiante a los abordajes neuroconductuales para entender la enfermedad mental. El abordaje neuroconductual trata de identificar los substratos en el sistema nervioso central (SNC) de una variedad de trastornos psiquiátricos / conductuales. Hay una disfunción subyacente del SNC en los individuos esquizofrénicos. Sin embargo, la naturaleza de esta disfunción del SNC no está bien entendida. La hipótesis dopaminérgica que se apoya en la eficacia de los medicamentos antagonistas de la dopamina sobre los signos de la enfermedad constituye una de las mejor sustentadas para explicar la fisiopatología de la enfermedad. (20) (13)

La prevalencia de esquizofrenia en niños y adolescentes aun no ha sido adecuadamente establecida, se estima que del total de pacientes esquizofrénicos el 0.1 al 1% inicia su enfermedad antes de los 10 años, y un 4% antes de los 15 años.(4)

Los estudios de neurobiología de la esquizofrenia infantil abarcan desde la descripción de alteraciones perinatales y fenotípicas hasta las alteraciones del desarrollo, estudios de genética, neurofisiología y estudios de imagen cerebral.

La esquizofrenia se puede definir como un trastorno heterogéneo de causa desconocida, con al menos 3 mecanismos potencialmente causales: genético, alteraciones del neurodesarrollo y exposición viral.(5)

## **Estudios genéticos:**

Se estima que el riesgo mórbido de toda la vida para esquizofrenia en la población mundial es de aproximadamente el 1%, y los estudios de familias han demostrado que los familiares de esquizofrénicos tienen un riesgo significativamente mayor para el trastorno. Los riesgos más altos se observan en los gemelos idénticos de esquizofrénicos (48%) y en los hijos de dos padres esquizofrénicos (46%). Un comienzo más temprano de la esquizofrenia podría estar asociado a éstos casos. (23)

En apoyo a esto, un gran estudio familiar de la esquizofrenia realizado en Suecia demostró que la edad de inicio más temprana en el probando se asociaba con un aumento del riesgo de esquizofrenia en los familiares(22)

Otros estudios epidemiológicos respalda un incremento del riesgo para los familiares de esquizofrénicos infantiles en comparación con las tasas de la población general, pero no superior al encontrado en familiares de esquizofrénicos adultos.( 22) (23).

## **Alteraciones del neurodesarrollo:**

En estudios recientes, se reportó la presencia de complicaciones obstétricas las cuales favorecen la presencia de alteraciones del neurodesarrollo y aumentan el riesgo de esquizofrenia, dichas complicaciones las dividen en tres grupos : 1) complicaciones del embarazo (sangrados, diabetes, incompatibilidad de grupo sanguíneo, preeclampsia); 2) anomalías fetales y del desarrollo (bajo peso al nacer, malformaciones congénitas, disminución del perímetro cefálico), y 3) complicaciones del parto (atonía uterina, hipoxia, cesárea urgente). (13)

Se reporta en la literatura, mediante estudios con resonancia magnética, que el síndrome velocardiofacial se ha observado en un número de casos de esquizofrenia de inicio en la infancia, se acompaña de disminución del volumen del lóbulo temporal, particularmente del giro temporal superior y del hipocampo, alteraciones concordantes con las ya descritas en la literatura sobre esquizofrenia y que apoyan la hipótesis de alteraciones en el neurodesarrollo. (16)

## **Exposición viral:**

Con respecto a la exposición viral se describe en un estudio epidemiológico, que abarcó a 121 madres de pacientes con esquizofrenia, el 70% de ellas padeció influenza durante el segundo trimestre , lo que también se asoció a complicaciones obstétricas y riesgo de esquizofrenia. (14)(15) (24)

## **Estudios morfológicos y de exploración neurológica:**

Los signos neurológicos blandos se pueden definir como la presencia de signos de decrementos en la ejecución, que presentan los pacientes en un examen neurológico sin que se identifiquen trastornos neurológicos mayores. Estas desviaciones se pueden expresar por trastornos de la percepción, alteraciones sensoriales, lenguaje, memoria, control de impulsos o la función motora. Alteraciones que pueden estar relacionadas con trastornos genéticos, alteraciones bioquímicas, alteraciones cerebrales perinatales o durante los años críticos para el

desarrollo y madurez del SNC.(9) Algunos autores han indicado que los signos neurológicos blandos que presentan algunos niños con disfunción cerebral, no reflejan daño cerebral sino inmadurez en el desarrollo del cerebro, Denkla es uno de varios autores que trata de hacer una distinción entre aquellos “signos blandos” que aunque pueden ser muy sutiles serían anormales en cualquier edad y aquellos que sería normal encontrarlos en los niños más pequeños. La implicación es que los primeros estarían reflejando evidencia de lesión cerebral, mientras que los otros no. Lesiones estructurales o bioquímicas que ocurren durante la vida fetal pueden desviar los programas genéticos para el desarrollo. El resultado puede ser una alteración macroscópica en la organización del cerebro, más tardíamente alteraciones sutiles pueden retardar el ritmo del desarrollo y ser responsables de lo que se ha llamado rezago maduracional.(7) (9)

En esquizofrenia, se ha reportado la presencia de éstos signos neurológicos blandos, como alteraciones motoras, de la coordinación y alteraciones sensoriales que se encuentran relacionados con factores genéticos, así como abuso de alcohol y tabaco materno durante el embarazo. Todos aquellos factores que afecten el neurodesarrollo fetal aumentarán el riesgo de padecer trastornos psicóticos, particularmente esquizofrenia.(17) (10)(18).

