

**UNIVERSIDAD JUÁREZ AUTÓNOMA DE TABASCO**

---

---

**DIVISIÓN ACADÉMICA DE CIENCIAS DE LA SALUD**



**RELACIÓN ENTRE DETERIORO NEUROCOGNITIVO Y SÍNTOMAS  
NEGATIVOS EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DEL HOSPITAL  
REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE SALUD MENTAL DE VILLAHERMOSA**

**TESIS**

Que para obtener el título de Médico Psiquiatra

Presenta la residente:

M.C. Nancy Adanelly López Martínez

Directores

Dra. María de Lourdes Vera Canto

M.C. Dulce Dajheanne García de la Cruz

Villahermosa, Tabasco

Febrero 2020



**UNIVERSIDAD JUÁREZ  
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



División  
Académica  
de Ciencias de  
la Salud

Jefatura del  
Área de Estudios  
de Posgrado

Of. No. 0205/DACS/JAEP  
17 de febrero de 2020

ASUNTO: Autorización impresión de tesis

**C. Nancy Adanelly López Martínez**  
Especialidad en Psiquiatría  
Presente

Comunico a Usted, que ha sido autorizada por el Comité Sinodal, integrado por los profesores investigadores Dr. Rafael González Jorge, Dr. Abraham Balan Torre, Dr. Jorge Luis Blé Castillo, Dra. Isela Esther Juárez Rojop y el Dr. Mario Armando De la Cruz Acosta, impresión de la tesis titulada: **"RELACIÓN ENTRE DETERIORO NEUROCOGNITIVO Y SÍNTOMA NEGATIVOS EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE SALUD MENTAL DE VILLAHERMOSA"**, para sustento de su trabajo recepcional de la Especialidad en Psiquiatría, donde funge como Director de Tesis la Dra. María de Lourdes Vera Canto y Dra. Dulce Dajheanne García de la Cruz.

Atentamente

**Dra. Mirian Carolina Martínez López**  
Directora



C.c.p.- Dra. María de Lourdes Vera Canto.- Director de Tesis  
C.c.p.- Dra. Dulce Dajheanne García de la Cruz.- Director de Tesis  
C.c.p.- Dr. Rafael González Jorge.- Sinodal  
C.c.p.- Dr. Abraham Balan Torre.- Sinodal  
C.c.p.- Dr. Jorge Luis Blé Castillo.- Sinodal  
C.c.p.- Dra. Isela Esther Juárez Rojop.- Sinodal  
C.c.p.- Dr. Mario Armando De la Cruz Acosta.- Sinodal

C.c.p.- Archivo  
DC'MCML/MO'MACA/lkrd\*



**ACTA DE REVISIÓN DE TESIS**

En la ciudad de Villahermosa Tabasco, siendo las **10:30** horas del día **10** del mes de **febrero** de **2020** se reunieron los miembros del Comité Sinodal (Art. 71 Núm. III Reglamento General de Estudios de Posgrado vigente) de la División Académica de Ciencias de la Salud para examinar la tesis de grado titulada:

**"RELACIÓN ENTRE DETERIORO NEUROCOGNITIVO Y SÍNTOMAS NEGATIVOS EN PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE SALUD MENTAL DE VILLAHERMOSA"**

Presentada por el alumno (a):

López Martínez Nancy Adanelly  
Apellido Paterno Materno Nombre (s)

Con Matricula

1	6	1	E	1	3	0	0	1
---	---	---	---	---	---	---	---	---

Aspirante al Grado de:

Especialidad En Psiquiatría

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS** en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

**COMITÉ SINODAL**

\_\_\_\_\_  
Dra. María de Lourdes Vera Canto  
Dra. Dulce Dajheanne García de la Cruz  
Directores de Tesis

\_\_\_\_\_  
Dr. Rafael González Jorge

\_\_\_\_\_  
Dr. Abraham Balán Torre

\_\_\_\_\_  
Dr. Jorge Luis Ble Castillo

\_\_\_\_\_  
Dra. Isela Esther Juárez Rojop

\_\_\_\_\_  
M.O. Mario Armando De la cruz Acosta



**UNIVERSIDAD JUÁREZ  
AUTÓNOMA DE TABASCO**

"ESTUDIO EN LA DUDA. ACCIÓN EN LA FE"



**División  
Académica  
de Ciencias de  
la Salud**

Dirección



## Carta de Cesión de Derechos

En la ciudad de Villahermosa Tabasco el día 10 del mes de febrero del año 2020, el que suscribe, Nancy Adanelly López Martínez, alumna del programa de la Especialidad en Psiquiatría, con número de matrícula 161E13001 adscrita a la División Académica de Ciencias de la Salud, manifiesta que es autora intelectual del trabajo de tesis titulada: "Relación entre deterioro neurocognitivo y síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia del Hospital Regional de Alta Especialidad de Salud Mental de Villahermosa" bajo la Dirección de la Dra. María de Lourdes Vera Canto, Conforme al Reglamento del Sistema Bibliotecario Capítulo VI Artículo 31. La alumna cede los derechos del trabajo a la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficos o datos del trabajo sin permiso expreso del autor y/o director del trabajo, el que puede ser obtenido a la dirección: [nancy.adanelly@outlook.com](mailto:nancy.adanelly@outlook.com). Si el permiso se otorga el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Nancy Adanelly López Martínez

Nombre y Firma

DIVISION ACADÉMICA DE  
CIENCIAS DE LA SALUD



DEFATURA DEL ÁREA DE  
ESTUDIOS DE POSGRADO

Sello



## *DEDICATORIAS*

### **A mis hermanos**

Por ser el motivo para despertarme y vivir cada día.

### **A mis abuelos**

Que llevo en mi mente cada día, que en mi corazón caminan conmigo y me fortalecen sus recuerdos. En quienes me inspiré para iniciar esta profesión.

### **A mi esposo**

Por darme la mano desde que coincidimos en la vida, apoyándome y fortaleciéndome. Por su paciencia estos años y su amor incondicional.

### **A mis padres**

Por su ejemplo de perseverancia y dedicación, por educarme con la disciplina que me ha permitido llegar hasta aquí.

### **A mi tío Ada**

Por sus palabras reconfortantes y sus consejos, por mantenerse al tanto de mis necesidades y en ocasiones anteponerlas frente a las suyas. Por esas charlas en la carretera.

### **A los pacientes**

De quienes he aprendido gran parte de lo que ahora sé y que podré utilizar para ayudar a más personas.

Por confiar sus vidas y abrir sus corazones contándome a detalle sus angustias, sus miedos, sus alegrías.

### **A mi amiga Silvia**

Mi escucha, mi consejera, quien como profesional y como persona me ha hecho crecer.

### **A mis amigos residentes**

Por hacer mucho más alegre éste camino, por su compañía y apoyo profesional y personal.

### **A mi gato Darwin**

Por llegar a mi vida cuando me sentía sola, por no dejarme caer en la monotonía, por recibirme después de llegar a casa, por mantenerme humana y receptiva a los demás.



## ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS Y SIGLAS</b> .....	<b>I</b>
<b>GLOSARIO</b> .....	<b>II</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>IV</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>2</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>3</b>
<b>4. OBJETIVOS</b> .....	<b>4</b>
4.1 Objetivo general .....	4
4.2 Objetivos específicos.....	4
<b>5. ANTECEDENTES</b> .....	<b>5</b>
5.1 Esquizofrenia .....	5
5.2 Epidemiología de la esquizofrenia .....	5
5.3 En México .....	6
5.4 Factores de riesgo.....	8
5.4.1 Genética .....	8
5.4.2 Cannabis .....	8
5.5 Factores ambientales.....	9
5.6 Fisiopatología .....	10
5.6.1 Hipótesis dopaminérgica .....	10
5.6.2 Teoría de la desconexión.....	14
5.6.3 Neuroinflamación.....	15
5.7 Presentación clínica .....	15
5.8 Descripción de síntomas negativos.....	17
5.9 Tipos de síntomas negativos .....	19
5.10 Mecanismos en el desarrollo de síntomas negativos.....	20
5.11 Evaluación de los síntomas negativos .....	21
5.12 Diagnóstico .....	22
5.13 Tratamiento farmacológico de los síntomas negativos .....	22
5.13.1 Antipsicóticos de segunda generación .....	23
5.13.2 Antidepresivos .....	23
5.13.3 Agentes glutamatérgicos.....	24



---

---

5.13.4 Psicoestimulantes .....	24
5.13.5 Tratamiento psicosocial de síntomas negativos .....	24
5.14 Deterioro cognitivo .....	25
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>26</b>
6.1 Diseño .....	26
6.2 Muestra .....	26
6.3 Instrumentos de evaluación .....	26
6.4 Análisis de datos .....	27
7.1 Características sociodemográficas de los pacientes con esquizofrenia. ....	28
7.2 Características clínicas y de uso de sustancias de los pacientes con esquizofrenia. ....	29
7.3 Puntuaciones obtenidas en las escalas de PANSS y MOCA en pacientes con esquizofrenia. ....	30
7.4 Relación entre las sub escalas de PANSS y MoCA.....	31
.....	32
<b>8. DISCUSIÓN .....</b>	<b>33</b>
<b>9. CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>35</b>
<b>10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>36</b>
<b>11. ANEXOS .....</b>	<b>41</b>



## TABLAS

<i>Tabla 1. Clasificación de síntomas negativos, dos grupos cinco dominios. ....</i>	<i>18</i>
<i>Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes con esquizofrenia estudiados en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Salud Mental de Villahermosa. ....</i>	<i>28</i>
<i>Tabla 3. Características clínicas y de uso de sustancias de los pacientes con esquizofrenia estudiados en el H.R.A.E.S.M. ....</i>	<i>30</i>
<i>Tabla 4. Puntuaciones obtenidas en las escalas de PANSS y MoCA en los pacientes con esquizofrenia del H.R.A.E.S.M. ....</i>	<i>31</i>
<i>Tabla 5. Relación entre las sub escalas de PANSS y MoCA en los pacientes con esquizofrenia estudiados en el H.R.A.E.S.M. ....</i>	<i>31</i>
<i>Tabla 6. Relación entre las sub escalas de MoCA y los síntomas negativos en los pacientes con esquizofrenia estudiados en el H.R.A.E.S.M. ....</i>	<i>32</i>





## FIGURAS

<i>Figura 1. Estados que cuentan con hospitales psiquiátricos en México .....</i>	<i>7</i>
<i>Figura 2. Psiquiatras y psicólogos por estado. ....</i>	<i>7</i>
<i>Figura 3. Ilustración del control normal mesocorticoestriatal de la función dopaminérgica estriatal. .....</i>	<i>13</i>
<i>Figura 4. Ilustración de la disrupción del control mesocorticoestriatal de la función dopaminérgica en la esquizofrenia, debido al incremento en la síntesis de dopamina. ....</i>	<i>13</i>

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.



## **ABREVIATURAS Y SIGLAS**

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

CIE: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas  
Relacionados con la Salud

NMDA: N-methyl-D-aspartate

PCP: phencyclidine

H.R.A.E.S.M.: Hospital Regional de Alta Especialidad de Salud Mental

MAO: monoamino oxidasa.

LPS: lipopolisacarido.

PET: tomografía por emisión de positrones.

TC: tomografía computarizada.

L-dopa: 1-dihidroxifenilalanina.

DLPFC: corteza prefrontal dorsolateral.

