

UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA
DEPARTAMENTO CIENCIAS DE LA SALUD

**TRASTORNOS MOTORES Y SÍNTOMAS
DEFICITARIOS EN PRIMEROS EPISODIOS
PSICÓTICOS NO TRATADOS CON
ANTIPSIKÓTICOS**

Memoria presentada por MARÍA SOLEDAD CAMPOS BURGUI
para optar al grado de DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA

DIRECTORES:

Dr. D. Víctor Peralta Martín

Dr. D. Manuel Jesús Cuesta Zorita

Dr. D. Juan Manuel Casas Fernández de Tejerina

UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA
DEPARTAMENTO CIENCIAS DE LA SALUD

**TRASTORNOS MOTORES Y SÍNTOMAS
DEFICITARIOS EN PRIMEROS EPISODIOS
PSICÓTICOS NO TRATADOS CON
ANTIPSIKÓTICOS**

Memoria presentada por MARÍA SOLEDAD CAMPOS BURGUI
para optar al grado de DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA

DIRECTORES:

Dr. D. Víctor Peralta Martín

Dr. D. Manuel Jesús Cuesta Zorita

Dr. D. Juan Manuel Casas Fernández de Tejerina

UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA
DEPARTAMENTO CIENCIAS DE LA SALUD

**TRASTORNOS MOTORES Y SÍNTOMAS DEFICITARIOS EN
PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS NO TRATADOS CON
ANTIPSICÓTICOS**

Esta tesis es un compendio de trabajos previamente publicados cuyas referencias se detallan a continuación:

1. Motor Behavior Abnormalities in Drug-Naïve Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders. Peralta V, Campos MS, de Jalón EG, Cuesta MJ. *Movement Disorders* 2010;25(8):1068-1076. Factor impacto JCR 4.480, 1er cuartil en lista Clinical Neurology, ranking: 27/185.
2. DSM-IV catatonia signs and criteria in first-episode, drug-naïve, psychotic patients: Psychometric validity and response to antipsychotic medication. Peralta V, Campos MS, de Jalón EG, Cuesta MJ. *Schizophrenia Research* 2010;118(1-3):168-175. Factor de impacto JCR 4.374, 1er cuartil en lista Psychiatry, ranking: 20/128.
3. Risk factors, pre-morbid functioning and episode correlates of neurological soft signs in drug-naïve patients with schizophrenia-spectrum disorders. Peralta V, de Jalón EG, Campos MS, Basterra V, Sanchez-Torres A, Cuesta MJ. *Psychological Medicine* 2011; 41(6):1279-1289. Factor impacto JCR 6.159, 1er cuartil en lista Psychiatry, ranking:11/130.
4. Characterization of spontaneous Parkinsonism in drug-naïve patients with nonaffective psychotic disorders. Peralta V, Basterra V, Campos MS, de Jalón EG, Moreno-Izco L, Cuesta MJ. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2012;262(2):131-138. Factor impacto JCR 3.200, 2º cuartil en lista Psychiatry, ranking: 44/135.
5. Phenomenological differences between spontaneous and drug-related extrapyramidal patients with schizophrenia-spectrum disorders. Peralta V, de Jalón EG, Campos MS, Cuesta MJ. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2013;33(3):438-440. Factor impacto JCR 3.761, 1er cuartil en lista Psychiatry, ranking: 32/136.
6. Characterization of the syndrome in drug-naïve schizophrenia patients: the role of spontaneous movement disorders and neurological soft signs. Peralta V, Moreno-Izco L, Sanchez-Torres A, García de Jalón E, Campos MS, Cuesta MJ. *Schizophrenia Bulletin* 2014;40(1):214-224. Factor impacto JCR 8.607 (año 2013), 1er primer cuartil en lista Psychiatry, ranking: 7/136.

UNIVERSIDAD PÚBLICA DE NAVARRA
DEPARTAMENTO CIENCIAS DE LA SALUD

TRASTORNOS MOTORES Y SÍNTOMAS DEFICITARIOS EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS NO TRATADOS CON ANTIPSIKÓTICOS

DR. D. VÍCTOR PERALTA MARTÍN, DR. D. MANUEL JESÚS CUESTA ZORITA y
DR. D. JUAN MANUEL CASAS FERNÁNDEZ DE TEJERINA, todos ellos Doctores
en Medicina,

HACEN CONSTAR que:

Dña. María Soledad Campos Burgui ha realizado bajo su dirección el presente
trabajo, titulado “Trastornos motores y síntomas deficitarios en primeros episodios
psicóticos no tratados con antipsicóticos”, que constituye la memoria para optar al
grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Revisado dicho trabajo, quedamos conforme en su presentación para ser juzgado
por el Tribunal correspondiente.

Pamplona, treinta de enero de dos mil quince.

Dr. D. Víctor Peralta Martín

Dr. D. Manuel Jesús Cuesta Zorita

Dr. D. Juan Manuel Casas Fernández de Tejerina

A César, Irene y Noemí

por todo y mucho más...

AGRADECIMIENTOS

A CÉSAR, por su infinita paciencia, sus consejos y apoyo incondicional.

A IRENE y NOEMÍ, por aceptar, aunque no siempre de buena gana, el estudio, la dedicación y el tiempo empleado en este proyecto. Espero compensarles por el tiempo sustraído.

A mis PADRES y HERMANOS, por el esfuerzo invertido en mi formación. Sin ellos, no hubiese llegado tan lejos.

A VÍCTOR PERALTA y MANUEL J. CUESTA, sin su trabajo, confianza y empuje nunca se hubiese cerrado un proyecto que empezó hace ya demasiado tiempo. Las aportaciones que han realizado a este trabajo han sido indispensables e imprescindibles, sin ellas esta memoria no hubiese sido real y ni tan siquiera concebible.

A ELENA GARCÍA DE JALÓN, compañera en el camino, sin su interés, colaboración y destreza esta investigación no hubiese sido posible.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES, por su disposición, colaboración y ayuda inestimable en este proyecto a lo largo del tiempo.

A LOS PACIENTES, por su colaboración desinteresada, por hacerme ver que la investigación es necesaria para poder entenderles y ayudarles mejor cada día.