Se reportó que en el 67% de los pacientes esquizofrénicos se encontraban presentes éstos signos de los cuales el 19% de ellos, no había recibido ningún tipo de tratamiento farmacológico y que éstos signos se van a encontrar independientemente de que los pacientes hallan o no recibido tratamiento farmacológico.(7)

En 1972 se realizó un estudio de presencia de signos neurológicos blandos en un grupo de niños sanos ( N=265) entre 11-13 años de edad, la investigación fue parte de un amplio estudio de detección de la presencia de signos tempranos en esquizofrenia; muchos de ellos tienen familiares con esquizofrenia lo que genéticamente aumentó el riesgo para desarrollarla. Posteriormente en 1991 el 91.3% de ésta muestra desarrolló esquizofrenia por lo que los autores concluyen que la presencia de signos neurológicos blandos nos dan indicios importantes en la comprensión de la esquizofrenia desde la perspectiva del neurodesarrollo.(17)

Se reporta una combinación de otras variables como factores de riesgo para desarrollar esquizofrenia, como son: déficits de la memoria verbal, torpeza motora e inatención.(19). En un estudio prospectivo, realizado en la UCLA, la mayoría de los niños esquizofrénicos tenían retrasos significativos del desarrollo. Han surgido hallazgos convergentes de estudios de la esquizofrenia de comienzo en la infancia realizados en

los Institutos Nacionales de Salud Mental (NIMH) en Estados Unidos de Norte América. Los reportes de los padres en la valoración inicial y la revisión de los primeros registros de los niños esquizofrénicos estudiados reportaron que el 60% de los sujetos satisfacían los criterios para trastornos previos del desarrollo del lenguaje. (23)

### **Estudios de neurofisiología:**

Hill y Abendson, reportaron prevalencias de EEG anormales (25-30%) en pacientes esquizofrénicos, informaron acerca de paroxismos focales de ondas lentas y de espigas sobre una o ambas zonas temporales; informaron que en pacientes catatónicos hay ondas moderadamente lentas distribuidas difusamente en todas las derivaciones; así como actividad anormal en espiga de los núcleos frontales basales y del tálamo óptico.(7) Otros de los hallazgos importantes reportan disminución de la actividad alfa total, (saletto y cols. 1990; Shagass y cols. 1984).

Pocos estudios han examinado los marcadores biológicos en esquizofrenia, se han reportado anomalías neurobiológicas que incluyen déficit en los movimientos de búsqueda de los ojos, la respuesta autonómica, con resonancia magnética se reporta alargamiento en los cuernos ventriculares frontales izquierdos, alargamiento de las regiones caudadas izquierdas, incremento progresivo del tamaño ventricular, la disminución del volumen cerebral total fue correlacionada con la presencia de síntomas negativos, éstos hallazgos son importantes para entender los mecanismos etiológicos, aunque ninguno es diagnóstico. (4)

En estudios postmortem, Nieto y Escobar, encontraron gliosis diseminada, con predilección por áreas periventriculares y perivasculares de regiones mesencefálicas y diencefálicas, posteriormente Stevens, encontró hallazgos similares, localizados principalmente en hipotálamo, mesencéfalo y sustancia innominata, alteraciones que no tenían relación con la utilización de tratamientos farmacológicos.(8)

### **Estudios de imagen:**

Con respecto a la arquitectura cerebral, se ha demostrado cambios anatómicos en pacientes esquizofrénicos con tomografía computarizada y producción de imágenes de resonancia magnética (IRM). Uno de los hallazgos más reproducidos en la investigación de la esquizofrenia es que los ventrículos tercero y cuarto están alargados. Los estudios histológicos de la estructura fina de cerebros de pacientes esquizofrénicos han detectado anomalías citoarquitectónicas sutiles, incluida la pérdida o el desarreglo de tejido del hipocampo. Los estudios de tomografía de emisión de positrones indican un hipometabolismo relativo en una variedad de estructuras cerebrales, incluidos los lóbulos frontales. El número y la diversidad total de estas anomalías han resultado en una situación en donde, aunque hay una concordancia general en que muchos individuos esquizofrénicos tienen alguna forma de disfunción del SNC, todavía tiene que detallarse la naturaleza específica de ésta. Así pues, el reto principal de un abordaje neuroconductual a la esquizofrenia es dilucidar la naturaleza de los deterioros del SNC que subyacen a este trastorno.(20) (21) (22)

**OBJETIVOS:**

Conocer la presencia de alteraciones perinatales, signos neurológicos blandos y alteraciones electroencefalográficas en niños y adolescentes con esquizofrenia.