CHR: clínico high risk.

PFC: corteza prefrontal.

TNF-A: factor de necrosis tumoral alfa.

IL-6: interleucina 6.

NSA-16: negative symptom assessment.

CAINS: clinical assessment interview for negative symptoms.



## **GLOSARIO**

Heterogéneo: compuesto de partes de diversa naturaleza.

Pródromos: malestar que precede a una enfermedad.

Pleiotropismo: fenómeno por el cual un solo gen afecta a diversos rasgos fenotípicos en el mismo organismo, normalmente, no relacionados entre sí.

Poli 1:C: análogo sintético de RNA bicatenario.

Lingo-1: regulador negativo de la mielinización axonal y extensión de la neurina.

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.



## RESUMEN

**Introducción:** la esquizofrenia es un síndrome complejo, heterogéneo, de etiología múltiple, con prevalencia del 1% de la población general. Con sintomatología dividida en dos grupos; positivos (alucinaciones, agitación, delirios) y negativos (aislamiento, desinterés social). Los pacientes desarrollan deterioro neurocognitivo, mismo que se ha visto relacionado fuertemente con la presencia de síntomas negativos y que es la principal causa de discapacidad en ellos.

**Objetivos:** identificar la relación entre síntomas negativos con el desarrollo del deterioro neurocognitivo. Los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos disponibles.

**Material y métodos:** Se reclutaron pacientes con diagnóstico esquizofrenia, evaluados cognitivamente con la escala de MoCA. Para la sintomatología se utilizó la escala de PANSS.

Las variables categóricas fueron evaluadas con  $X^2$ , las variables numéricas con t-student. Se realizaron correlaciones de Spearman entre los puntajes de escalas MoCA y PANSS.

**Resultados:** Se incluyeron 77 pacientes, 63% masculinos, con promedio de edad de 42.58 años, inicio de la enfermedad a los 22.27 años. La sustancia de consumo más prevalente fue el tabaco, misma que se relacionó con inicio temprano de la enfermedad (18.5 años). La media de evaluación de MoCA fue 15.15. PANSS, sintomatología positiva 12.64, negativa 19.64 y psicopatología general 28.62. Desglosados los síntomas negativos comparados con los ítems de MoCA, todos resultaron significativos, excepto recuerdo diferido.

**Conclusiones:** Debe hacerse la búsqueda intencionada de síntomas negativos en las consultas de seguimiento. Por ahora no contamos con un fármaco que frene el deterioro o que recupere la cognición. Únicamente la rehabilitación neurológica y social es una herramienta objetivamente útil.

**Palabras clave:** esquizofrenia, deterioro neurocognitivo, síntomas negativos.



## ABSTRACT

**Introduction:** schizophrenia is a complex, heterogeneous syndrome of multiple etiology, with a prevalence of 1% of the general population. With symptomatology divided into two groups; positive (hallucinations, agitation, delusions) and negative (isolation, social disinterest). Patients develop neurocognitive deterioration, which has been strongly related to the presence of negative symptoms and is the main cause of disability in them.

**Objectives:** identify the relationship between negative symptoms with the development of neurocognitive deterioration. Pharmacological and non-pharmacological treatments available.

**Material and methods:** Patients with schizophrenia diagnosis were recruited, cognitively evaluated with the MoCA scale, for the symptomatology the PANSS scale was used.

The categorical variables were evaluated with X<sup>2</sup>, the numerical variables with t-student. Spearman correlations were made between the MoCA and PANSS scale scores.

**Results:** were included 77 patients, 63% male, with an average age of 42.58 years, age of onset of the disease 22.27 years. The most prevalent substance used was tobacco, which was related to the early onset of the disease (18.5 years). The average MoCA evaluation was 15.15. PANSS, positive symptomatology 12.64, negative 19.64 and general psychopathology 28.62. Broken down the negative symptoms compared to MoCA items, all were significant, except deferred recall.

**Conclusions:** The intentional search for negative symptoms should be done in follow-up consultations. For now, we do not have a drug that stops the deterioration or that recovers cognition. Only neurological and social rehabilitation is an objectively useful tool.

**Keywords:** *schizophrenia, neurocognitive deterioration, negative symptoms.*



## 1. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un síndrome complejo y heterogéneo que involucra alteraciones en el comportamiento, pensamiento, cognición y percepción. Afecta al 1% de la población general, la etiología múltiple, involucra fuertes asociaciones, genéticas, ambientales e inmunes. Clínicamente se manifiesta en la adolescencia tardía o adultez temprana, con un síndrome prodrómico poco específico. La sintomatología se centra en dos grandes grupos; positivos y negativos, siendo los primeros más evidentes; agitación, alucinaciones y delirios; los negativos involucran a grandes rasgos aislamiento y desinterés social. Como parte del síndrome, los sujetos desarrollan deterioro neurocognitivo, lo que terminará por limitar su autonomía. La presencia de este deterioro puede ser mayor y más rápido asociado a factores específicos como lo son; la presencia de síntomas negativos, consumo de sustancias, mayormente cannabis, falta de tratamiento y número de recaídas.

Los tratamientos actuales de la esquizofrenia se enfocan en bloquear los receptores dopaminérgicos específicamente D2, mejorando significativamente los síntomas positivos, ejerciendo muy poco sobre los síntomas negativos y el deterioro neurocognitivo, ofreciendo pocas posibilidades para el buen pronóstico de los sujetos a mediano y largo plazo.

El presente trabajo se enfoca en identificar la relación que guarda la presentación de los síntomas negativos con el desarrollo del deterioro neurocognitivo, los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos que existen actualmente.



## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La sintomatología negativa de la esquizofrenia, ha sido minimizada, ya sea porque resulta menos disruptiva en comparación con la sintomatología positiva, al no evidenciarse la necesidad urgente de tratamiento, los síntomas negativos no suelen ser motivo de consulta, incluso no suelen ser parte de la evaluación rutinaria en las consultas psiquiátricas de seguimiento en sujetos con este diagnóstico. Por todo lo anterior, los sujetos suelen pasar más tiempo sin tratamiento oportuno cuando cursan con síntomas negativos, en comparación a los periodos de síntomas positivos, lo que conlleva a que sean más propensos al deterioro, por otra parte el tiempo que pasan aislados resta aun más a sus habilidades sociales.

Los tratamientos actuales disponibles para la esquizofrenia, se enfocan principalmente en mejorar los síntomas positivos de la enfermedad, predominantemente la psicosis, por las implicaciones en la conducta disruptiva de quienes la padecen y sus allegados.

Recientemente los síntomas negativos han cobrado mayor relevancia, tanto para psiquiatras como para investigadores, una vez que se ha demostrado la relación positiva que éstos guardan respecto al deterioro neurocognitivo.



### 3. JUSTIFICACIÓN

Siendo la esquizofrenia aceptada como la enfermedad psiquiátrica mas grave por todas las implicaciones personales y sociales, el camino a la discapacidad y la dependencia, que enfrentan los sujetos y sus familias. Es responsabilidad de los profesionales de la salud mental tomar cartas en el asunto.

Es bien conocida la relación positiva que guardan los síntomas negativos de la esquizofrenia con el deterioro neurocognitivo, pero aún a nivel internacional son pocos los estudios que hablan al respecto y la información en población mexicana disponible es menor.

Al realizar una búsqueda intencionada de los síntomas negativos en evaluaciones de rutina, con herramientas simples como lo son la MoCA y la PANSS, e intervenir de manera oportuna podría hacer la diferencia.

Actualmente no existen tratamientos que puedan mejorar significativamente los síntomas negativos, mucho menos la cognición de estos pacientes, por lo que la detección, tratamiento y seguimiento a tiempo, son indispensables, para mejorar el pronóstico.





## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo general**

Determinar la relación que guardan los síntomas negativos y el desarrollo de deterioro neurocognitivo en pacientes con esquizofrenia tratados en el H.R.A.E.S.M.

### **4.2 Objetivos específicos.**

1. Identificar pacientes esquizofrénicos tratados en el H.R.A.E.S.M.
2. Identificar la existencia de deterioro neurocognitivo en pacientes esquizofrénicos tratados en el H.R.A.E.S.M.
3. Determinar las características sociodemográficas de los pacientes esquizofrénicos con deterioro neurocognitivo tratados en el H.R.A.E.S.M.
4. Determinar la existencia de los síntomas negativos y positivos en pacientes con esquizofrenia tratados en el H.R.A.E.S.M.
5. Correlacionar la presencia de síntomas negativos con el deterioro neurocognitivo.



## **5. ANTECEDENTES**

### **5.1 Esquizofrenia**

Es un complejo síndrome heterogéneo, que afecta el comportamiento, pensamiento y cognición, que se origina entre disrupción genética y ambiental del desarrollo cerebral. (Fernandez, E. y cols., 2016)

La disfunción de la neurotransmisión dopaminérgica aparentemente contribuye a la génesis de los síntomas psicóticos, pero en la actualidad se han evidenciado también puntos dispersos y variables que involucran otras áreas y circuitos. (Cerveri, G. y cols., 2019)

El tratamiento disponible consiste en la administración crónica de medicamentos antipsicóticos combinados con terapia psicológica, apoyo social y rehabilitación. (Lamb, B. Y cols., 2014)

### **5.2 Epidemiología de la esquizofrenia**

La Esquizofrenia tiene un profundo impacto individual y social, afecta entre el 0.7% y 1% de la población mundial, en Inglaterra más del 50% de los pacientes con este diagnóstico tendrán problemas relacionados con la enfermedad a largo plazo, alrededor de un 20% tendrán síntomas crónicos y discapacidad. El desempleo es mayor al 90% y la esperanza de vida se reduce de 10 a 20 años. (Mitra S. y cols., 2016)



### **5.3 En México**

Se ha encontrado una prevalencia en la población general del 0.7%, lo que coincide con el resto de los países reportados. Puede iniciar a la edad de 15 años en hombres y de 25 a 35 años en mujeres, siendo ligeramente mayor la prevalencia en varones con una relación de 1.2 a 1.4 por cada persona del sexo femenino. (Berenzon S. y cols., 2011)

Es probable que la prevalencia sea más elevada, pero no se reporte adecuadamente, si tomamos en cuenta que, en el país, del presupuesto de salud solo el 2% se destina a la salud mental, además de la insuficiencia de profesionales de la salud mental, sobre todo psiquiatras, así como de los centros de atención especializados, aun hay estados de la república que no cuentan con hospitales psiquiátricos. (Berenzon S. y cols., 2011)



Figura 1. Estados que cuentan con hospitales psiquiátricos en México

De los 32 estados Cuernavaca, Guerrero, Nayarit, Tlaxcala, Quintana Roo y Zacatecas, aún no cuentan con un hospital psiquiátrico. (Berenzon S. y cols., 2011)

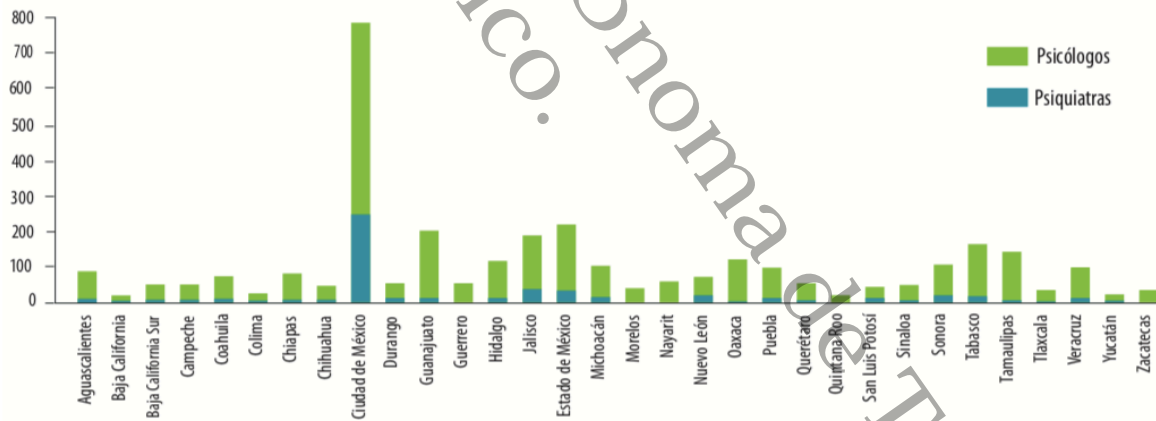


Figura 2. Psiquiatras y psicólogos por estado.