AL PERSONAL DE LA UNIDAD DE PSIQUIATRÍA DEL HOSPITAL VIRGEN DEL CAMINO, por considerarme parte de su equipo mientras se desarrollaba esta investigación y facilitarme tanto la información rigurosa de cada paciente como el espacio físico para llevar a cabo la evaluación clínica de los mismos en las mejores de las condiciones posibles.

A JUAN MANUEL CASAS, por su apoyo y estímulo, así como por sus consejos en la etapa final de este proyecto.

ABREVIATURAS

Esta tesis resulta del compendio de seis artículos de investigación. En los distintos capítulos de esta memoria se presentan integradas las secciones respectivas de estos artículos. Además, con el fin de simplificar la lectura de la memoria se han utilizado unas abreviaturas para citarlos. En particular, se han asignado las siguientes abreviaturas:

a1 para el artículo publicado en la revista Movement Disorders en 2010

a2 para el de Schizophrenia Research en 2010

a3 para el de Psychological Medicine en 2011

a4 para el de European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience en 2012

a5 para el de Journal of Clinical Psychopharmacology en 2013

a6 para el de Schizophrenia Bulletin en 2014

Estas siglas se utilizan también como superíndices a lo largo de los capítulos de la memoria. En particular, en el capítulo de resultados representan el artículo del que se extrae dicho resultado, y en el capítulo de discusión se utilizan en las referencias bibliográficas cuando dicha referencia aparezca citada en uno de estos artículos. En este caso, estas referencias no se han incluido en la bibliografía de esta memoria para simplificar dicha sección.

Otras abreviaturas usadas en este manuscrito son las siguientes:

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale (Escala de movimientos anormales involuntarios)

AMP: Alteración Motora Primaria haciendo referencia a los signos catatónicos y signos extrapiramidales.

APA: American Psychiatric Association (Asociación Americana de Psiquiatría)

ATP: Antipsicótico

BARS o BAS: Barnes Akathisia Rating Scale (Escala de Barnes para valoración de acatisia)

CASH: Comprehensive Assessment of Symptoms and History (Entrevista clínica de síntomas e historia psiquiátrica)

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CGI: Clinical Global Impression (Escala de impresiones clínicas globales)

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual estadístico y diagnóstico de enfermedades mentales)

DUI: Duration of Untreated Illness (Duración de la enfermedad no tratada)

DUNS: Duration of Untreated Negative Symptoms (Duración de los síntomas negativos no tratados)

DUP: Duration of Untreated Psicosis (Duración de la psicosis no tratada)

GAF: Global Assessment of Functioning (Escala de funcionamiento global)

MRS: Modified Rogers Scale (Escala modificada de Rogers)

NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos e Infartos)

NES: Neurological Evaluation Scale (Escala de evaluación neurológica)

PAS: Premorbid Adjustment Scale (Escala de valoración premórbida)

PEP o PEPs: Primer Episodio Psicótico o Primeros Episodios Psicóticos

PEPNT: Primer Episodio Psicótico No Tratado con antipsicóticos

SANS: Scale of Assessment of Negative Symptoms (Escala de evaluación de los síntomas negativos)

SAPS: Scale of Assessment of Positive Symptoms (Escala de evaluación de los síntomas positivos)

SAS o SARS: Simpson-Angus Rating Scale (Escala de Simpson-Angus)

SDS: Schedule for the Deficit Syndrome (Escala de valoración del síndrome deficitario)

SEP: Signo Extrapiramidal

SNM: Signos Neurológicos Menores

SOS: Symptoms Onset in Schizophrenia (Inicio de los síntomas en la esquizofrenia)

UKPDBB: United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank (Banco de cerebros de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido)

WHO: World Health Organization (Organización Mundial de la Salud)

WURS: Wender Utah Rating Scale (Escala de Utah Wender)

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.	Antecedentes históricos de los trastornos motores	5
1.1.1.	Era preneuroleptica.....	5
1.1.2.	Era postneuroleptica	8
1.2.	Estudios contemporáneos sobre alteraciones motoras primarias	10
1.3.	Alteraciones motoras primarias	12
1.3.1.	Síndrome catatónico	12
1.3.2.	Síndrome extrapiramidal.....	14
1.3.2.1.	Signos parkinsonianos.....	14
1.3.2.2.	Discinesia	15
1.3.2.3.	Acatisia	17
1.3.3.	Signos neurológicos menores.....	17
1.4.	Síndrome deficitario.....	18
1.5.	Limitaciones principales de los estudios sobre alteraciones motoras y síntomas deficitarios	20
2.	OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	23
2.1.	Objetivos	25
2.1.1.	Objetivos generales	25
2.1.2.	Objetivos específicos	25
2.2.	Hipótesis.....	28
3.	MATERIAL Y MÉTODO	29
3.1.	Selección de la muestra	31
3.2.	Evaluación clínica y diagnóstica.....	33
3.2.1.	Factores de riesgo	34
3.2.1.1.	Antecedentes familiares de patología psiquiátrica.....	34
3.2.1.2.	Complicaciones obstétricas	34
3.2.2.	Variables clínicas	35

3.2.2.1.	Hitos del neurodesarrollo	35
3.2.2.2.	Síntomas de hiperactividad y déficit de atención	35
3.2.2.3.	Ajuste premórbido.....	36
3.2.2.4.	Edad de inicio de la enfermedad y duración de la enfermedad no tratada	36
3.2.2.5.	Diagnóstico	37
3.2.2.6.	Funcionamiento	37
3.2.2.7.	Respuesta al tratamiento.....	37
3.2.3.	Variables psicopatológicas.....	38
3.2.3.1.	Síntomas nucleares psicóticos	38
3.2.3.2.	Síndrome deficitario.....	38
3.2.4.	Variables motoras	39
3.2.4.1.	Síndrome catatónico.....	39
3.2.4.2.	Síndrome extrapiramidal.....	41
3.2.4.3.	Signos neurológicos menores.....	44
3.3.	Valoración a las 4 semanas de la respuesta al tratamiento	44
3.4.	Valoración de los síntomas deficitarios	45
3.5.	Estadística	45
4.	ARTÍCULOS.....	49
4.1.	Artículo a1: Motor Behavior Abnormalities in Drug-Naïve Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders. Peralta V, Campos MS, de Jalón EG, Cuesta MJ. Movement Disorders 2010;25(8):1068-1076.....	51
4.1.1.	Resumen en castellano.....	51
4.1.2.	Copia del artículo original.....	52
4.1.3.	Justificación de coautoría.....	62
4.2.	Artículo a2: DSM-IV catatonia signs and criteria in first-episode, drug-naïve, psychotic patients: Psychometric validity and response to antipsychotic medication. Peralta V, Campos MS, de Jalon EG, Cuesta MJ. Schizophrenia Research 2010;118(1-3):168-175.	63
4.2.1.	Resumen en castellano.....	63
4.2.2.	Copia del artículo original.....	64