# **METODOLOGÍA**

## **OBJETIVOS:**

Conocer la presencia de alteraciones perinatales, signos neurológicos blandos y alteraciones electroencefalográficas en niños y adolescentes con esquizofrenia.

## **METODOLOGIA:**

### **Población a estudiar:**

El estudio se realizó en pacientes que acudieran al H. P. Infantil Dr. "Juan N. Navarro", en los servicios de urgencias, unidad de adolescentes mujeres y unidad de adolescentes varones, dentro del periodo comprendido entre septiembre del 2002 y febrero del 2003, y que cumplieron con lo siguientes criterios de inclusión:

### **Criterios de Inclusión:**

Se incluyeron los pacientes, de ambos sexos, quienes cumplieron con diagnóstico de Esquizofrenia según criterios del DSM-IV.

Que tengan entre 6-18 años de edad y cuyos padres o tutores accedieron a la investigación.

### **Criterios de Exclusión:**

Se excluyeron aquellos pacientes que no estuvieron de acuerdo en participar en el estudio.

Así como a los pacientes cuyos padres o tutores no estuvieron de acuerdo en participar.

Se excluyeron a quienes no cumplieron con los criterios de esquizofrenia, según el DSM-IV.

Se excluyeron pacientes con antecedentes de uso y abuso de sustancias, así como pacientes que se encontraban en estado de agitación psicomotriz.

## **METODOLOGÍA**

### **Instrumentos de evaluación :**

#### **Escala de signos neurológicos blandos.**

Es una escala que se realiza mediante la exploración física, el clínico le pide al paciente que realice cada test el cual explica y se asegura que el paciente ha entendido lo que va a hacer, se compone de 6 subescalas conformadas por: 1) motor complejo (test puño-anillo, prueba puño-borde-palma, producción rítmica, reproducción rítmica, movimientos alternados rápidos, test de ozeretski, oposición dedo pulgar); 2) otros motores (movimientos de brazos, temblor, movimientos en espejo, sinquinesis, test dedo nariz) 3) sensorial ( Integración audio-visual, estereognosis, grafestesia, extinción test cara-mano, posición negada, confusión derecha-izquierda ); 4) movimientos extraoculares (convergencia, impersistencia en la mirada); 5) reflejos primitivos(reflejo glabellar, reflejo de trompa, reflejo de prensión, reflejo de succión, reflejo palmomentoniano); 6) motor (test talón-punta, test de Romberg). Se califica en el momento de la exploración física basada en un anexo que incluye la escala, la calificación va del 0-2 donde el 0 es normalidad, y 2 es severidad. (Richard D.1998)

#### **Cédula del desarrollo.**

Adaptada de la entrevista semiestructurada para escolares, incluye AHF, APP, APNP, antecedentes peri, pre y postnatales, desarrollo psicomotor, desarrollo del lenguaje, desarrollo de hábitos, datos académicos, la cédula se proporciona a los padres para que ellos la respondan las opciones son bueno, regular, malo, así como las de sí o no y preguntas abiertas. (Coello 1999)

#### **Escala Breve de Apreciación Psiquiátrica (BPRS)**

Consta de 18 apartados que miden psicopatología general, síntomas psicóticos positivos y negativos y alteraciones del comportamiento. En cada reactivo se consideran 7 grados de severidad (desde 1= ausente hasta 7= extrema). La presencia y severidad de cada síntomas se debe evaluar al momento de la entrevista y algunos apartados se califican a en los últimos tres días. La información se obtiene del paciente y sus familiares u otras personas que estén al cuidado del paciente. (Apiquian, 2000)

#### **Escala de movimientos anormales involuntarios (AIMS)**

Evalúa la presencia y severidad de la disquinesia tardía. Se compone de apartados que evalúan la severidad de los movimientos en la región oro-facial, las extremidades y el tronco y una evaluación global donde se califica la severidad de los movimientos, el grado de incapacidad y la percepción del paciente de estos movimientos anormales. La calificación de los diferentes apartados va del 0 (ausencia) al 4 (mayor severidad). Se acompaña de un manual de aplicación (Apiquian, 2000).

**Procedimiento:**

Previo consentimiento informado, se realizó una entrevista y se aplicaron las escalas ya mencionadas, se revisaron los resultados de los EEG en los expedientes de los pacientes.

**Análisis estadísticos:**

Se utilizó estadística descriptiva. Se utilizaron las pruebas chi cuadrada y t de Student para la comparación de frecuencias y promedios respectivamente. El nivel de significancia se estableció con  $p < 0.05$ .