La CDMX es quien cuenta con mayor número de profesionales de la salud mental, más del 50% son psicólogos, Baja California, Colima Quintana Roo y Yucatán son los estados con menos profesionales, incluso hay estados de la república, como Guerrero, Morelos, Nayarit, Quintana Roo y Zacatecas que no tienen psiquiatras registrados. (Berenzon S. y cols., 2011)



## **5.4 Factores de riesgo**

### **5.4.1 Genética**

La genética tiene sustancial contribución de la etiología, pero no es exclusiva.

Es altamente poligénica, se han identificado por lo menos 108 genes relacionados con esta enfermedad. El pleiotropismo ha sido identificado como la variante más asociada. (Howers O. Y cols., 2017)

La edad paterna avanzada se encuentra fuertemente asociada al desarrollo de mutaciones de novo, incrementando el riesgo de padecer esquizofrenia hasta 500% debido a errores de replicación de los espermatozoides, resultando así en que los hijos de padres añosos tienen mayor riesgo aun, que aquellos que tienen familiares de primer grado con diagnóstico de esquizofrenia.

La edad paterna avanzada se asocia también a un mayor riesgo de recaídas, comparados con esquizofrénicos de padres no añosos. En las investigaciones respecto a edad paterna avanzada, clínicamente es considerable después de los 35 años. (Malaspina D. y cols., 2002)

### **5.4.2 Cannabis**

El consumo de cannabis se ha asociado hasta con un incremento de 500% de riesgo para desarrollar esquizofrenia, sobre todo en grandes consumidores, independientemente del género o la historia familiar, desatando un inicio más temprano de la enfermedad, hasta tres años previos al desarrollo en la historia



---

---

natural de la enfermedad. Continuar su uso luego del debut de la esquizofrenia se asocia también a recaídas. (Maroni A. Y cols., 2016)

En cuanto a la predisposición genética en dicho aspecto, la variación en el gen AKT1 hace a una persona susceptible a los efectos psicogénicos de cannabis, la variación específica se localiza en rs2494733 del gen AKT1. (Berenzon S. y cols., 2011)

## **5.5 Factores ambientales**

Existe un consenso general acerca de diversos factores que contribuyen a la génesis de la esquizofrenia, biológicos, ambientales y psicosociales a lo largo de la vida este estrés comprometerá el cerebro resultando en el desarrollo de un trastorno psicótico. (Zhuo K. y cols., 2019)

La violencia psicológica y factores biológicos en el periodo prenatal o perinatal, incluyendo; nacer en invierno, infecciones maternas o cambios inmunológicos y complicaciones obstétricas. La exposición a adversidades durante la infancia (maltrato infantil), la adolescencia y la vida adulta (uso de sustancias, especialmente cannabis). (Berenzon S. y cols. 2011)

Es bien conocido que la exposición prenatal a influenza se asocia con el incremento de riesgo de desarrollar esquizofrenia. Este riesgo se ha extendido a otros agentes virales y bacterianos como el *Toxoplasma gondii*. (Howers O. Y cols. 2017)

Soportando esta hipótesis, los estudios experimentales han mostrado que el desarrollo de la esquizofrenia, involucra la exposición prenatal a infecciones por la activación inmune u otro agresor biológico relevante, incluyendo la exposición a influenza, endotoxinas bacterianas LPS y Poly I:C un análogo sintético de RNA



---

---

bicatenario que es reconocido como un patógeno por el sistema humano inmune. En roedores la administración de Poly I:C en embarazadas causa sobre todo en el primer y último trimestre elevación en suero materno de citosinas que se sabe están relacionadas con desarrollo de esquizofrenia. Evidenciando incluso en estudios de imagen crecimiento ventricular lateral y disminución en el volumen hipocampal. (Berenzon S. y cols. 2011)

## **5.6 Fisiopatología**

### **5.6.1 Hipótesis dopaminérgica**

La principal hipótesis la génesis de la esquizofrenia desde hace mas de cuatro décadas. Se basan en dos líneas de evidencia; la primera, los estudios clínicos establecen que los agonistas dopaminérgicos y los estimulantes del sistema nervioso central inducen psicosis en sujetos sanos y empeoran la psicosis en pacientes con esquizofrenia. La segunda es el descubrimiento de estudios que establecen que las drogas antipsicóticas afectan el sistema dopaminérgico, más tarde la potencia de los antipsicóticos fue ligada a la afinidad por los receptores de dopamina D2. (Molina J. y cols. 2016)

Los estudios postmortem, los primeros en dirigir la evidencia de la disfunción dopaminérgica en el cerebro y su localización anatómica, han mostrado elevados niveles de dopamina, sus metabolitos y receptores en el estriado de personas con esquizofrenia. (Sarkar S. y cols. 2015, Molina J. y cols. 2016)

El desarrollo de la tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computarizada simple (TC), permite estudiar en personas in vivo el sistema dopaminérgico con alta especificidad. (Fernández Z. y cols., 2016)



---

---

La función presináptica dopaminérgica puede ser usada como marcador de la enfermedad, como lo es 1-dihidroxifenilalanina (l-dopa), o puede ser medido como cambio vinculado a los receptores D2/D3, siguiendo un reto designado a la estimulación del incremento de dopamina. Una significativa elevación de la función dopaminérgica presináptica fue reportada en un meta-análisis y subsecuentes estudios reportaron grandes efectos de ésta relacionados con la esquizofrenia. (Zhuo K. y cols., 2019)

La ocupación de los receptores de D2/D3 también se ha encontrado elevada como indicador de niveles sinápticos de dopamina en reposo. (Zhuo K. y cols., 2019)

Mientras el estriado recibe mucha atención en los estudios de imagen, se ha hipotetizado que las alteraciones van mucho más allá de esa área. La hipofunción dopaminérgica en la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC). Se ha propuesto que un conteo negativo de dopamina se asocia con los síntomas cognitivos. Recientemente en personas con esquizofrenia se ha encontrado reducción de dopamina en DLPFC, hallazgo relacionado con la activación de ésta en la memoria de trabajo. (Zhuo K. y cols., 2019)

El uso de evaluaciones clínicas estructuradas ha permitido identificar cohortes con síntomas prodrómicos, en los que el riesgo de transición a la psicosis puede ser tan alto como 40%. Varios estudios han sugerido que existen anomalías dopaminérgicas en personas con alto riesgo clínico (CHR) de psicosis. Los ensayos de tratamiento antipsicótico han demostrado que la eficacia del bloqueo de dopamina reduce la gravedad de los síntomas de tipo prodrómico y se han





---

---

observado elevaciones en los metabolitos de dopamina periféricos en las cohortes de CHR. (Chan R. y cols., 2015)

La investigación inicial mostró que la capacidad de síntesis de dopamina aumentó en individuos con CHR, y se asoció positivamente con la gravedad de los síntomas de tipo prodrómico. Posteriormente, esto se ha replicado y se ha determinado que es específico para individuos prodrómicos que progresan a psicosis. Además, los sujetos que se volvieron a escanear a medida que desarrollaban psicosis mostraron que la capacidad de síntesis de dopamina aumenta aún más con el desarrollo de la psicosis aguda. (Friston K. y cols. 2016) También, se encontró una mayor liberación de dopamina después del estrés psicológico en individuos con CHR en comparación con los controles. (Sarakar S. y cols., 2015) La disfunción de la dopamina se localizó en el estriado dorsal, particularmente en áreas funcionalmente vinculadas con la corteza prefrontal (PFC), y esto se asoció con una función alterada en las regiones corticales frontales y temporales. Sin embargo, en contraste con los hallazgos en la esquizofrenia, el agotamiento de la dopamina no reveló diferencias significativas en los niveles sinápticos basales de dopamina entre los individuos en riesgo y los controles sanos, aunque los individuos en riesgo informaron una mejoría sintomática después del agotamiento. Estos hallazgos indican que, si bien el funcionamiento dopaminérgico ya está disregulado en las personas con pródromos que progresan a esquizofrenia, no es tan marcado como en los pacientes con el trastorno ya establecido. (Howers O. y cols., 2017)

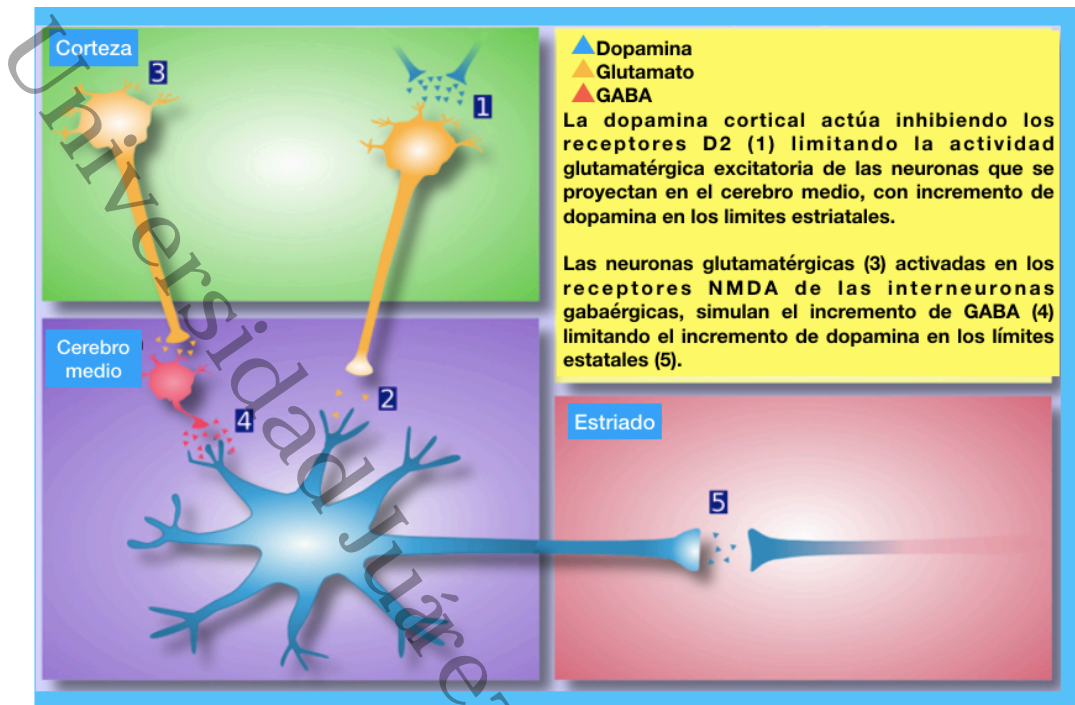


Figura 3. Ilustración del control normal mesocorticoestriatal de la función dopaminérgica estriatal. (Firston K. y cols., 2016)