4.2.3. Justificación de coautoría	73
4.3. Artículo a3: Risk factors, pre-morbid functioning and episode correlates of neurological soft signs in drug-naïve patients with schizophrenia-spectrum disorders. Peralta V, de Jalón EG, Campos MS, Basterra V, Sanchez-Torres A, Cuesta MJ. Psychological Medicine 2011;41(6):1279-1289.	74
4.3.1 Resumen en castellano	74
4.3.2. Copia del artículo original	75
4.3.3. Justificación de coautoría	89
4.4. Artículo a4: Characterization of spontaneous Parkinsonism in drug-naïve patients with nonaffective psychotic disorders. Peralta V, Basterra V, Campos MS, de Jalón EG, Moreno-Izco L, Cuesta MJ. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience 2012;262(2):131-138.	90
4.4.1. Resumen en castellano	90
4.4.2. Copia del artículo original	91
4.4.3. Justificación de coautoría	100
4.5. Artículo a5: Phenomenological differences between spontaneous and drug-related extrapyramidal syndromes in patients with schizophrenia-spectrum disorders. Peralta V, de Jalón EG, Campos MS, Cuesta MJ. Journal of Clinical Psychopharmacology 2013;33(3):438-440.	101
4.5.1. Resumen en castellano	101
4.5.2. Copia del artículo original	102
4.5.3. Justificación de coautoría	106
4.6. Artículo a6: Characterization of the syndrome in drug-naïve schizophrenia patients: The role of spontaneous movement disorders and neurological soft signs. Peralta V, Moreno-Izco L, Sanchez-Torres A, García de Jalón E, Campos MS, Cuesta MJ. Schizophrenia Bulletin 2014;40(1):214-224.	107
4.6.1. Resumen en castellano	107
4.6.2. Copia del artículo original	108
4.6.3. Justificación de coautoría	124

5. RESULTADOS.....	125
5.1. Prevalencia de las alteraciones motoras en primeros episodios psicóticos no tratados.....	127
5.1.1 Signos catatónicos y signos extrapiramidales.....	127
5.1.2. Signos catatónicos.....	127
5.1.3. Signos extrapiramidales.....	128
5.1.4. Signos neurológicos menores.....	128
5.2. Estructura factorial de los signos de las alteraciones motoras en primeros episodios psicóticos no tratados.....	129
5.2.1. Signos catatónicos y signos extrapiramidales.....	129
5.2.2. Signos catatónicos.....	130
5.2.3. Signos neurológicos menores.....	131
5.3. Asociaciones de las alteraciones motoras en primeros episodios psicóticos no tratados con factores de riesgo y variables premórbidas, clínicas y psicopatológicas.....	132
5.3.1. Signos catatónicos y signos extrapiramidales.....	132
5.3.2. Signos catatónicos.....	133
5.3.3. Signos extrapiramidales.....	133
5.3.4. Signos neurológicos menores.....	134
5.4. Efecto del tratamiento en las alteraciones motoras en primeros episodios psicóticos no tratados.....	136
5.4.1. Signos catatónicos y signos extrapiramidales.....	136
5.4.2. Signos catatónicos.....	136
5.4.3. Síndrome extrapiramidal.....	137
5.5. Alteraciones motoras y el síndrome deficitario en primeros episodios psicóticos no tratados.....	137
5.5.1. Prevalencia, características y estructura factorial.....	138
5.5.2. Validación externa con variables motoras.....	138
5.5.3. Efecto del tratamiento.....	140
6. DISCUSIÓN	143
6.1. Prevalencia de las alteraciones motoras primarias síndrome deficitario.....	145

6.1.1. Signos catatónicos y signos extrapiramidales.....	145
6.1.2 Signos catatónicos	146
6.1.3 Signos extrapiramidales	147
6.1.4 Signos neurológicos menores	148
6.1.5 Síndrome deficitario	148
6.2 Estructura factorial y sus asociaciones con factores de riesgo y variables premórbidas, clínicas y psicopatológicas.....	148
6.2.1 Signos catatónicos y signos extrapiramidales.....	150
6.2.2 Signos catatónico	151
6.2.3 Signos parkinsonianos	153
6.2.4 Signos neurológicos menores	154
6.2.5 Síndrome deficitario	156
6.3 Efecto del tratamiento	159
6.3.1 Signos catatónicos y signos extrapiramidales.....	159
6.3.2. Signos catatónicos	161
6.3.3 Síndrome extrapiramidal	162
6.3.3.1. Espontáneos vs. secundarios.....	162
6.3.3.2. Signos parkinsonianos.....	163
6.3.4. Síndrome deficitario	164
7. LIMITACIONES.....	165
8. IMPLICACIONES.....	169
8.1. Implicaciones actuales.....	171
8.2. Implicaciones futuras	172
9. CONCLUSIONES	173
BIBLIOGRAFÍA	177
RESUMEN TESIS DOCTORAL.....	187

1. INTRODUCCIÓN

El significado tradicional del término psicótico destaca la pérdida de la capacidad de evaluar la realidad y el deterioro del funcionamiento mental (manifestado por delirios, alucinaciones, confusión y deterioro de la memoria). Este término puede usarse para describir el comportamiento de una persona en un momento dado o un trastorno mental y siempre se acompaña de un grave deterioro de la valoración del entorno por el que extraen conclusiones erróneas, incluso ante la evidencia de lo contrario (Kaplan y Saddock, 2000).