**Tabla 1:**  
**Antecedentes médicos que pueden producir disfunción sexual y**  
**fármacos relacionados con disfunción sexual**

<p>* Enfermedades Vasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aterosclerosis</li> <li>- Enfermedad vascular periférica</li> <li>- Infarto al miocardio</li> <li>- Hipertensión arterial</li> <li>- Resultante de radioterapia</li> <li>- Relacionada con tratamiento para cáncer prostático</li> <li>- Trauma vascular y nervioso</li> <li>- Medicamentos relacionados con el tratamiento de enfermedad vascular</li> </ul>	<p>* Condiciones endocrinas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipertiroidismo</li> <li>- Hipotiroidismo</li> <li>- Hipogonadismo</li> </ul> <hr/> <p>* Condiciones peneanas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad de Peyronie</li> <li>- Epispadias</li> <li>- Priapismo</li> </ul> <hr/> <p>* Estados nutricionales</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Desnutrición</li> <li>- Deficiencia de Zinc</li> </ul>	<p>* Medicamentos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antidepresivos</li> <li>- Antipsicóticos</li> <li>- Antihipertensivos</li> <li>- Antiulcerosos</li> <li>- Inhibidores de la 5-alfa reductasa</li> <li>- Hipocolesterolemiantes</li> </ul>
<p>* Enfermedades Sistémicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabetes mellitus</li> <li>- Escleroderma</li> <li>- Falla renal</li> <li>- Cirrosis hepática</li> <li>- Dislipidemia</li> <li>- Hipertensión arterial</li> </ul>	<p>* Enfermedades hematológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anemia de células falciformes</li> <li>- Leucemia</li> </ul>	
<p>* Enfermedad neurogénica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epilepsia</li> <li>- Enfermedad vascular cerebral</li> <li>- Esclerosis múltiple</li> <li>- Síndrome de Guillain-Barré</li> <li>- Enfermedad de Alzheimer</li> <li>- Traumatismo craneoencefálico</li> </ul>	<p>* Procedimientos quirúrgicos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervención cerebral o medular</li> <li>- Disección de nódulos linfáticos retroperitoneales o pélvicos</li> <li>- Bypass aortoiliaco o aortofemoral</li> </ul>	
<p>* Enfermedades respiratorias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> <li>- Apnea del sueño</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prostatectomía parcial o total</li> <li>- Proctocolectomía</li> <li>- Cistectomía</li> </ul>	

## 6. Instrumentos Utilizados (se incluye una copia de los mismos en el Anexo)

- a. Escala de Hamilton para la Depresión de 17 ítems (HDRS)<sup>1,2</sup>. Se trata de un instrumento heteroaplicado que evalúa la gravedad del cuadro depresivo. El marco de referencia temporal es el momento de la entrevista excepto para algunos ítems (el de sueño explora los 2 días previos). La puntuación global se obtiene sumando las de cada ítem. Existen distintos puntos de corte o normas de interpretación. Los de Bech (1996) son: 0-7: no depresión; 8-12: depresión menor; 13-17: menos que depresión menor; 18-29: depresión mayor; 30-52: más que depresión mayor.
- b. Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX)<sup>Error!Marcador no definido.</sup>. Es un instrumento autoaplicado, que consta de 5 ítems (deseo-impulso, excitación, lubricación vaginal/erección, capacidad para alcanzar el orgasmo, satisfacción-placer en el orgasmo). Permite evaluar la intensidad de la disfunción sexual. El marco de referencia temporal es la semana previa. La puntuación puede oscilar entre 6 y 30; no existen puntos de corte, sólo se considera que a mayor puntuación, mayor disfunción sexual.
- c. Escala de Impresión Clínica Global (CGI)<sup>3</sup>. Aunque existe una versión autoaplicada, la utilizada aquí es la heteroaplicada, que consta de dos ítems. El primero (CGI-SI), valora la gravedad, con un puntaje de 1 a 7 (de menor a mayor gravedad); el segundo ítem (CGI-GI), valora la mejoría del cuadro debido a las intervenciones terapéuticas con un puntaje igual al otro ítem. Se trata de una escala descriptiva que proporciona información cualitativa sobre la gravedad del cuadro y sobre el cambio experimentado por el paciente con respecto al estado basal.
- d. Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG)<sup>Error!Marcador no definido.,4</sup>. Constituye una escala heteroaplicada de un solo ítem, que evalúa el funcionamiento general de los enfermos psiquiátricos a lo largo de un hipotético *continuum* de salud-enfermedad. Proporciona una puntuación única sobre la actividad del paciente; esta puntuación oscila entre 100 (actividad satisfactoria) y 1 (expectativas manifiestas de muerte). Esta puntuación

también es conocida como GAF (por las siglas en inglés, correspondientes a Global Assessment Function). El marco de referencia temporal es el momento actual.

e. Escala de Calidad de Vida para la Depresión (QLDS)<sup>5,6</sup>. Es un instrumento autoaplicado que evalúa la calidad de vida en los pacientes con depresión. Consta de 34 ítems que proporcionan una puntuación global que oscila entre 0 y 34. El marco de referencia temporal es el momento actual. No existen puntos de corte. A mayor puntuación, peor calidad de vida.

f. Escala de Efectos Secundarios (UKU)<sup>7</sup>. Es una escala heteroaplicada que valora los efectos secundarios producidos por psicofármacos. Consta de 56 ítems que se agrupan en 4 subescalas diferentes (efectos psíquicos, efectos neurológicos, efectos autonómicos y otros efectos) y evalúan el grado en que están presentes diferentes signos y síntomas, así como su relación causal con la medicación. Adicionalmente, evalúa la interferencia de los efectos secundarios sobre el funcionamiento diario del paciente y sus consecuencias sobre la toma de medicación. No existen puntos de corte propuestos. A mayor puntuación, mayor gravedad.