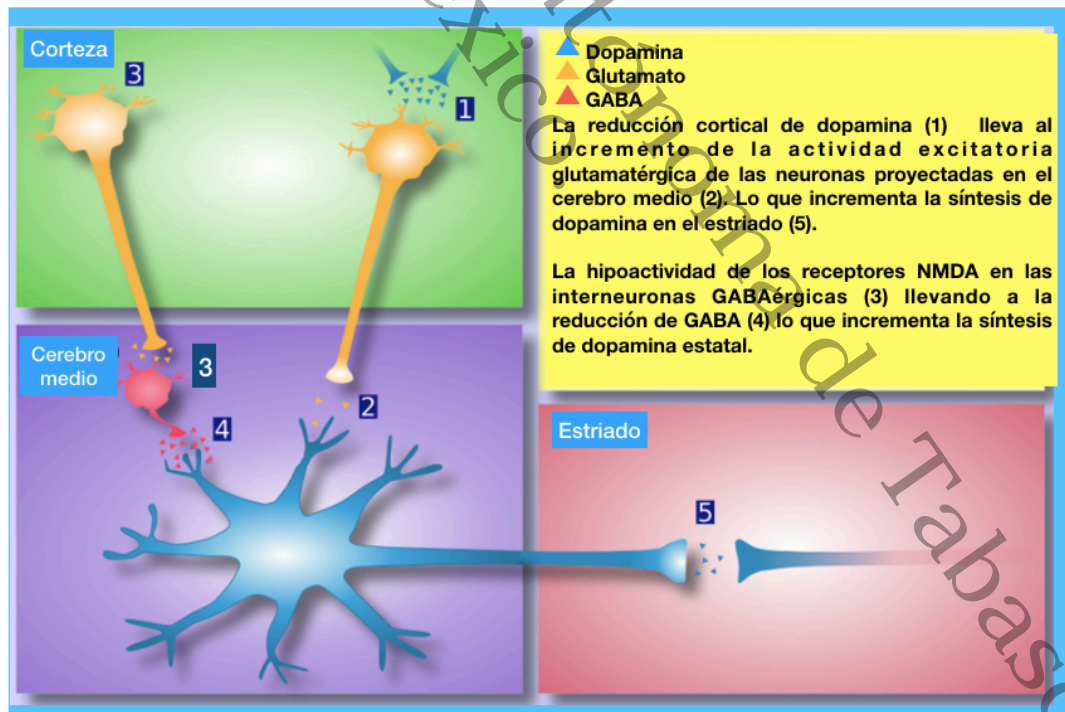


Figura 4. Ilustración de la disrupción del control mesocorticoestriatal de la función dopaminérgica en la esquizofrenia, debido al incremento en la síntesis de dopamina. (Firston K. y cols., 2016)



### **5.6.2 Teoría de la desconexión**

La teoría de la desconexión ha estado implícita como un constructo en el diagnóstico de la esquizofrenia, desde la hipótesis de la separación de Wernicke y la teoría de la desintegración de la psique de Bleuler. Éstas tempranas formulaciones resaltaban la desconexión entre la anatomía y la funcionalidad. Acerca de la funcionalidad de la sinapsis, conocida actualmente como, modulación aberrante de la eficacia sináptica. La importancia de esta teoría subyace en las bases moleculares del control sináptico en el contexto de distribución y jerarquía del proceso cerebral. La hipótesis de que la psicosis puede ser inducida por un simple cambio en la neuromodulación de la integración sináptica, sugiere que las características anatómicas y del neurodesarrollo en la esquizofrenia son consecuencias no causas de la fisiopatología. (Firston K. y cols., 2016)

Esta teoría trata de establecer la conexión entre los síntomas y signos de la esquizofrenia, así como subrayar la fisiopatología molecular y neuronal. En términos de neuromodulación aberrante de la eficacia sináptica que media la influencia de la conectividad intrínseca y la extrínseca, propone que la llave de la fisiopatología son las interacciones entre la función de los receptores NMDA y la modulación de los sistemas de neurotransmisores. (Firston K. y cols., 2016)

Numerosos estudios han demostrado que existe patología en la materia blanca en pacientes con esquizofrenia, la calidad y cantidad de la mielina son anormales en esta enfermedad, ocasionando desconectividad entre las regiones cerebrales.<sup>2</sup>

Lingo-1 es un potente regulador negativo de la mielinización axonal y extensión de la neurina. El incremento significativo de Lingo-1 se ha encontrado presente en



---

---

corteza prefrontal dorsolateral de pacientes con esquizofrenia, por lo que la administración de antagonistas Lingo-1 pudieran ser útiles en prevenir las anomalías en la neuroplasticidad de pacientes con esquizofrenia. (Fernández F. y cols., 2014)

### **5.6.3 Neuroinflamación**

Existe mucha evidencia de la existencia de relación entre disregulación autoinmune, neuroinflamación y esquizofrenia. (Blanchard J. y cols., 2015)

La microglia es activada por varios mecanismos que contribuyen directamente a la degeneración neuronal, debido a la producción de citocinas pro inflamatorias y radicales libres inhibiendo la neurogénesis y provocando la toxicidad de la materia blanca. (Moran P. y cols., 2016)

En relación a la elevación de citocinas en esquizofrenia (TNF-a, 1FN-y, IL-6). La microglia es el reservorio principal de las citocinas pro inflamatorias, cuyos antígenos en el SNC juegan un rol importante en la inmunidad innata.

Esta teoría es soportada por la inducción de la potenciación de los antipsicóticos al añadir minociclina, inhibidores de la Cox2 y ácidos omega 3, especialmente si se dan en el primer episodio. (Moran P. y cols., 2016)

## **5.7 Presentación clínica**

La temprana intervención como en toda enfermedad, está asociada a mejor respuesta, la identificación prodrómica podría incluso prevenir el desarrollo del trastorno psiquiátrico. (Perkins S. y cols., 2015) Investigaciones anteriores han logrado un progreso significativo para establecer criterios de riesgo para desarrollo



---

---

de esta enfermedad, una entidad denominada síndrome de psicosis atenuada, que, de identificar la presentación en el paciente, significaría un riesgo de 20% a 25%, para presentar un síndrome psicótico, el 30% a 35% lo presentarán 2 años posteriores al cuadro prodrómico. (Vangkilde A. y cols., 2016) Aunque la psicosis atenuada aún no está aceptada como diagnóstico en el DSM V. Perkins 2014, menciona 32 pacientes con este síndrome clínico, en quienes además identifica marcadores serológicos como mediadores de inflamación, a manera de biomarcadores que les confiere mayor riesgo para desarrollar un síndrome psicótico. (Perkins D. y cols., 2015)

El síndrome prodrómico, se ha identificado también en un estudio que comprende 900,000 pacientes jóvenes con diagnóstico de esquizofrenia en los cuales el 48% tenían sobrepeso u obesidad, 51% fumaban, 57% tenían dislipidemia, 40% con pre-hipertensión, 10% hipertensión, 13% síndrome metabólico, 15% con A1C de prediabetes, y 3% diabetes. (Fernández F. y cols. 2014)

Las manifestaciones propiamente hablando de la esquizofrenia son caracterizadas por psicopatología diversa, la esencia de las características es la sintomatología positiva (alucinaciones, delirios, los llamados síntomas psicóticos, cuando el paciente pierde el contacto con la realidad), síntomas negativos (pérdida de la motivación, reducción del lenguaje espontáneo, aislamiento social) y deterioro cognitivo (es una variable particularmente individual). (Vangkilde A. y cols., 2016)

Los síntomas positivos tienden a remitir, aunque algunos pacientes permanecerán con síntomas residuales. Los síntomas negativos y cognitivos tienden a cronificarse



---

---

y están asociados a efectos en la disfunción social a largo plazo. (Peyroux E. y cols., 2018)

El primer episodio de psicosis usualmente ocurre en la adolescencia tardía o adultez temprana generalmente precedida de una fase prodrómica. En algunas instancias el deterioro neurocognitivo ocurrirá años después del primer episodio, sin embargo, otros pacientes tendrán un deterioro súbito. (Kaneko K., 2018)

### **5.8 Descripción de síntomas negativos**

Son definidos como ausencia o reducción de comportamientos que normalmente presentaría la población general. Incluye; retirada social, disminución de la respuesta afectiva, pérdida de interés, pobre habilidad social. DSM V enfatiza este tipo de síntomas como:

**Déficit expresivo:** expresión facial embotada, cambios en el tono de voz, y pausados gestos de expresividad.

**Abolición:** pérdida de interés en las actividades diarias y la interacción con otras personas. (Blanchard J. y cols., 2015) (Tabla 1)



Grupo y dominio	Características
<b>A. Disminución de la expresión</b>	Comportamientos relacionados con expresión y emoción disminuidos
<b>1. Embotamiento afectivo</b>	Reducción en la intensidad y rango de las expresiones emocionales observables en la comunicación verbal y no verbal
<b>2. Alogia</b>	Reducción en la cantidad de dialogo y pérdida de conversación fluída
<b>B. Abolición</b>	Pérdida de comportamientos, intereses, motivación y deseos
<b>1. Amotivación</b>	Déficit para iniciar y mantener comportamientos enfocados a actividades específicas
<b>2. Anhedonia</b>	Daño anticipado en la recompensa
<b>3. Asocialidad</b>	Disminución del interés en la interacción social con otros.