Algunos de los trastornos psicóticos incluidos en la cuarta edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) son la esquizofrenia, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno delirante, el trastorno psicótico breve y el trastorno psicótico no especificado (APA, 1994^{a1, a2, a4, a6}). Asimismo, varios trastornos graves del estado de ánimo tienen síntomas psicóticos. El establecimiento de categorías diagnósticas en los actuales sistemas nosológicos, como el DSM-5, clasifica los trastornos psicóticos de acuerdo a un gradiente de psicopatología sin esclarecer la heterogeneidad evolutiva de los mismos.

Los trastornos psicóticos afectan a cada persona de diferente manera. Lo habitual es que se produzca un primer episodio psicótico (PEP) en la adolescencia o en los primeros años de la vida adulta y que éste incluya una etapa premórbida, un período prodrómico y una última fase de psicosis, cuya duración varía según la persona (McGlashan et al, 2001).

En la fase premórbida que se inicia en la primera infancia aparece, de forma sutil, alteraciones en el neurodesarrollo como una disfunción social, intelectual o motora (Larsen et al, 2004). La fase prodrómica de la enfermedad es muy variable y suele comenzar entre la infancia tardía y la adolescencia precoz (Peralta y Cuesta, 2000). Se caracteriza por un aumento de la tensión interna, un comportamiento inesperado o incomprensible, una afectividad basal elevada en muchas ocasiones, un sentimiento constante de angustia e inseguridad que lleva a un humor delirante y a una evolución hacia los síntomas psicóticos (Conrad, 1997). En la mayoría de los

casos, las personas experimentan una transición gradual hasta la aparición de los síntomas llamados positivos de la enfermedad, como por ejemplo, delirios o alucinaciones. Por tanto, la fase prodrómica se delimita entre la aparición de rasgos o síntomas indicativos de cambio en el comportamiento o funcionamiento premórbido de la persona y el inicio de las manifestaciones psicóticas evidentes que dan lugar a un PEP (Conrad, 1997).

Teniendo en cuenta esto, cuando los pacientes acuden por primera vez a un dispositivo sanitario presentando uno o más síntomas psicóticos, es más que probable que la visita sea tardía y que ya hayan pasado algunos años desde el comienzo de su enfermedad. La cristalización de los síntomas puede dificultar su resolución y predisponer hacia la cronicidad, pudiendo evolucionar un PEP hacia un trastorno mental como la esquizofrenia.

La esquizofrenia es el más grave e incapacitante de los trastornos mentales. Es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de alucinaciones, ideas delirantes, desorganización del pensamiento y de la conducta así como un empobrecimiento afectivo y deterioro cognitivo. Estos síntomas ocasionan, en la mayoría de los pacientes, un profundo deterioro de su personalidad y su funcionamiento laboral o social. Dado que la esquizofrenia es un síndrome clínico heterogéneo las personas con este trastorno variarán en la mayoría de sus manifestaciones clínicas (APA, 2013).

Los síntomas psicóticos mencionados previamente pueden acompañarse de alteraciones psicomotoras muy diversas. Pueden presentarse manifestaciones catatónicas como agitación psicomotriz, negativismo (hacer lo contrario de lo que se le pide), flexibilidad cética (se deja mover por el examinador sin oponer resistencia y se queda quieto en la postura incómoda que se le dejó), oposicionismo (opone resistencia al movimiento pasivo) o posturas anormales. También pueden aparecer manifestaciones extrapiramidales como rigidez, hipo o acinesia, temblor, acatisia, tics, discinesias y distonías. Además, pueden existir alteraciones motoras subclínicas que se denominan “signos neurológicos menores” (SNM). En la psiquiatría clásica, todas estas alteraciones psicomotoras fueron descritas en los pacientes con trastornos psiquiátricos. Sin embargo, el significado y la trascendencia de estos

síntomas ha estado infravalorada en la práctica clínica tras la introducción de los antipsicóticos (ATP) (Rogers, 1985^{a1, a2, a4, a5}). A partir de ahora, en aras de simplificar la escritura del manuscrito, las manifestaciones psicomotoras serán denominaremos motoras en general.

1.1. Antecedentes históricos de los trastornos motores

A través del tiempo, formulaciones etiopatogénicas biológicas y psicológicas de los trastornos psiquiátricos han coexistido, y en diferentes periodos unos u otros han centrado el foco de atención. Dado que la introducción de los ATP supuso un punto de inflexión en la forma de evaluación de las alteraciones motoras de los trastornos psiquiátricos fijamos nuestro foco de atención en dos momentos históricos como son la era pre- y post-neuroléptica.

1.1.1. Era preneuroléptica

A mitad del siglo XIX, el término psicosis se usaba indistintamente como enfermedad mental, trastorno mental y locura. La psicosis primero se consideraba una subcategoría de la neurosis. A medida que se fue dando más importancia a patologías orgánicas o enfermedades que hoy en día conocemos como neurológicas (epilepsia, demencia) se fue estrechando la definición o el sentido de la palabra (Beer, 1995; Beer, 1996; Bürgy, 2008). Progresivamente, en el siglo XX se fue abandonando el concepto psicosis para usar el adjetivo psicótico en las distintas clasificaciones y los distintos trastornos clínicos (Bürgy, 2008).

A través de observaciones brillantes y concienzudas, en 1874, Kahlbaum describió las alteraciones motoras en las enfermedades psiquiátricas severas dentro de un síndrome reconocible y diferenciado para el que acuñó el término específico “catatonía” (Fink, 2013; Hirjak et al, 2015). No obstante, posteriormente algún investigador ha sugerido que la caracterización de la enfermedad que Kahlbaum quería representar está muy idealizada (Berrios, 2013).

A finales del siglo XIX, Kraepelin desarrolló una clasificación diagnóstica influenciado tanto por la metodología psiquiátrica de Kahlbaum como por la identificación de la

catatonía (Beer, 1995). Las observaciones clínicas de sus pacientes esquizofrénicos le llevaron a describir la catatonía excitada y algunos movimientos anormales que llamó fenómenos espasmódicos. Estos fenómenos eran descripciones exactas del fenómeno que hoy se conoce como discinesia tardía aunque estaban presentes en pacientes esquizofrénicos no tratados (Friedman, 2004).