## **7. Procedimiento**

### FASE I: Detección de la muestra

Para la detección de los pacientes, se identificaron (entre julio y septiembre del 2004) aquellos que presentaran diagnóstico clínico de Depresión Mayor en los servicios de Preconsulta y Urgencias del Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”, S.S.A. Una vez identificados, se les realizó una entrevista breve para explicarles la intención y el procedimiento del estudio, a fin de que decidieran su participación en él.

## FASE II: Selección de la muestra y obtención de basal para Instrumentos

Una vez decidida la participación, se les aplicó la Escala de Hamilton para la Depresión de 17 ítems. Aquellos pacientes que obtuvieran una puntuación de 18 ó mayor, fueron incluidos en el estudio e, inmediatamente, se les aplicó la batería de instrumentos antes mencionados.

## FASE III: Asignación a grupo de tratamiento

Se realizó asignación por cuotas a cada uno de los grupos de tratamiento farmacológico. A los pacientes asignados a mirtazapina, se les indicó una dosis inicial de 15 miligramos al día (una tableta por la noche, antes de dormir). A los pacientes asignados a anfebutamona, se les indicó una dosis inicial de 150 miligramos al día (una tableta por la mañana).

## FASE IV: Evaluaciones subsecuentes

Se realizaron evaluaciones a los 7, 14, 28 y 56 días después de haber iniciado el medicamento. Las dosis se modificaron de acuerdo al criterio del investigador (considerando la evolución clínica y efectos adversos de los fármacos).

## FASE V: Análisis Estadístico

Los datos arrojados por el estudio, se analizaron mediante medidas de tendencia central (media y desviación estándar) y prueba de  $t$  pareada para la comparación de las mediciones que arrojaran las variables numéricas continuas. Para el análisis multivariado, se utilizó ANOVA. Para las variables discretas, se construyeron tablas de frecuencia observada y se analizaron mediante chi cuadrada, contra las frecuencias esperadas. Para el análisis de asociación entre pruebas y grupos se realizó una correlación parcial de coeficientes de Pearson. Para cada una de las pruebas estadísticas utilizadas se calculó la probabilidad ( $p$ ). El valor de  $\alpha$  fue fijado en 0.05. Para la realización del análisis, se hizo uso de la versión 10.0.1 del programa SPSS para Windows.

- 
- <sup>1</sup> Hamilton M. **A rating scale for depression.** *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;12:56-62.
- <sup>2</sup> Ramos-Brieva J A, Cordero Villafáfila A. **Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión.** *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1986;14:324-34.
- <sup>3</sup> Guy W. Clinical Global Impression (CGI). **Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU) Assessment Manual.** *Ruekville: National Institute Mental Health,* 1976.
- <sup>4</sup> Endicott J, *et al.* **The Global Assessment Scale: a procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance.** *Arch Gen Psychiatry.* 1976;33:766-771.
- <sup>5</sup> Hunt SM, McKenna SP: **The QLDS, a scale for the measurement of quality of life in depression.** *Health Policy.* 1992;22:307-19.
- <sup>6</sup> Cervera-Enguix S, *et al.* **The development and validation of a Spanish version of the quality of life in depression scale (QLDS).** *Eur Psychiatry.* 1999;14:392-8.
- <sup>7</sup> Lingjaerde O, *et al.* **The UKU side effect rating scale.** *Acta Psychiatr Scand* 1987; 76(Suppl. 334): 1-100.

## **RESULTADOS**

Se incluyeron 15 pacientes en el estudio, de los cuales 11 son del género masculino (73.3%), y 4 pacientes son del género femenino (26.7%), con un rango de edad que varía de 13 a 18 años y una media de 16.3 años, reportándose un grado de escolaridad de 5 a 9 años aproximadamente con una media de 7.27, 60% de los pacientes se reportó un rendimiento académico por abajo del promedio.

La tabla No. 1 muestra los antecedentes heredofamiliares y perinatales de la muestra. Se encontró en 10 pacientes complicaciones durante el embarazo (66.7%) siendo las más frecuentes las náuseas y vómitos (20%), y presencia de hemorragias, amenaza de aborto y amenaza de parto prematuro en un 46.7%; 12 pacientes (80%) nacieron por parto vaginal; se reportaron complicaciones durante el parto en 9 pacientes (60%), de los cuales 6 pacientes (40%) presentaron posición pélvica, 2 pacientes (13.3%) ameritaron transfusión sanguínea y 1 paciente (6.7%) fue obtenido con fórceps. Se reportaron problemas postnatales en 3 pacientes (20%). El peso al nacer fue de 2986.67 grs en promedio  $\pm$  271.55 grs, y talla al nacer de 45.73 cm en promedio  $\pm$  2.74 cms.