*Tabla 1. Clasificación de síntomas negativos, dos grupos cinco dominios.*

Los síntomas negativos persisten en mayor tiempo que los positivos y son más difíciles de tratar, tienen mayor impacto en el deterioro funcional, de hecho, los síntomas negativos por sí solos se han encontrado como predictor para desarrollar psicosis en individuos con riesgo de padecer enfermedades mentales. (Azorin J. y cols., 2014)

Son un fuerte predictor del desarrollo de pobre funcionalidad en pacientes con esquizofrenia, encontrando una relación del 70%. (Meyer U. y cols., 2013)

Beck y colaboradores sostienen que el tratar los síntomas negativos puede contribuir a la limitar o reducir la presencia de deterioro funcional y cognitivo, sin embargo, el tratamiento de síntomas negativos hasta la fecha no ha sido exitoso del todo. Algunos autores sugieren que, tratando los síntomas cognitivos, se verá una



---

---

mejora significativa en los síntomas negativos, especialmente con intervenciones psicosociales tempranas. (Campelleone T. y cols., 2016)

Se han realizado trabajos para encontrar relación respecto al deterioro funcional y cognitivo en cuanto a sexo y edad, sin encontrar relación positiva entre estos. A excepción de dos trabajos que sostienen que el sexo masculino tiene más propensión a desarrollar deterioro neurocognitivo, pero hay que interpretar este dato cuidadosamente ya que en dichos trabajos la muestra era 60% hombres con una  $p=.03$ . (Campelleone T. y cols., 2016)

Los síntomas negativos y déficit cognitivos representan el camino a la discapacidad. Además, el deterioro neurocognitivo guarda relación directa e indirectamente con la funcionalidad. (Strassing M. y cols., 2015)

### **5.9 Tipos de síntomas negativos**

**PRIMARIOS (déficit):** son definidos como síntomas idiopáticos de la esquizofrenia, presentes durante y entre episodios de exacerbación de síntomas y no siempre depende de si el paciente toma o no el medicamento. (Marder S y Galdersi S., 2017)

**SECUNDARIOS (no déficit):** No son causados por esquizofrenia, las causas secundarias pueden incluir efectos secundarios de medicamentos o abstinencia de estimulantes, depresión, deprivación social o trastornos de personalidad. A diferencia de los primarios no son tan persistentes. (Marder S y Galdersi S., 2017)





---

---

Los datos sugieren que los pacientes con síndrome deficitario tienen pobre funcionalidad pre mórbida, además de mayor deterioro neurocognitivo y distintos hallazgos de neuroimagen no especificados. (Brandt A. y cols., 2016, Josepd B. y COLS., 2015)

En la práctica es difícil diferenciar los síntomas negativos primarios de los secundarios, además pueden coexistir. (Yu M. y cols., 2015)

En relación a los tipos específicos de síntomas negativos y el deterioro neurocognitivo, no se han encontrado diferencias significativas. (Campelleone T., y cols., 2016)

### **5.10 Mecanismos en el desarrollo de síntomas negativos**

Las alteraciones en los sistemas de neurotransmisores, pudieran estar desde el neurodesarrollo u originarse secundarios a bloqueos dopaminérgicos de los medicamentos, podría predisponer a una persona a desarrollar síntomas negativos de esquizofrenia. (Gruber O. y cols., 2014)

Estudios previos han indicado que las interrupciones en los sistemas de recompensa están asociados al desarrollo de dichos síntomas. (Gruber O. y cols., 2014)

Algunos estudios han destacado a los circuitos dopaminérgicos y noradrenérgicos involucrados con la recompensa como los substratos neurales. Así como alteraciones en la conectividad de las regiones cerebrales. (Brandt A. y cols., 2016)

Otros estudios han demostrado también la reducción de tejido en los lóbulos frontales, dicho hallazgo relacionado específicamente en el giro temporal superior y la severidad de los síntomas negativos. (Brandt A. y cols., 2016)



---

---

Además de las alteraciones estructurales y funcionales, los síntomas negativos se desarrollan también en etapas tempranas de la psicosis como un mecanismo de defensa. (Brandt A. y cols., 2016)

La asociación entre síntomas negativos y alteraciones en las vías dopaminérgicas, así como el sistema de recompensa. Cambios tónicos y fásicos en el incremento de dopamina juegan un rol importante en el sistema cerebral de recompensa. <sup>8</sup> Tienen disminución en la respuesta dopaminérgica en relación a los estímulos ambientales indirectos, no así con las conductas que les generen placer inmediato y directo. Lo que explicaría el desinterés que generan los síntomas negativos a las respuestas cotidianas en estos pacientes, y su búsqueda de placer inmediato (ej. Uso de sustancias). (Buchanan R. y cols., 2014)

### **5.11 Evaluación de los síntomas negativos**

Los instrumentos desarrollados para este fin, son prácticamente con motivos de investigación, las escalas incluyen: *Negative Symptom Assesment* (NSA-16), *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), *Scale for Assesment of Negative Symptoms*, *the Brief Negative Symptom Scale* y *Clinical Assesment Interview for Negative Symptoms* (CAINS). La mayoría de ellas son entrevistas semiestructuradas que ayudan a identificar la frecuencia, severidad e intensidad de cada tipo de síntoma. (Chen Y. y cols., 2016)



---

---

## 5.12 Diagnóstico

Como la mayoría de los diagnósticos en Psiquiatría la esquizofrenia, continúa siendo un concepto sindrómico. Aunque el uso de los criterios de DSM y CIE han facilitado el diagnóstico. Con anterioridad se clasificaban y trataban de acuerdo al predominio sintomatológico, sin embargo, no se obtuvieron buenos resultados al clasificarlos. (Azorin J. y cols., 2014)

Por otra parte, muchas patologías en psiquiatría tienen síntomas en común, tan solo las alucinaciones auditivas y la ideación paranoide ocurren de manera atenuada en 5-8% de la población sana. (Granholm E. y cols. 2017)

## 5.13 Tratamiento farmacológico de los síntomas negativos

Aun los pacientes con esquizofrenia considerados como respondedores al tratamiento psicosocial y farmacológico, tienen cambios mínimos en la funcionalidad, comparados con los cambios en los procesos psicóticos. (Strassing M. y cols., 2015)

Aunque se han planteado a los antidepresivos como tratamiento, realmente la evidencia no ha demostrado gran beneficio, en tal caso si los síntomas negativos son secundarios a los medicamentos antipsicóticos, al reducirlos, puede haber una importante mejora de dichos síntomas, pero deberá tomarse en cuenta el riesgo beneficio de la reducción de dosis o cambio de medicamento. (Granholm E. y cols., 2017)



---

---

### **5.13.1 Antipsicóticos de segunda generación**

Farmacológicamente son la piedra angular en el tratamiento de la esquizofrenia, sin embargo, están muy lejos de ser tan efectivos con los síntomas negativos y la cognición, como lo son con los síntomas positivos. (Krivoy A. y cols., 2017)

### **5.13.2 Antidepresivos**

Es razonable que la depresión contribuya a los síntomas negativos y subyacen en substratos neuronales. La evidencia ha demostrado efectividad moderada para tratar los síntomas negativos, aunque en realidad por las similitudes entre la depresión y los síntomas negativos es difícil diferenciar una entidad de la otra. (Meyer E. y cols., 2014)

La Monoamino Oxidasa (MAO), metaboliza múltiples neurotransmisores, identificamos dos tipos MAO-A y MAO-B (el más abundante en el cerebro 80%).<sup>40</sup> A diferencia de los IMAO-A, los IMAO-B, no causan crisis hipertensivas, porque mantienen la disponibilidad de metabolizar tiramina, incrementan niveles de dopamina en varias áreas del cerebro, incluyendo corteza prefrontal, sustancia negra y ganglios basales.<sup>33</sup> La selegilina fármaco de la clase IMAO-B ha sido superior frente a placebo en el tratamiento de síntomas negativos, pero no se han estudiado en esta población la mejora cognitiva, por otra parte la rasagilina fármaco del mismo grupo pudiera jugar un rol neuroprotector, además de los beneficios sobre los síntomas negativos. (Buchanan R y cols., 2014)



---

---

### **5.13.3 Agentes glutamatérgicos**

Está bien establecida la hipótesis neuroquímica de la fisiopatología de la esquizofrenia que sugiere hipofunción de los receptores NMDA, basada en que los antagonistas, pueden producir síntomas positivos y negativos. Sin embargo, también los antagonistas de glutamato inducen déficits neurocognitivos similares a los observados en esquizofrenia. (Meyer E. y cols., 2014)

Varios agentes glutamatérgicos que modulan la función de NMDA, también actúan directa o indirectamente en los receptores, examinados como posible tratamiento para los síntomas negativos, éstos incluyen, los agonistas de glicina y agonistas parciales de D-cicloserina, inhibidor del transportador 1 de glicina (sacrosina), un receptor agonista no competitivo NMDA (memantina), y anticonvulsivantes (lamotrigina), que inhiben incremento de glutamato resultando en acciones paradójicas. (Horing T. y cols., 2014, Cerveri. G. y cols., 2019)

### **5.13.4 Psicoestimulantes**

Es posible que ayuden con los síntomas negativos, ya que mejoran la transmisión de dopamina en la corteza prefrontal. Sin embargo, el potencial de abuso y riesgo de exacerbación de los síntomas psicóticos, limitan su uso. (Lincoln T. y cols., 2017)

### **5.13.5 Tratamiento psicosocial de síntomas negativos**

Las terapias psicosociales han demostrado ser efectivas en el tratamiento, pero la terapia cognitivo conductual, ha demostrado mejora específicamente en los síntomas negativos. (Strauss G., y cols 2015)



---

---

## 5.14 Deterioro cognitivo

En cuanto a los síntomas negativos en Latinoamérica se han hecho pocos trabajos al respecto, Bedoya 2017, menciona a una serie de pacientes esquizofrénicos chilenos, evaluados cognitivamente con MoCa, donde los puntajes oscilan entre 2 y 29. (Bedoya E. y cols., 2017)

El estrés oxidativo definido como un desbalance entre radicales libres y sistemas antioxidantes, las enzimas que podrían limitar este daño son glutatión peroxidasa y superoxidasa dismutasa. (Casseta D. y cols., 2016) Los biomarcadores para estrés oxidativo en esquizofrenia conocidos hasta el momento son SOD, GPX, MDA, TBARS, CAT, TAOP, TpERoX, 4-HNE, TRX. La disfunción mitocondrial ha sido reportada en esquizofrenia, generando niveles bajos de glutatión, un poderoso antioxidante. Los antipsicóticos típicos han demostrado normalizar el mecanismo del metabolismo de los radicales libres, pero los de primera generación como el haloperidol incrementa el estrés oxidativo y la apoptosis. (Chue P. y cols., 2014)

Recientemente numerosos estudios han mostrado que las respuestas pupilares pudieran ser un signo, confiable y sensitivo en cuanto a la psicopatología del esfuerzo enfocado durante la formación de trabajo cognitivo, es decir el tamaño pupilar grabado durante las tareas cognitivas, se incrementa dependiendo de las demandas del dominio requerido (memoria, lenguaje, razonamiento). (Strauss G., y cols 2015) Comparados con sujetos sanos, los pacientes con esquizofrenia muestran decremento en la respuesta pupilar en respuesta a las demandas, sobre todo aquellos con predominio de síntomas negativos. <sup>4</sup> A manera de complementar la evaluación en estos pacientes. (Strauss G., y cols 2015)



## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **6.1 Diseño**

El presente estudio tiene un diseño transversal, analítico y descriptivo.

### **6.2 Muestra**

Los pacientes fueron obtenidos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Salud Mental de Julio a octubre de 2018.

Criterios de inclusión; diagnosticados con esquizofrenia según los criterios del DSM V, > 18 años de edad, acceder a firmar la carta de consentimiento informado.

Criterios de exclusión; estado psicótico activo, trastorno psicótico secundario a sustancias, antecedentes de enfermedad cerebrovascular, demencia o traumatismo craneoencefálico, analfabetos y con alguna discapacidad que le imposibilitara completar la evaluación.

### **6.3 Instrumentos de evaluación**

Escala de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA): esta escala se aplicó en versión mexicana 7.3, que evalúa los dominios de función visoespacial y ejecutiva, denominación, memoria a corto plazo, atención, lenguaje, abstracción, recuerdo diferido y orientación. Con un total de 30 puntos, donde un puntaje de 26-18= deterioro cognitivo leve, 17 a 10= deterioro cognitivo moderado, <10=deterioro cognitivo severo.

Escala de síntomas positivos y negativos (PANSS): escala tipo Likert, divide los síntomas en tres grupos; positivos (7 ítems), negativos (7 ítems) y psicopatología general (16 ítems).



#### **6.4 Análisis de datos**

Las variables categóricas fueron evaluadas con  $X^2$ , las variables numéricas con t-student. Se realizaron correlaciones de Spearman entre los puntajes de escalas MoCA y PANSS.

La muestra se reagrupó de acuerdo al predominio de síntomas obtenido en la escala de PANSS, en negativos, positivos mixtos

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.  
México.