En el esquema diagnóstico kraepeliano, se redujo la catatonía de una enfermedad independiente a un subtipo de la demencia precoz. Kraepelin era consciente de que algunos signos catatónicos podían ocurrir en otras enfermedades cerebrales pero él no creía que la presencia solo de signos y síntomas catatónicos configurase un diagnóstico de catatonía. Además de los signos nucleares de la catatonía (como por ejemplo estupor, mutismo, negativismo o catalepsia), también se describió alteraciones motoras menos dramáticas tales como movimientos coreicos y atetoides, distonías, tics, inquietud motora, alteraciones en el tono muscular e hipocinesias, las cuales hoy en día pueden ser consideradas signos extrapiramidales (SEP) (Peralta y Cuesta, 2010 ^{a4-a6}).

En contraste con Kraepelin, Bleuler se acercó más a la experiencia de los pacientes. Su célebre distinción de los síntomas primarios (expresión de la enfermedad somática) de los síntomas secundarios (expresión de la reacción psicológica ante acontecimientos externos o internos del individuo enfermo) dejó ver formas más comprensivas de acercarse al paciente (Bürgy, 2008). A principios del siglo XX, reconceptualizó la demencia precoz en esquizofrenia y escribió que todos los movimientos anormales que él y otros observaban en los pacientes esquizofrénicos eran “dependientes de los factores psíquicos para su origen así como para su desaparición”. Bleuler propuso un concepto psicológico de la esquizofrenia en el cual la catatonía se mantuvo como un signo clínico. A la catatonía y a las alteraciones motoras o movimientos anormales que manifestaban los pacientes, se les daba una interpretación psicodinámica que había sido iniciada por Kraepelin (Berrios, 2013).

Simultáneamente a Kraepelin, Wernicke trabajó en el campo de la psiquiatría descriptiva. Desde el punto de vista clínico, los caminos tomados por Wernicke y Kraepelin fueron totalmente divergentes. Mientras Kraepelin reunía y simplificaba los cuadros psicóticos en dos grandes grupos (demencia precoz y locura maniaco-

depresiva) en base a su pronóstico, Wernicke resaltaba la meticulosa descripción de los fenómenos psicopatológicos y su configuración en diversos síndromes teniendo en cuenta la teoría de la sejunción, es decir una interpretación de las uniones entre sistemas neuronales que conducía a una pérdida de funciones o a una sobre o parafunción. Así por ejemplo, la sejunción en el campo de la psicomotricidad podía ocasionar acinesia, hipercinesia o paracinesia.

A principios del siglo XX, Jaspers consideró que las alteraciones motoras no estaban lo suficientemente explicadas por las teorías neurológicas o psicológicas (Ungvari et al, 2010 ^{a1, a2}). Como consecuencia de ello, realizó las primeras clasificaciones de los trastornos de la psicomotricidad en la clínica psiquiátrica que constaba de tres grandes grupos: apraxia, trastornos neuróticos y psicopáticos (tics, tartamudez, temblor, mioclonías, impulsiones, compulsiones obsesivas) y trastornos psicóticos que podían ser agudos (hipercinesia, acinesia o catatonía) y crónicos (paracinesias, iteraciones, manierismos, extravagancias, interceptaciones cinéticas, estereotipias motoras) (Monchablon Espinoza, 2001).

Irónicamente, a medida que el conocimiento fisiológico aumentaba, el foco de investigación cambió, separándose de la función cerebral probablemente como consecuencia de los descubrimientos hechos dentro del psicoanálisis (Bürgy, 2008). Por tanto, la escuela de Wernicke-Kleist-Leonhard por su ordenamiento nosológico complejo de alta diferenciación no tuvo mucho seguimiento en las clasificaciones habituales diagnósticas (DSM, CIE) a pesar de que proponía una clasificación a base de principios anatómicos y fisiológicos (Monchablon, 2000).

En la primera mitad del siglo XX, una mayor expansión del psicoanálisis causó que la relación entre neurología y psiquiatría girase sobre conceptualizaciones opuestas. Para algunos, los trastornos psiquiátricos eran desórdenes del sistema nervioso: los neurólogos se especializaban del tronco cerebral hacia abajo y los psiquiatras hacia arriba; lo que se correspondía con el llamado paradigma neurológico. Para otros, los trastornos psiquiátricos eran radicalmente diferentes de los trastornos cerebrales, la psiquiatría no tenía nada en común con la neurología; lo que representaba el llamado paradigma psicológico. Esos paradigmas representaban conceptualmente diferentes aproximaciones de entender los trastornos psiquiátricos (Rogers, 1987).

Cada aproximación era válida pero mutuamente excluyente, los mismos trastornos psiquiátricos podían ser vistos en términos de uno u otro paradigma. La opinión de la mayoría estaba sujeta a un proceso histórico y la mayoría de los psiquiatras siguieron el paradigma psicológico más que el neurológico.

En la última mitad del siglo XX, se restableció gradualmente el paradigma biológico y médico como consecuencia del fin de la hegemonía del psicoanálisis, los nuevos sistemas de clasificación diagnóstica y los avances en el tratamiento de los trastornos mentales (Pichot, 1983).

1.1.2. Era postneuroléptica

En la última mitad del siglo XX, con el desarrollo de la clorpromazina (1950) y las descripciones iniciales de sus efectos secundarios extrapiramidales, la investigación psiquiátrica se centró esencialmente, si no exclusivamente, en el hecho de que los ATP podían ser un factor causal de las alteraciones motoras de la esquizofrenia y los trastornos psicóticos relacionados (Peluso et al, 2012^{a5}; Hirjak et al, 2015).

Tras la introducción de los neurolépticos se observó por un lado que existía una atenuación de los síntomas motores graves (menor prevalencia de catatonía aguda) y un incremento en las formas menos graves de la catatonía (como incoordinación, torpeza motora, manierismos, repetición de movimientos y alteraciones de la iniciación y mantenimiento del acto motor) y por otro lado que las alteraciones motoras más sutiles solían ser atribuidas a los efectos de los ATP (Ungvari et al, 2010^{a1, a2}; D'Agati et al, 2012). Además, las explicaciones psicodinámicas de los movimientos anormales cuando éstos aparecían, así como un escaso interés en el estudio de tales manifestaciones desde un punto de vista neurológico, contribuyó a considerar que los ATP podían causar estos trastornos motores (Bocti et al, 2003).