En la tabla No. 2 se reportan las características del desarrollo obtenidas en esta muestra que abarcan desde desarrollo psicomotriz (sostén cefálico, sedestación, deambulación, correr), desarrollo del lenguaje (balbuceo, primeras palabras, primeras frases, inicio de lenguaje estructurado), control de esfínteres, tiempo en el que logró dormir la noche completa.

El BPRS total promedio fue de 14.53 ( $\pm$  7.22); un AIMS Total promedio de 0.06 ( $\pm$ 0.26). En la escala de signos neurológicos blandos (SNB) se obtuvo un total para el género masculino de 48.81 ( $\pm$  8.50) y para el género femenino un total de 54.50 ( $\pm$ 3.10), los promedios y desviación estándar de la escala se muestran en la tabla No. 3. Esta escala se subdivide en 6 subescalas en las cuales se reporta: 1) motor complejo; 2) otros motores; 3) sensorial; 4) movimientos extraoculares; 5) reflejos primitivos; 6) motor.

Las características electroencefalográficas se reportaron en la tabla No. 4, que describe brotes de lentificación difusa de mediano voltaje en región frontotemporal bilateral en 5 pacientes (33.3%); lentificación difusa frontoparietal bilateral durante el sueño de mediano voltaje, en 2 pacientes (13.3%); lentificación generalizada con punta-onda y

ondas lentas frontal bilateral en 5 pacientes (33.3%); lentificación generalizada de bajo voltaje, asimetría, asincronía reportada en 3 pacientes (20.0%).

**Tabla No.1. Antecedentes heredofamiliares y perinatales de la muestra.**

AHF psicóticos	8	(53.3%)
Complicaciones del Embarazo	10	( 66.7%)
Parto vaginal	12	(80%)
Cesárea	3	(20%)
Complicaciones del Parto	9	(60%)
Problemas Postnatales	3	(20%)
Duración de la Gestación (semanas)	38.27	( $\pm$ 1.33)
Peso Nacer (grs)	2986.67	( $\pm$ 271.55)
Talla Nacer (cm)	45.73	( $\pm$ 2.74)

**Tabla No.2. Características del Desarrollo de la muestra.**

<b>Variable</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desviación estándar (+)</b>
Sostén cefálico (meses)	2.87	0.64
Sedestación	6.0	0.38
Deambulaci3n	13.13	1.92
Correr	20.40	3.87
Balbuceo	9.40	2.35
Primeras Palabras	14.47	3.72
Primeras Frases	23.00	4.49
Lenguaje estructurado	37.13	5.54
Control Esfínteres	24.80	6.36
Dormir Noche Completa	12.40	8.33

**Tabla No.3. Resultados de la Escala de Signos Neurológicos Blandos. (SNB)**

<b>SNB</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desviación Estándar (<math>\pm</math>)</b>
1) Motor Complejo	12.20	3.23
2) Otros Motores	11.13	1.95
3) Sensorial	9.06	1.90
4) Movimientos Extra oculares	6.86	1.55
5) Reflejos Primitivos	5.86	2.09
6) Motor	2.20	0.86
Total	103.31	11.6

**Tabla No. 4. Características Electroencefalográficas de la muestra.**

<b>Tipo de trazo</b>	<b>No. De pacientes</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Brotos de lentificación difusa de mediano voltaje en región frontotemporal bilateral.	5	33.3
Lentificación difusa frontoparietal bilateral durante el sueño, de mediano voltaje.	2	13.3
Lentificación generalizada con punta-onda y ondas lentas frontal bilateral.	5	33.3
Lentificación generalizada de bajo voltaje, asimetría, asincronía.	3	20.0