## 7. RESULTADOS

### 7.1 Características sociodemográficas de los pacientes con esquizofrenia.

En el presente estudio se incluyeron 77 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que aceptaron participar. El 63.6 % corresponden a sexo masculino, con un promedio de edad 42.58 años y 9.25 años de educación. La mayoría de los pacientes fueron solteros (80.5 %), se ocupaban de labores del hogar (46.8 %), y mostraron un nivel socioeconómico bajo (75.3 %). Tabla 2.

<b>Características sociodemográficas</b>	<b>Media</b>	<b>± D.E, frecuencia (%)</b>
<i>Edad en años</i>	42.58	± 13.9
<i>Escolaridad en años</i>	9.25	± 3.8
<b>Sexo</b>		
<i>Hombres</i>	49	63.6%
<i>Mujeres</i>	28	36.4%
<b>Estado civil</b>		
<i>Casado</i>	8	10.4%
<i>Soltero</i>	62	80.5%
<i>Divorciado</i>	7	9.1%
<b>Ocupación</b>		
<i>Desempleado</i>	22	28.6%
<i>Labores del hogar</i>	36	46.8%
<i>Empleo de medio tiempo</i>	14	18.2
<i>Empleo de tiempo completo</i>	5	6.5%
<b>Nivel socioeconómico</b>		
<i>Alto</i>	1	1.3%
<i>Medio</i>	18	23.4%
<i>Bajo</i>	58	75.3%

D.E= Deviación estándar

Tabla 2. Características sociodemográficas de los pacientes con esquizofrenia estudiados en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Salud Mental de Villahermosa.



## **7.2 Características clínicas y de uso de sustancias de los pacientes con esquizofrenia.**

La edad inicio de la esquizofrenia en los pacientes fue en promedio a los 22.27 años. Además, estuvieron hospitalizados en promedio por primera vez a la edad de 19.66 años en cantidad de 2.74 veces con duración total de las mismas de 20.32 semanas.

Respecto al antecedente de consumo de sustancias de abuso se encontraron bajos niveles de consumo de éstas. En cuanto al hábito tabáquico el 15.6% de pacientes refirió haber consumido o consumir cigarro o puro. Además, el 7.8% manifestó antecedentes de consumo de alcohol y 5.2% consumo de marihuana. Estos presentaron un inicio más temprano de la enfermedad, respecto a quienes no lo consumían ( $18.5 \pm 2.5$  y  $22.48 \pm 8.2$ ; respectivamente). Tabla 3.



<b>Características</b>	<b>Media</b>	<b>± D.E, frecuencia (%)</b>
Edad de inicio de la esquizofrenia en años	22.27	± 8.09
Número de hospitalizaciones	2.74	± 2.9
Tiempo de hospitalización en semanas	20.32	± 37.50
Duración de psicosis no tratada en semanas.	83.82	± 104.16
<b>Antecedentes de consumo de alcohol</b>		
Sí	6	7.8%
No	71	92.2%
<b>Antecedentes de consumo de tabaco</b>		
Sí	12	15.6%
No	63	81.8%
<b>Antecedentes de consumo de cannabis</b>		
Sí	4	5.2%
No	73	94.8%

*D.E.= Desviación Estándar.*

*Tabla 3. Características clínicas y de uso de sustancias de los pacientes con esquizofrenia estudiados en el H.R.A.E.S.M.*

### **7.3 Puntuaciones obtenidas en las escalas de PANSS y MOCA en pacientes con esquizofrenia.**

Las características clínicas de los sujetos con esquizofrenia evaluados con escalas de PANSS presentaron en promedio de puntuaciones en la subescala positiva 12.64 y 19.64 subescala negativa, subescala psicopatológica general 28.62. Además, en la evaluación de la escala de MOCA fue una media de 15.15 puntos. Tabla 4.



## 7.4 Relación entre las sub escalas de PANSS y MoCA. Tabla 4.

<b>Clinimetría</b>	<b>Media</b>	<b>D.E.</b>
<b>Escala de PANSS</b>		
Positiva	12.64	± 6.27
Negativa	19.64	± 9.24
Psicopatología general	28.62	± 10.55
<b>Escala MoCA</b>	15.15	± 6.84
D.E.= Estándar	<i>Desviación</i>	

Tabla 4. Puntuaciones obtenidas en las escalas de PANSS y MoCA en los pacientes con esquizofrenia del H.R.A.E.S.M.

	PANSS							
	Positivo		Negativo		Mixto		Total	
	M	R	M	R	M	R	F	P
<b>MoCA</b>								
Visoespacial	2.00	5	2.50	4	3.00	3	0.864	0.426
Identificación	3.00	4	2.50	5	3.00	3	0.271	0.764
Atención	3.00	6	4.50	5	4.00	4	1.487	0.233
Lenguaje	1.00	3	1.50	2	1.50	3	2.510	0.088
Abstracción	1.00	2	1.50	2	2.00	2	1.821	0.169
Recuerdo diferido	0.00	5	0.50	2	0.00	2	0.543	0.583
Orientación	5.00	6	6.00	3	6.00	4	0.852	0.431
<b>MoCA total</b>	14.00	29	20.00	16	19.50	16	1.455	0.240
<b>MoCA corregido</b>	15.00	29	21.00	15	20.00	16	1.422	0.248

M= mediana R= rango,  $p \leq 0.05$ ,  $n= 77$ .

Tabla 5. Relación entre las sub escalas de PANSS y MoCA en los pacientes con esquizofrenia estudiados en el H.R.A.E.S.M.



**Síntomas negativos**

	Afecto adormecido		RE		Empatía limitada		Retirada social		DEC		PE		DPPEA	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
MoCA														
Visoespacial	-0.366	0.001	-0.480	0.000	-0.440	0.000	-0.411	0.000	-0.611	0.000	-0.838	0.001	-0.506	0.000
Identificación	-0.119	0.303	-0.253	0.027	0.318	0.005	-0.280	0.014	-0.505	0.000	-0.254	0.026	-0.557	0.000
Atención	-0.278	0.015	-0.386	0.001	-0.321	0.004	-0.408	0.000	-0.509	0.000	-0.281	0.013	-0.599	0.000
Lenguaje	-0.307	0.007	-0.395	0.000	-0.348	0.002	-0.439	0.000	-0.379	0.001	-0.128	0.269	-0.334	0.003
Abstracción	-0.274	0.016	-0.344	0.002	-0.388	0.000	-0.364	0.001	-0.571	0.000	-0.380	0.001	-0.743	0.000
Recuerdo diferido	-0.017	0.886	-0.169	0.141	-0.266	0.019	-0.304	0.007	-0.272	0.017	-0.192	0.094	-0.200	0.081
Orientación	-0.331	0.003	-0.444	0.000	-0.446	0.000	-0.437	0.000	-0.570	0.000	-0.357	0.001	-0.530	0.000
MoCA total	-0.362	0.001	-0.504	0.000	-0.481	0.000	-0.539	0.000	-0.698	0.000	-0.376	0.001	-0.699	0.000
MoCA corregido	-0.353	0.002	-0.502	0.000	-0.470	0.000	-0.540	0.000	-0.695	0.000	-0.379	0.001	-0.690	0.000

r= Rho de Spearman,  $p \leq 0.05$ ,  $n= 77$ , RE= retirada emocional, DEC= dificultad en conversación PE= pensamiento estereotipado, DPPEA= Dificultad para pensar en abstracto.

Tabla 6. Relación entre las sub escalas de MoCA y los síntomas negativos en los pacientes con esquizofrenia estudiados en el H.R.A.E.S.M.



## 8. DISCUSIÓN

En este estudio la mayoría de los pacientes reportaron una edad de inicio de 22.27 años, a diferencia de los reportes en el país donde la edad de inicio de la enfermedad se reporta desde los 15 años, muy probablemente la variación de este dato esté relacionada con que en la población estudiada los pacientes no reciben atención psiquiátrica desde los primeros síntomas, ya sea por ignorancia o por estigmatización al acudir a servicios de salud mental. En cuanto a la prevalencia de sexo, el presente estudio coincide con que es mayor en hombres. Al momento de la aplicación de las evaluaciones el 28.6% de los pacientes se encontraron sin empleo, un porcentaje menor al reportado en estudios anteriores donde hasta el 90% se mantienen sin ocupación.

La droga que más aceptaron consumir fue el tabaco, seguido el alcohol y por último el cannabis.

En poblaciones latinas la media de resultado de MoCa fue 29 puntos, mientras que en la población del H.R.A.E.S.M. la media fue de 15.15, mucho menor, lo que nos da un amplio panorama de la situación de los pacientes en este estado de la república.

Aunque en la agrupación de los pacientes por síntomas, negativo, positivo y mixto, no mostraron diferencias significativas en relación a los puntajes obtenidos de



---

---

MoCa, es importante tomar en cuenta que además de la esquizofrenia, muchos de los pacientes tienen comorbilidad con otras patologías psiquiátricas, como lo es la depresión, con prevalencias significativas en ésta población, es bien conocido que un trastorno depresivo por si solo puede ocasionar también deterioro cognitivo, por lo que valdría la pena indagar por lo menos en cuanto a datos depresivos en dichos pacientes.

Sin embargo, al desglosar por ítems los síntomas negativos y compararlos con los puntajes de MoCa, sí se evidenciaron significativas diferencias a excepción del recuerdo diferido, con lo que como en estudios anteriores se corrobora que los síntomas negativos pueden ser tomados como indicadores de mal pronóstico, pues se relacionan a mayor deterioro neurocognitivo, mismo que contribuye de manera importante a la discapacidad del paciente.

No es suficiente con la aplicación de MoCa determinar la cognición de los pacientes, es solo la primera de muchas pruebas que deben realizarse, no solo con fin diagnóstico, si no de tratamiento, para mejor calidad de vida de los mismos.

De igual manera vale la pena separar los déficits cognitivos en cuanto a las habilidades sociales de los pacientes y las habilidades básicas para la vida diaria, pues al final del día preservar la autonomía de estos representaría un logro.



## 9. CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Es importante intervenir desde el inicio del diagnóstico, desde la búsqueda intencionada de síntomas negativos en las consultas de seguimiento, la información acerca de la importancia de los mismos a pacientes y a redes de apoyo, como el tratamiento oportuno de los mismos, sin dejar de lado a los pacientes que tienen actualmente deterioro cognitivo y que requieren rehabilitación.

Por el momento no contamos con un fármaco que frene el deterioro o que recupere la cognición de los pacientes, la intervención psicofarmacológica más importante que señala la literatura es no prescribir en la medida de lo posible fármacos que contribuyan al deterioro de los pacientes, como lo son antipsicóticos típicos, anticolinérgicos y benzodiazepinas, por mencionar algunos.

Los psiquiatras están obligados a indagar acerca del deterioro en sus pacientes y de la existencia de síntomas negativos para poder intervenir de manera oportuna, con herramientas tan sencillas y rápidas como las aquí utilizadas, MoCa y PANSS. La rehabilitación neurológica es una herramienta objetivamente útil para estos pacientes, iniciando con baterías neuropsiquiátricas aplicadas por profesionales que evidencien las fortalezas y debilidades de los pacientes, para enfocar el trabajo y obtener resultados visibles.

Se necesitan más estudios con muestras más grandes, con evaluaciones neuropsicológicas más detalladas y seguimiento a mediano o largo plazo para realizar comparativas en cuanto al deterioro neurocognitivo.





## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AZORIN J., BELLZEAUX R. & ADIDA M. (2014, MAY 6). NEGATIVE SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA: WHERE WE HAVE BEEN AND WHERE WE ARE HEADING. CNS NEUROSCIENCE & THERAPEUTICS, 20, PP. 801-808.
2. BACKHAUSS D., DURAN F., MEZA F. & PALOMERA Z. (2018, JANUARY). SALUD MENTAL EN MEXICO. INCYTU, 7, PP.1-20.
3. BEDOYA E., ARDILA W., CAÑAS D., & CABALLERO D. (2017, DICIEMBRE 2). ESTRÉS Y DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ESQUIZOFRENIA. REVISTA CHILENA DE NEUROPSICOLOGÍA, 12;2, PP. 8-13.
4. BERENZON S., SAAVEDRA N. & MEDINA M. (2011). IESM-OMS INFORME SOBRE SISTEMA DE SALUD MENTAL EN MEXICO. EVALUACION PARA SISTEMAS DE SALUD MENTAL DE LA ORGANIZACION MUNDIAL EN SALUD, 1, PP.1-84.
5. BLANCHARD J., PARK S., CATALANO L. & BENNETT M. (2015, OCTOBER). SOCIAL AFFILIATION AND NEGATIVE SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA EXAMINING THE ROLE OF BEHAVIORAL SKILLS AND SUBJECTIVE RESPONDING. SCHIZOPHRENIA RESEARCH, 168, 491-497.
6. BRANDT A., UNSCHULD P., PRADHAN S., LIM I., CHURCULL G. HARRIS A., HUA J., BARKER P. ROSS C., ZOJL P., EDDEN R. & MARGOLIS R. (2016, APRIL). AGE-RELATED CHANGES IN ANTERIOR CINGULATE CORTEX GLUTAMATE IN SCHIZOPHRENIA: A H MRS STUDY AT 7 TESLA. SCHIZOPHRENIA RESEARCH, 172, PP. 101-105.
7. BUCHANAN R., WEINER E., KELLY D., GOLD J., KELLER W., WALTZ J. MCMAHOM R. & GORELICK D. (2014, NOVEMBER 2). RASAGILINE IN TREATMENT OF THE PERSISTENT NEGATIVE SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA. SCHIZOPHRENIA BULLETIN, 41;4, PP. 900-908.
8. CAMPELLEONE T., SANCHEZ A. & KRING A. (2016, NOVEMBER). DEFEATIST PERFORMANCE BELIEFS, NEGATIVE SYMPTOMS, AND FUNCTIONAL OUTCOME IN SCHIZOPHRENIA: A META-ANALYTIC REVIEW. SCHIZOPHRENIA BULLETIN, 42;6, PP. 1343-1352.
9. CASSETA D. & GOGHARI V. (2016). WORKING MEMORY AND PROCESING SPEED TRAINING INSCHIZOPHRENIA: STUDY PROTOCOL FOR A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. BIOMED CENTRAL, 17:49, PP. 1-16.
10. CERVERI G., GESI C. & MENCACCI C. (2019). PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF NEGATIVE SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA: UPDATE ABD PROPOSAL OF A CLINICAL ALGORITHM. NEUROPSYCHIATRIC DISEASE AND TREATMENT, 15, PP. 15525-1535.
11. CHAN R., GENG F., LUI S. WANG Y., HO K., HUNG K., GUR R. & CHEUNG E. (2015 JUNE 8). COURSE OF NEUROLOGICAL SOFT SIGNS IN FIRST-



- 
- 
- EPISODE SCHIZOPHRENIA: RELATIONSHIP WITH NEGATIVE SYMPTOMS AND COGNITIVE PERFORMANCES. SCIENTIFIC REPORTS, 5, PP. 1-11.
12. CHEN Y., STONE B., EDGAR J., HUANG M., WOOTTON C., HUNTER M., LU B., SADEK J., MILLER G. Y CANIVE J. (2016, FEBRUARY). FRONTAL SLOW-WAVE ACTIVITY AS A PREDICTOR OF NEGATIVE SYMPTOMS, COGNITION AND FUNCTIONAL CAPACITY IN SCHIZOPHRENIA. THE BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY, 2018;2, 160-167.
  13. CHUE P. & LALONDE J. (2014). ADDRESSING THE UNMET NEEDS OF PATIENTS WITH PERSISTENT NEGATIVE SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA: EMERGING PHARMACOLOGICAL TREATMENT OPTONS. NEUROPSYCHIATRIC DISEASE AND TREATMENT, 10, PP. 777-789.
  14. FERNANDEZ E., VERTES P., FLINT S., TURNER L., MUSTAFA S., HATTON A., SMITH K., LYONS P. & BULLMORE E. (2016, MAY 31). PERIPHERAL IMMUNE CELL POPULATIONS ASSOCIATED WITH COGNITIVE DEFICITS AND NEGATIVE SYMPTOMS OF TREATMENT-RESISTANT SCHIZOPHRENIA. PLOS ONE, 11;5, PP. 1-16.
  15. FERNANDEZ F., ANDREWS J., NEWEELL K., PANTELIS C. & HUANG X. (2014, JANUARY 21). NOVEL IMPLICATIONS OF LINGO-1 AND ITS SIGNALING PARTNERS IN SCHIZOPHRENIA. TRANSLATIONAL PSYCHIATRY, 4, PP. 1-15.
  16. FRISTON K., BROWN H., SIEMERKUS J. & STEPHAN K. (2016, JULY 15). THE DYSCONNECTION HYPOTHESIS. SCHIZOPHRENIA RESEARCH, 6911, PP. 1-12.
  17. FRISTON K., BROWN H., SIEMERKUS J., & STEPHAN K. (2016, JULY 15). THE DYSCONNECTION HYPOTHESIS. SCHIZOPHRENIA RESEARCH, 11, PP. 1-12.
  18. GRANHOLM E., HOLDEN J. & WORLEY M. (2017, AUGUST 3). IMPROVEMENT IN NEGATIVE SYMPTOMS AND FUNCTIONING IN COGNITIVE-BEHAVIORAL SOCIAL SKILLS TRAINING FOR SCHIZOPHRENIA: MEDIATION BY DEFEATIST PERFORMANCE ATTITUDES AND ASOCIAL BELIEFS. SCHIZOPHRENIA BULLETIN, 44;3, PP. 653-661.
  19. GRANHOLM E., RUIZ I., GALLEGOS Y., HOLDEN J. & LINK P. (2016, OCTOBER 15). PUPILLARY RESPONSES AS A BIOMARKER OF DIMINISHED EFFORT ASSOCIATED WITH DEFEATIST ATTITUDES AND NEGATIVE SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA. BIOL PSYCHIATRY, 15: 80, PP. 581-588.
  20. GRUBER O., SANTUCCIONE A. & ACH H. (2014, APRIL 03). MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN STUDYING SCHIZOPHRENIA, NEGATIVE SYMPTOMS, AND THE GLUTAMATE SYSTEM. FRONTIERS IN PSYCHIATRY, 5, PP. 1-11.
  21. HORNIG T., VALERIUS G., FEIGE B., BUBL E., OLBRICH H. & TEBARTZ L. (2014). NEUROPSYCHOLOGICAL AND CEREBRAL MORPHOMETRIC ASPECTS OF NEGATIVE SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA: NEGATIVE



- 
- 
- SYMPTOMATOLOGY IS ASSOCIATED WITH SPECIFIC MNESTIC DEFICITS IN SCHIZOPHRENIC PATIENTS. BMC PSYCHIATRY, 14;326, PP.1-11.
22. HOWERS O., MCCUTCHEON R., OWEN M. & MURRAY R. (2017, NOVEMBER 7). THE ROLE OF GENES STRESS AND DOPAMINE IN THE DEVELOPMENT OS SCHIZOPHRENIA. BIOLOGY OF PSYCHIATRY, 81;1, PP. 9-20.
  23. JOSEPH B., NARAYANASWAMY J. & VENKATASUBRAMANIAN G. (2015, MARCH). INSIGHT IN SCHIZOPHRENIA: RELATIONSHIP TO POSITIVE, NEGATIVE AND NEUROCOGNITIVEDIMENSIONS. INDIAN JOURNAL OF PSYCHOLOGICAL MEDICINE, 37;1, PP. 5-11.
  24. KANEKO K. (2018). NEGATIVE SYMPTOMS AND COGNITIVE IMPAIRMENTS IN SCHIZOPHRENIA: TWO KEY SYMPTOMS NEGATIVELY INFLUENCING SOCIAL FUNCTIONING. YONAGO ACTA MEDICA, 61, PP. 91-102.
  25. KRIVOY A., ONN R., VILNER Y., HOCHMAN E., WEIZMAN S., PAZ A., HESS S., SAGY R., NESHER S., KALTER E., FRIEDMAN T., FRIEDMAN Z., BORMANT G., TROMMER S., VALEVSKI A. & WEIZMAN A. (2017, NOVEMBER 28). VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN CHRONIC SCHIZOPHRENIA PATIENTS TREATED WITH CLOZAPINE: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO CONTROLLED CLINICAL TRIAL. EBIOMEDICINE, 26, PP. 138-145.
  26. LAM B., RAINE A. & LEE T. (2014). THE RELATIONSHIP BETWEEN NEUROCOGNITION AND SYMPTOMATOLOGY IN PEOPLE WITH SCHIZOPHRENIA: SOCIAL COGNITION AS A MEDIATOR. BMC PSYCHIATRY, 14;138, PP. 2-10.
  27. LERNER J., BLEICH M., SOLNIK S., YOGEV G., EISENSTEIN T., MADAH W., SHAMIR A., HENDLER T. & KREMER I. (2018, DECEMBER 27). ABNORMAL NEURAL HIERARCHY IN PROCESSING OF VERBAL INFORMATION IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA. NEUROIMAGE: CLINICAL, 17, PP. 1047-1060.
  28. LINCOLN T., RIEHLE M., PILLNY M., HELBIG S., FLADUG A., HARTMANN M. & KAISER S. (2017, DECEMBER 5). USING FUNCTIONAL ANALYSIS AS A FRAMEWORK TO GUIDE INDIVIDUALIZED TREATMENT FOR NEGATIVE SYMPTOMS. FRONTIERS OF PSYCHOLOGY, 8, PP. 1-15.
  29. MALASPINA D., BROWN A. GOETZ D., KLEIN N., FRIEDMAN J., HARLAP S. & FENNIG S. (2002, JANUARY). SCHIZOPHRENIA RISK AND PATERNAL AGE: A ROLE FOR DE NOVO MUTATIONS IN SCHIZOPHRENIA VULNERABILITY GENES. CNS SPECTRUM, 7, PP. 26-29.
  30. MARCONI A., DI FORTI M., LEWIS C., MURRAY R. & VASSOS E. (2016, SEPTEMBER). META-ANALYSIS OF THE ASSOCIATION BETWEEN THE LEVEL OF CANNBIS USE AND RISK OF PSYCHOSIS. CHISOPHRENIA BULLETIN, 42;5, PP. 1262-1269.