El escaso interés por el estudio de las manifestaciones motoras en los trastornos psiquiátricos se mantuvo hasta casi finales del siglo XX. Fue en 1985 cuando Rogers publicó una investigación basada en el estudio de las alteraciones motoras que presentaban pacientes con enfermedades psiquiátricas severas institucionalizados desde la era preneuroléptica. Estas alteraciones fueron definidas, en términos

descriptivos, tratando de evitar los solapamientos conceptuales que dominaban la bibliografía neurológica y psiquiátrica en esa época (por ejemplo, tic complejo mandibular vs. mueca manierística) (Rogers, 1985^{a1, a2, a4, a5}).

Las alteraciones motoras estudiadas por Rogers fueron incluidas en 10 categorías que cubrían casi todos los aspectos del comportamiento motor. Estas categorías eran las siguientes: postura, tono, movimiento intencional, hiperactividad, movimientos anormales de cabeza, tronco y extremidades, marcha, movimientos anormales en ojos, parpadeo anormal, movimientos anormales orofaciales y postura, y alteraciones en la producción del habla (Rogers 1985^{a1, a2, a4, a5}). Todas estas manifestaciones motoras estaban distribuidas en un contínuum entre comportamiento y voluntad. En un extremo de este contínuum estaban las manifestaciones simples extrapiramidales (discinesia y parkinsonismo) y en el otro las alteraciones complejas catatónicas. En medio existían fenómenos que mostraban mayor o menor grado de afiliación a ambos y los cuales en algunos casos tenían terminologías compartidas (McKenna et al, 1991).

La revisión retrospectiva realizada por Rogers reveló que prácticamente todos los pacientes tenían una alteración motora al comienzo de su trastorno psiquiátrico, no había diferencias en frecuencia o tipo de movimiento entre los pacientes medicados con ATP recientemente y los que habían tenido una mínima o ninguna exposición a este tipo de tratamiento. La sugerencia de que los SEP en la esquizofrenia no eran siempre inducidos por ATP, y que su separación de las manifestaciones catatónicas era más relativa que absoluta confluyó en la hipótesis del conflicto de paradigmas (Rogers 1985^{a1, a2, a4, a5}; McKenna et al, 1991).

Según este punto de vista, no es fundamental distinguir entre las dos clases de trastornos: su delimitación es artificial, un reflejo más que cualquier otra cosa de la separación histórica entre neurología y psiquiatría de principios de siglo, y entre las distintas escuelas de psiquiatría. Una separación que se convierte en inapropiada tal y como la psiquiatría biológica ha reafirmado. En realidad hay un solo grupo de fenómenos motores anormales representativo de todo el espectro el cual puede ser encontrado en la esquizofrenia, y solo el énfasis o la intensidad de estas manifestaciones es diferente en los casos tratados y los no tratados (McKenna et al,

1991). A este respecto, Rogers argumentó que si ambos trastornos motores y mentales pueden ser considerados expresiones de una disfunción cerebral, la separación entre enfermedades psiquiátricas y neurológicas se convertía en innecesaria (Rogers, 1985^{a1, a2, a4, a5}).

A pesar de estas evidencias y las obtenidas en estudios posteriores (Wolff y O'Driscoll, 1999^{a4}, Mittal et al, 2007; Pappa y Dazzan, 2009^{a1, a4, a5}; Peralta y Cuesta, 2011^{a4, a6}; D'Agati et al, 2012), la percepción de que las manifestaciones motoras de los pacientes con un trastorno psiquiátrico son causadas por los fármacos ATP ha seguido así hasta finales del siglo XX. Sin embargo, al incrementarse el interés en la fisiopatología de estos trastornos, las alteraciones neurológicas comenzaron a ser interpretadas como una expresión de la neurobiología de la esquizofrenia, y desde entonces una serie de publicaciones ha comenzado a desafiar los conceptos previos (Walther y Strik, 2012; Hirjak et al, 2015).

1.2. Estudios contemporáneos sobre alteraciones motoras primarias

La investigación emergente basada en los antecedentes conceptuales y las bases neurobiológicas sugiere la existencia de alteraciones motoras primarias en el espectro de la psicosis (Walther y Strik, 2012; Hirjak et al, 2015). En la esquizofrenia y otras psicosis se evidencian movimientos y fenómenos corporales que incluyen a los signos catatónicos, los signos parkinsonianos, las discinesias, los síntomas negativos, la lentitud psicomotora y los SNM (Cuesta et al, 2014; Hirjak et al, 2015).

Dependiendo de la base conceptual subyacente, un movimiento reducido se puede considerar como estupor, bradicinesia o abulia. Los movimientos involuntarios se pueden describir como paracinesias o discinesias, los movimientos involuntarios faciales como muecas, tics, o manierismos y la rigidez se puede valorar o como un signo parkinsoniano o como un signo catatónico (Whitty et al, 2009^{a1, a3-a5}; Fink y Taylor, 2009). Asimismo, las escalas de evaluación para los SNM incluyen ítems, como rigidez, temblor, desbordamiento adventicio o escaso braceo, que también

están presentes en las escalas de evaluación de signos parkinsonianos o discinesias (Bombin et al, 2005 ^{a3}). Además, las escalas de valoración de la catatonía también incluyen el temblor (Ungvari et al, 2010 ^{a1, a2}). Del mismo modo, se puede ver una estrecha relación entre los signos catatónicos y los síntomas negativos, tanto en la esquizofrenia como en las psicosis no esquizofrénicas, lo que sugiere que ambos grupos de síntomas pueden ser la expresión de un mismo trastorno básico pero con distintos grados de intensidad (Peralta et al, 1997).

Por tanto, todas estas manifestaciones espontáneas comprenden una amplia variedad de signos y comportamientos con diferentes niveles de complejidad, los cuales pueden ser evidenciados con la observación o explicitados en el examen clínico (Cuesta et al, 2014). Las investigaciones estructuradas de las alteraciones motoras primarias por medio de instrumentos estandarizados han demostrado que una gran proporción de pacientes presentan más de una alteración motora (Janno et al, 2004; Wather y Strik, 2012).