## **DISCUSION:**

### **Antecedentes perinatales y del desarrollo.**

En estudios recientes se refieren a las complicaciones obstétricas como uno de los posibles mecanismos etiológicos de la esquizofrenia, entre estas causas obstétricas de mencionan complicaciones en el embarazo, anormalidades fetales y del desarrollo y complicaciones del parto, en éste estudio encontramos una alta frecuencia de complicaciones durante el embarazo, así como importantes complicaciones durante el nacimiento, el 40% de ellos tenía presentación pélvica, el otro 20% fue obtenido vía cesárea la cual no había sido programada y se realizó por complicaciones en el momento del alumbramiento como preeclampsia severa sin llegar a la eclampsia, exsanguineotransfusión y utilización de fórceps en un paciente, sin embargo se reportaron problemas postnatales en solo el 20% como permanencia en incubadora, fototerapia, y transfusión sanguínea por sangrado excesivo durante el alumbramiento, este reporte bajo de problemas postnatales en relación con la elevada frecuencia de complicaciones durante el nacimiento, puede deberse a que los padres en general, sólo recuerdan cuando sus hijos tuvieron problemas serios y que por ende tuvieron que permanecer internados posterior al nacimiento. A diferencia de lo reportado en la literatura, que los pacientes esquizofrénicos presentan alteraciones en algunas áreas del desarrollo particularmente el lenguaje, en un estudio se reporta que el 72% de los niños no reportaron lenguaje antes de los 30 meses o presentaron déficits grandes en el desarrollo del lenguaje además de presentar problemas en el desarrollo motor, incluidos retrasos para alcanzar hitos del desarrollo y mala coordinación en el 72% e hipotonía en el 28% de los niños. Precedente al comienzo de los síntomas psicóticos, el 82% de los niños fueron calificados como socialmente deteriorados y se presentaron con por lo menos uno de los siguientes pródromos potenciales de esquizofrenia: ansiedad excesiva y pánico, afecto limitado o inapropiado, pensamiento mágico, suspicacia, ansiedad social e hipersensibilidad a la crítica. Y en el 50% se observaron síntomas asociados con hiperactividad (CBCL) (23). En general, hubo síntomas mucho más severos y un deterioro social mucho mayor antes del comienzo de la esquizofrenia en estos niños que los observados en las historias infantiles de esquizofrénicos de comienzo adulto.(21) (25)

En éste estudio encontramos alteraciones sutiles en el desarrollo, principalmente en el ciclo sueño-vigilia, donde los pacientes presentaron una prolongación en el tiempo para lograr dormir la noche completa, el rest

o de las áreas del desarrollo se encuentra dentro de lo normal. Otra de las alteraciones que presentaron fueron el aislamiento, disfunción social y rendimiento escolar por debajo del promedio.

### **Signos neurológicos blandos.**

Actualmente se reporta en la literatura una alta correlación entre la presencia de signos neurológicos blandos y esquizofrenia como parte de una alteración del neurodesarrollo, lo cual explicaría un posible componente etiológico; en éste estudio, encontramos que los signos neurológicos blandos se encuentran presentes en una alta proporción en todos los pacientes que conformaron la muestra, de todos los puntos que marca la escala, donde encontramos mayor alteración en orden de presentación fue en el componente motor complejo, otros motores, sensorial, movimientos extraoculares, movimientos primitivos y motor, lo cual apoya la correlación entre la presencia de éstos signos que algunos autores han llamado signos predictores de la esquizofrenia y dicha enfermedad.

### **Alteraciones electroencefalográficas.**

Se reportan alteraciones electroencefalográficas diversas en pacientes esquizofrénicos, sin reportarse un patrón único de presentación y aunque hay discrepancias en los resultados, la evidencia sugiere que se altera la generación de actividad alfa, presencia de paroxismos focales de ondas lentas y de espigas sobre una o ambas zonas temporales, ondas lentas distribuidas difusamente en todas las derivaciones (8); en éste estudio, se reportaron principalmente 4 tipos de alteraciones en todas ellas se reporta lentificación del ritmo de base, y en el 20% lentificación generalizada, encontrando alteraciones a nivel fronto-temporal, frontal y frontoparietal, de éstos predominan dos tipos de patrones, en un 33.3% para los que presentaron lentificación difusa en región frontotemporal y otro 33.3% con lentificación generalizada con punta-onda y ondas lentas frontales bilaterales, lo que se encuentra en correlación con los estudios de imagen que reflejan alteraciones en éstas regiones cerebrales. (20) (21)(22)

### **Conclusiones.**

En éste estudio que abarcó sólo pacientes esquizofrénicos, encontramos una correlación importante entre la presencia de alteraciones perinatales, presencia de signos neurológicos blandos y alteraciones electroencefalográficas entre los pacientes esquizofrénicos. Por lo que sería importante que en el futuro se realizara un estudio