31. MARDER S & GALDERSI S. (2017). THE CURRENT CONCEPTUALIZATION OF NEGATIVE SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA. *WORLD PSYCHIATRY*, 16, PP. 14-24.
32. MEYER E., CARRION E., CORNBLATT B., ADDINGTON J. CADENHEAD K., CANNON T., MCGLASHAN T., PERKINS D., TSUANG M., WALKER E., WOODS S., HEINSSSEN R. & SEIDMAN L. (2014, FEBRUARY 18). THE RELATIONSHIP OF NEUROCOGNITION AND NEGATIVE SYMPTOMS TO SOCIAL AND ROLE FUNCTIONING OVER TIME IN INDIVIDUALS AT CLINICAL HIGH RISK IN THE FIRST PHASE OF THE North American PRODROME LONGITUDINAL STUDY. *SCHIZOPHRENIA BULLETIN*, 40;6, PP. 1452-1461.
33. MEYER U. (2013, APRIL 5). DEVELOPMENTAL NEUROINFLAMMATION AND SCHIZOPHRENIA. *PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY AND BIOLOGICAL PSYCHIATRY*, 42, PP.20-34.
34. MILTRA S., MAHINTAMANI T., KAVOOR A. & NIZAMIE S. (2016, DECEMBER). NEGATIVE SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA. *INDUSTRIAL PSYCHIATRY JOURNAL*, 25;2, PP. 135-144.
35. MOLINA J., ALEMAN G., FLORENZANO N., PADILLA E., CALVO M., GUERRERO G., KAIMS D., STRATTON L., TORANZO J., MOLINA B. HERNANDEZ H., BOURDIEU M., SEDO M., STREJILEVICH S., LONINGER C., ESCOBAR J. & ERAUSQUIN G. (2016, MARCH 18). PREDICTION OF NEUROCOGNITIVE DEFICITS BY PARKINSONIAN IMPAIRMENT IN SCHIZOPHRENIA: A STUDY IN NEUROLEPTIC-NAIVE SUBJECTS, UNAFFECTED FIRST-DEGREE RELATIVES AND HEALTHY CONTROLS FROM AND INDIGENOUS PIPULATION. *SCHIZOPHRENIA BULLETIN*, 42;6, PP. 1486-1495.
36. MORAN P., STOKES J., MARR J. BOCK G., DESBONNET L., WADINGTON J. & O'TUATHAIGH C. (2016, SEPTEMBER 20). GENE ENVIROMENT INTERACTIONS IN SCHIZOPHRENIA: EVIDENCE FROM GENETIC MOUSE MODELS. *NEURAL PLASTICITY*, 2, PP. 200-206.
37. PERKINS D., JEFFRIES C., ADDINGTON J., BEARDEN C., CADENHEAD K., CANNON T., COMBALT B., MATHALON D., MCGLASHAN T., SEIDMAN L., TSUANG M., WALKER E., WOODS & HEINSSSEN R. (2015, MARCH). TOWARDS A PSYCHOSIS RISK BLOOD DIAGNOSTIC FOR PERSONS EXPERIENCING HIGH-RISK: PRELIMINARY RESULTS FROM THE NAPLS PROJECT. *SCHIZOPHRENIA BULLETIN*, 41;2, 419-428.
38. PERKINS D., JEFFRIES C., ADDINGTON J., BREARDEN C., CADENHEAD K., CANNON T., CORNBLATT B., MATHALON D., MCGLASHAN T., SEIDMAN L., TSUANG M., WALKER E., WOODS S. & HEINSSSEN R. (2015, AUGUST 6). TOWARDS A PSYCHOSIS RISK BLOOD DIAGNOSTIC FOR PERSONS EXPERIENCING HIGH RISK SYMPTOMS: PRELIMINARY FROM THE NAPLS PROJECT. *SCHIZOPHRENIABULLETIN*, 41:2, PP. 419-428.
39. PEYROUX E., PROST Z., DANSET C., HERNE L., CARTEAU I., GAUDELUS B., JANTAC C. ATTALI D., AMADO I, GRAUZ J., HOÛY E.,



- 
- 
- PLASSE J. & FRANCK N. (2018, NOVEMBER 8). FROM UNDER TO OVER SOCIAL COGNITION IN SCHIZOPHRENIA: IS THERE DISTINCT PROFILES OF IMPAIRMENTS ACCORDING TO NEGATIVE AND POSITIVE SYMPTOMS. SCHIZOPHRENIA RESEARCH, 15, PP. 21-29.
40. SARKAR S., HILLNER K. & VELLIGAN D. (2015, DECEMBER 22). CONCEPTUALIZATION AND TREATMENT OF NEGATIVE SYMPTOMS IN SCHIZOPHRENIA. WORLD JOURNAL OF PSYCHIATRY, 5;4, PP 352-361.
41. STRASSING M., RAYKOV T., GORMAN C., BOWIE C., SABBAG S., DURAND D., PATTERSON T., PIKHAM A., PENN D. & HARVEY P. (2015, JUNE). DETERMINANTS OF DIFFERENT ASPECTS OF EVERYDAY OUTCOME IN SCHIZOPHRENIA: THE ROLE OF NEGATIVE SYMPTOMS, COGNITION AND FUNCTIONAL CAPACITY. SCHIZOPHRENIA RESEARCH, 165;1, PP. 76-86.
42. STRAUSS G., MORRA L., SULLIVAN S. & GOLD J. (2015, MARCH). THE ROLE OF LOW COGNITIVE EFFORT AND NEGATIVE SYMPTOMS IN NEUROPSYCHOLOGICAL IMPAIRMENT IN SCHIZOPHRENIA. NEUROPSYCHOLOGY, 29;2, PP. 282-291.
43. VANGKILDE A., JEPSEN J., SCHMOCK H., OLESEN C., ARNARSDOTTIR S., BAARE W., PLESSSEN K, DIDRIKSEN M., SIEBNER H., WERGE T. & OLSEN L. (2016). ASSOCIATIONS BETWEEN SOCIAL COGNITION, SKILLS, AND FUNCTION AND SUBCLINICAL NEGATIVE AND POSITIVE SYMPTOMS IN 22q11.2 DELETION SYNDROME. JOURNAL OF NEURODEVELOPEMENTAL DISORDERS, 8;42, PP. 1-13.
44. YU M., TANG X., WANG X., ZHANG X., SHA W., YAO S. & SHU N. (2015, SEPTEMBER 18). NEUROCOGNITIVE IMPAIRMENTS IN DEFICIT AND NON-DEFICIT SCHIZOPHRENIA DIMENSIONS AND OTHER CLINICAL VARIABLES. PLOS ONE, 10;9, PP. 1-16.
45. ZHUO K., TANG Y., SONG Z., WANG W., WANG J., QIAN Z., LI H., XIANG Q., CHEN T., YANG Z., XU Y., FAN X., WANG J & LIU D. (2019). REPETTIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION AS AN ADJUCTIVE TREATMENT FOR NEGATIVE SYMPTOMSAND COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA: A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, SHAM-CONTROLLED TRIAL. NEUROPSYCHIATRIC DISEASE AND TREATMENT, 15, PP. 1141-1150.



# 11. ANEXOS

**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)**  
(EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)  
Versión Mexicana 7.3. Versión Alternativa

NOMBRE: \_\_\_\_\_  
Nivel de estudios: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Sexo: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

---

**VISOESPACIAL/EJECUTIVA**

**Comenzar el cilindro**

**Dibujar un Reloj (Nueve y diez)**  
(3 puntos)

Contorno     Números     Agujas

Puntos  /5

---

**DENOMINACIÓN**

Puntos  /3

---

**MEMORIA**

Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirlas. Haga dos intentos. Recuérdese las 5 minutos más tarde.

	TREN	HUEVO	SOMBRERO	SILLA	AZUL	Sin puntos
1er intento						
2º intento						

---

**ATENCIÓN**

Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla.  5 4 1 8 7  
El paciente debe repetirla a la inversa.  7 8 1 4 5

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.  
 F B A C M N A A J L B A F A K D E A A A J A M O F A A B

Restar de 7 en 7 empezando desde 80  73     66     59     52     45  
4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos

**LENGUAJE**

Repetir: Ella escuchó que el abogado de él fue el primero en demandar después del accidente  las niñas que recibieron caramelos dulces tuvieron dolores de estómago

Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "M" en 1 min.  (N ≥ 11 palabras)

**ABSTRACCIÓN**

Similitud entre p. ej. plátano – naranja = fruta  ojo – oído  trompeta – piano

---

**RECUERDO DIFERIDO**

Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS

	TREN	HUEVO	SOMBRERO	SILLA	AZUL	Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Optativo

Pista de categoría

Pista elección múltiple

Puntos  /5

---

**ORIENTACIÓN**

Día del mes (fecha)     Mes     Año     Día de la semana     Lugar     Ciudad

Puntos  /6

---

Adaptación: L. Ledesma PhD.    Normal ≥ 26 / 30    **TOTAL**  /30  
Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios

© Z. Nasreddine MD    www.mocatest.org

Administrado por: \_\_\_\_\_



**RESUMEN DE PUNTUACIONES**

Escala Positiva (PANSS-P)							
1. Delirios	1	2	3	4	5	6	7
2. Desorganización Conceptual	1	2	3	4	5	6	7
3. Alucinaciones	1	2	3	4	5	6	7
4. Excitación	1	2	3	4	5	6	7
5. Grandiosidad	1	2	3	4	5	6	7
6. Susplicacia/perjuicio	1	2	3	4	5	6	7
7. Hostilidad	1	2	3	4	5	6	7
<b>Total PANSS-P</b>							
Escala Negativa (PANSS-N)							
1. Embotamiento afectivo	1	2	3	4	5	6	7
2. Retraimiento emocional	1	2	3	4	5	6	7
3. Contacto pobre	1	2	3	4	5	6	7
4. Retraimiento social	1	2	3	4	5	6	7
5. Pensamiento abstracto	1	2	3	4	5	6	7
6. Fluidez de la conversación	1	2	3	4	5	6	7
7. Pensamiento estereotipado	1	2	3	4	5	6	7
<b>Total PANSS-N</b>							
<b>Indice compuesto (Total PANSS-P) - (Total PANSS-N)</b>							
Psicopatología General (PANSS-PG)							
1. Preocupación somática	1	2	3	4	5	6	7
2. Ansiedad	1	2	3	4	5	6	7
3. Sentimientos de culpa	1	2	3	4	5	6	7
4. Tensión motora	1	2	3	4	5	6	7
5. Manierismos / posturas	1	2	3	4	5	6	7
6. Depresión	1	2	3	4	5	6	7
7. Enlentecimiento motor	1	2	3	4	5	6	7
8. Falta de colaboración	1	2	3	4	5	6	7
9. Pensamientos inusuales	1	2	3	4	5	6	7
10. Desorientación	1	2	3	4	5	6	7
11. Atención deficiente	1	2	3	4	5	6	7
12. Ausencia de insight	1	2	3	4	5	6	7
13. Trastornos de la volición	1	2	3	4	5	6	7
14. Control deficiente de los impulsos	1	2	3	4	5	6	7
15. Ensimismamiento	1	2	3	4	5	6	7
16. Evitación social activa	1	2	3	4	5	6	7
<b>Total PANSS-PG</b>							

**RESULTADOS**

SINDROME POSITIVO  
SINDROME NEGATIVO:  
INDICE COMPUESTO:  
PSICOPATOLOGÍA GENERAL:

PUNTOS  
 PUNTOS  
 PUNTOS  
 PUNTOS

PERCENTIL  
 PERCENTIL  
 PERCENTIL  
 PERCENTIL