Algunos autores proponen evitar términos teóricos e investigar los signos motores solo de manera descriptiva (Rogers ^{a1, a2, a4, a5}; Walther y Strik, 2012) ya que hoy por hoy es imposible determinar si la coexistencia de manifestaciones motoras primarias es debida a una fuerte interrelación, a una base común neurobiológica o a una falta de claridad conceptual, ya que los síntomas definidos en las escalas de evaluación todavía son confusos y solapados.

Además, se considera que las alteraciones motoras primarias pueden existir no sólo en los pacientes psicóticos tratados con ATP sino también en los pacientes sin una exposición previa a este tipo de fármacos o en cualquier momento del curso de la enfermedad del espectro de la psicosis (Cuesta et al, 2014; Hirjak et al, 2015). Todo ello sugiere que las alteraciones motoras primarias pueden ser intrínsecas al trastorno psiquiátrico (Wolff y O'Driscoll, 1999 ^{a4}; Mittal et al, 2007; Pappa y Dazzan, 2009 ^{a1, a4, a5}; Peralta y Cuesta, 2011 ^{a4, a6}), formar parte de un síndrome más global psicomotor en la fisiopatología de la esquizofrenia y otras psicosis (Ungvari et al, 2010 ^{a1, a2}; Walter y Strik, 2012; Cuesta et al, 2014; Hirjak et al, 2015) y ser una mezcla de alteraciones primarias y secundarias (Wolff y O'Driscoll, 1999 ^{a4}; Peralta y Cuesta, 2010 ^{a4-a6}).

La caracterización de los desórdenes motores en pacientes con un PEP ha sido un área descuidada de la investigación, a pesar de que las alteraciones motoras son manifestaciones nucleares de la enfermedad psicótica (Ungvari et al, 2010^{a1, a2}; Peralta y Cuesta, 2001b^{a1, a2}), y de que una disfunción de los ganglios basales está cada vez más implicada en la patofisiología de la esquizofrenia (Howes et al, 2009^{a1}).

1.3. Alteraciones motoras primarias

Explicaremos brevemente en esta sección las alteraciones motoras primarias o espontáneas más importantes que serán tratadas en esta tesis doctoral en los capítulos posteriores. Incluimos una breve definición de las mismas, así como alguna de las escalas que se utilizan para su evaluación. También se comentan las características más relevantes de estas manifestaciones en pacientes psicóticos, como sus correlaciones y el efecto del tratamiento. Se engloban en tres apartados: síndrome catatónico, síndrome extrapiramidal y signos neurológicos menores (SNM).

1.3.1. Síndrome catatónico

La catatonía es un síndrome de anomalías motoras específicas, pero no patognomónicas, que está íntimamente relacionado con los trastornos del estado de ánimo, el afecto, el pensamiento y la cognición (Fink y Taylor, 2009). Se considera un trastorno neuropsiquiátrico enigmático, con una definición clínica heterogénea e inconsistente puesto que comprende más de 40 signos motores puros, de voluntad y conductuales (Fink y Taylor, 2009; Walther y Strik, 2012).

Los signos motores puros incluyen posturas, manierismos, inmovilidad, rigidez, estereotipias, catalepsia, muecas, y flexibilidad cérica. Los signos asociados con la voluntad incluyen obediencia automática, negativismo, rechazo a comer, aislamiento, y ambitendencia. En este subgrupo también se incluyen los signos que sugieren una incapacidad para suprimir la actividad de un acto motor complejo una vez éste haya sido iniciado (rituales o estereotipias) o inducido (ecofenómenos) (Northoff et al, 1995). Finalmente, han sido interpretado como signos catatónicos conductuales el estupor, la excitación, la verbigeración, la perseveración, el nudismo, la mirada fija y

la inestabilidad vegetativa (Rosebush et al, 1990 ^{a2}; Bush et al, 1996 ^{a2}; Walther y Strik, 2012). No obstante, los signos característicos de la catatonía incluyen mutismo, negativismo, posturas, rigidez, y actos y habla repetitivos (Fink, 2013; Hirjak et al, 2015). En la esquizofrenia, los signos catatónicos más frecuentes son mutismo, posturas, estereotipias y manierismos (Walther y Strik, 2012).

Existen varias escalas como la MRS (Modified Rogers Scale), la EBFC (Escala de Bush-Francis) o la ECAMN (Evaluación Comprehensiva de las Anomalías Motoras Neuropsiquiátricas) que pueden emplearse en la valoración de los signos catatónicos. Hay aspectos que cambian en las distintas escalas como son el número de ítems, el grupo de signos a explorar, la puntuación de la intensidad del signo o su definición.

Durante el siglo XX, la prevalencia de la catatonía clásica ha descendido. Es probable que este hecho, más que con el declinar real de los índices de prevalencia, pueda estar relacionado, entre otras causas, con la introducción de los antipsicóticos (ATP), con la falta de claridad conceptual para la evaluación y el diagnóstico, así como con la falta de reconocimiento del síndrome (Ungvari et al, 2010 ^{a1, a2}).

La manera en la que el síndrome catatónico es definido en los criterios diagnósticos habituales (CIE y DSM) ha podido influir en el reconocimiento del mismo. En el CIE-10, la catatonía es principalmente reconocida como un subtipo de esquizofrenia. Para el diagnóstico de este subtipo de esquizofrenia deben predominar en el cuadro clínico uno o más de los siguientes tipos de comportamiento: estupor o mutismo; excitación; catalepsia; negativismo; rigidez; flexibilidad cérea; obediencia automática y perseveración del lenguaje (WHO, 1993 ^{a2}). Sin embargo, en el DSM-5 se ha llevado a cabo un avance conceptual fundamental ya que la catatonía no se considera un subtipo de la esquizofrenia sino un síndrome que puede aparecer en distintos trastornos psiquiátricos. Este síndrome clínico se caracteriza por la presencia de tres (o más) de los siguientes signos: estupor, catalepsia, flexibilidad cérea, mutismo, negativismo, posturas extrañas, manierismos, estereotipias, agitación, gesticulación o muecas faciales, ecolalia y ecopraxia (APA, 2013).