comparativo entre pacientes sanos y pacientes esquizofrénicos, ya que se reporta en la literatura, la presencia de signos neurológicos blandos en pacientes sanos, y que posteriormente desarrollaron esquizofrenia, por lo que se les podrían considerar como predictores de la enfermedad, sin embargo, todos ellos tenían antecedentes de padres esquizofrénicos, teniendo el aspecto genético una importante influencia sobre el desarrollo de la enfermedad, lo que nos hace pensar en que si se asocian ambos factores, se aumenta más el riesgo para desarrollar la enfermedad; es necesario también realizar estudios prospectivos del desarrollo en pacientes de alto riesgo ya que en éste estudio se observó que algunos padres ya no recuerdan las fechas en que sus hijos dominaron las áreas del desarrollo. Es necesario también hacer un estudio entre pacientes esquizofrénicos con electroencefalogramas y resonancia magnética , que nos permita comparar las alteraciones del electroencefalograma con la alteraciones de neuroimagen.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Laretta Bender. Childhood schizophrenia. A. J. of Orthopsychiatry, 17, 1947.
2. Sheila Cantor. Childhood schizophrenia.: sign and Symptoms of childhood schizophrenia disease.
3. Fred R. Volkmar. Childhood and Adolescent Psychosis: A Review of the Past 10 Years. J Am. Acad. Child Adolescent, Psychiatry, July 1996, 35: 7:843-851 .
4. Coello R. Descripción y Estudio de Confiabilidad Temporal de la Entrevista Semiestructurada para Escolares (ESE), versión niños, Tesis de la Especialidad en Psiquiatría Infantil y del Adolescente, UNAM, 1999.
5. Richard D. Sanders, y col.: The Neurologic Examination in Adult Psychiatry: From Soft Signs to Hard Science. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurociencias 1998; 10:395-404.
6. De La Peña F. Ulloa R.E.: Escalas De Evaluación De La Psicopatología Infantil. Ed. Apiquian R. JGH Editores . Evaluación de la psicopatología. 2000, 193-195.
7. Garza E. Y col. Aspectos Neurobiológicos de los síndromes esquizofrénicos, Salud Mental, junio 96, 9:2.
8. Gerez M.: La Macroanatomía y la Fisiología Cerebral en Esquizofrenia. Ed Ortega Soto H., editorial Láser, Esquizofrenia, Estado Actual y Perspectivas. Primera edición. Septiembre del 2001:105-162.
9. Egan, Michael, F.M.D y cols. Relative Risk of Neurological Signs in Siblings of Patients With Schizophrenia. Am J of Psychiatry, November 2001, 158 (11):1827-1834.
10. Nopoulos, Peg MD y cols. Brain Morphology in First-Episode Schizophrenia, Am J Psychiatry, December 1995, 152 (12): 1721-1723.
11. Gupta, Sanjay y col. Neurological Soft Signs in Neuroleptic-Naive and Neuroleptic-Treated Schizophrenic Patients and in Normal Comparison Subjects. Am J of Psychiatry, February 1995, 152 (2): 191-196.
12. Karp Barbara y col. Abnormal Neurologic Maturation in Adolescents With Early-Onset Schizophrenia. Am J Psychiatry, January 2001, 158 (1):118-122.
13. Cannon Mary y col. Obstetric Complications and Schizophrenia: Historical and Meta-Analytic Review. Am J Psychiatry, July 2002, 159 (7): 1080-1092.
14. Wright Pdraig y col. Maternal Influenza, Obstetric Complications, and Schizophrenia. Am J Psychiatry, December 1995, 152(12): 1714-1720.
15. Lindenmayer Jean. Prenatal Exposures in Schizophrenia. Am J Psychiatry, may 2001, 158 (5): 831-832.

16. Eliez Stephan y col. Velocardiofacial Syndrome: are Structural Changes in the Temporal and Mesial Temporal Regions Related to Schizophrenia?. *Am J Psychiatry*. March 2001, 158 (3): 447-453.
17. Schiffman, Jasón y cols. Minor Physical Anomalies and Schizophrenia spectrum disorders: a perspective investigation. *Am J Psychiatry*, February 2002, 159(2): 238-243.
18. Rosa A., Fananas y col. Congenital Dermatoglyphic Malformations and Psychosis: A twin study. *Am J Psychiatry*, September 2000, 157(9):1511-1513.
19. Erlenmeyer-Kimling y cols. Attention, Memory, and Motor Skills as Childhood Predictors of Schizophrenia-Related Psychosis: the New York High-Risk Project. *Am J of Psychiatry*, September 2000, 157 (9): 1416-1422.
20. Sowell E. y cols. Brain abnormalities in Early-Onset Schizophrenia Spectrum Disorder Observed With Statistical Parametric Mapping of Structural Magnetic Resonance Images. *Am J Psychiatry*, September 2000, 157(9):1475-1484.
21. Fannon Dominic y cols. Features of Structural Brain Abnormality Detected in First-Episode Psychosis. *Am J Psychiatry*, November 2000, 157(11):1829-1834.
22. Jacobsen, Leslie K.M.D. y cols. Prediction of Dopamine Transporter Binding Availability by Genotype: A preliminary Report. *Am J Psychiatry*. October 2000 157(10):1700-1703.
23. Asarnow Roberts, Karate Kint Canon: Neurobehavioral Perspective and Schizophrenia and children adolescent. Ed Remschmidt Helmut, editorial Cambridge Child Adolescent Psychiatry, Cambridge 2001:135-167.
24. Thomas F. McNeil y cols., Does Choice Of Scale for Scoring Obstetric Complications Influence their Relationship to Other Etiological Risk Factors in Schizophrenia?. *J Nerv Ment Dis*. 1997, 185 (1):27-31.
25. Keller, Audrey M.D. Rapoport, Judith L. M.D. y cols. Progressive Loss of Cerebellar Volume in Childhood-Onset Schizophrenia. *Am J of Psychiatry*. January 2003, 160 (1):128-133.
26. Russell, Tamara A.M.S.C. y cols. Exploring the Social Brain in Schizophrenia: Left prefrontal Underactivation During Mental State Attribution. *Am J. of Psychiatry*. December 2000, 157(12):2040-2042.