El síndrome catatónico parece estar relacionado con los síntomas negativos, el pobre ajuste premórbido y los SEP (Peralta y Cuesta, 1999; Ungvari et al, 2010^{a1, a2}; Peralta y Cuesta, 2010^{a4-a6}). Además, algún estudio ha visto una relación del síndrome catatónico con los antecedentes familiares de esquizofrenia y los trastornos afectivos, una mayor edad al inicio de la enfermedad, más severidad en los síntomas negativos y más años de evolución (Peralta et al, 1997).

Los ATP pueden influir en el síndrome catatónico de maneras diferentes. Por un lado, los ATP pueden generar (Caroff et al, 2002^{a2, a6}) o empeorar los signos catatónicos hasta el punto de producir un síndrome neuroléptico maligno (Taylor y Fink, 2003^{a2}). Por otro lado, hay datos clínicos que proponen que los ATP pueden mejorar los signos catatónicos (Peralta y Cuesta, 1999^{a1, a2, a4}). Específicamente, hay datos que sugieren que en los pacientes con un PEP este tipo de fármacos pueden mejorar estos signos (Peralta y Cuesta, 2010^{a4-a6}).

1.3.2. Síndrome extrapiramidal

El síndrome extrapiramidal surge de una disfunción en los ganglios basales. La Enfermedad de Parkinson y la Enfermedad de Huntington representan el espectro que puede existir de las alteraciones del movimiento hipocinéticas e hipercinéticas (Whitehorn y Kopala, 2002).

El síndrome extrapiramidal en la esquizofrenia y los trastornos del espectro relacionados habitualmente pueden ser divididos, entre otros, en: signos parkinsonianos, discinesia y acatisia.

Desde una perspectiva práctica y conceptual, es esencial diferenciar los SEP espontáneos de los secundarios a ATP con el objetivo de manejar adecuadamente las manifestaciones motoras observadas en este tipo de pacientes.

1.3.2.1. Signos parkinsonianos

En los trastornos psicóticos, se consideran tres los signos parkinsonianos principales: bradicinesia, rigidez muscular y temblor. La bradicinesia se caracteriza por un enlentecimiento global, así como por dificultad para iniciar y ejecutar

movimientos. La rigidez es el aumento de la resistencia a cualquier movimiento pasivo. El temblor se define como un movimiento rítmico, oscilatorio y continuo de alguna parte del cuerpo.

Para la evaluación de los signos parkinsonianos en el entorno clínico psiquiátrico una de las escalas más útiles es la de Simpson-Angus (SAS) (Simpson y Angus, 1970^{a1-a6}; Whitehorn y Kopala, 2002).

La rigidez y la bradicinesia son los signos parkinsonianos más prevalentes en la esquizofrenia y otras psicosis. No obstante, la prevalencia de estas manifestaciones puede variar por la falta de una definición estandarizada para su diagnóstico y por el instrumento de evaluación empleado ya que pueden usarse métodos objetivos de medida o escalas clínicas de valoración (Pappa y Dazzan, 2009^{a1, a4, a5}).

Suele existir una correlación entre los signos parkinsonianos y la discinesia (McCreadie et al, 2005; Honer et al, 2005^{a1, a4}; Pappa y Dazzan, 2009^{a1, a4, a5}), pudiendo predecir la presencia de signos parkinsonianos secundarios (Caligiuri et al, 1993^{a4}; Peralta y Cuesta, 2010^{a4-a6}). No obstante, la gravedad de las manifestaciones parkinsonianas se ha correlacionado con los síntomas negativos, un peor funcionamiento premórbido, los antecedentes familiares de enfermedad mental grave (Honer et al, 2005^{a1, a4}) y más alteraciones cognitivas (Cuesta et al, 2014).

Se sabe que los ATP, incluidos los atípicos, pueden causar un amplio rango de SEP (Peluso et al, 2012^{a5}). No obstante, el efecto parkinsoniano del tratamiento neuroléptico en la psicosis no está claro, ya que estos signos y síntomas en algunos pacientes mejoran, en otros no cambian y en otros empeoran (Peralta y Cuesta, 2010^{a4-a6}; Walther y Strik, 2012).

1.3.2.2. Discinesia

Las discinesias son movimientos anormales involuntarios repetitivos que pueden aparecer en diferentes partes del cuerpo como la lengua, la mandíbula, el tronco o las extremidades. Estos movimientos habitualmente tienen un carácter coreico (rápido, espasmódico, no repetitivo) o atetoide (lento, sinuoso, continuo).

La escala más empleada en la valoración de la discinesia en un entorno clínico psiquiátrico suele ser la escala de movimientos anormales involuntarios (AIMS) (Guy, 1976^{a1-a6}; Whitehorn y Kopala, 2002).

La presencia de discinesia en los pacientes con un PEP o con esquizofrenia y otros trastornos relacionados es mayor que en la población general (Honer et al, 2005^{a1, a4}; Wolff y O'Driscoll, 1999^{a4}). Además, la discinesia puede estar presente en cualquier momento del curso de la enfermedad por lo que su existencia puede sugerir una vulnerabilidad o un marcador de mayor disfunción cerebral para este tipo de trastornos (Jones et al, 1994^{a3}; Waddington, 1995b; Whitty et al, 2009^{a1, a3-a5}; Walther y Strik, 2012). No obstante, se ha visto que los índices de prevalencia variaban enormemente en función del tipo de muestra, los criterios diagnósticos y los instrumentos empleados (Pappa y Dazzan, 2009^{a1, a4, a5}; Hirjak et al, 2015).

Las discinesias referidas por los pacientes con más frecuencia eran las situadas en las extremidades superiores e inferiores y en la boca, aunque las más frecuentemente observadas fueron los movimientos de los dedos de las manos y de los pies, así como en los pies (Wolff y O'Driscoll, 1999^{a4}).

Se ha observado una correlación positiva de la discinesia con la edad y la duración de la psicosis no tratada (DUP), lo cual puede estar relacionado con una mayor duración de la enfermedad (Waddington et al, 1995a; Wolff y O'Driscoll, 1999^{a4}; Pappa y Dazzan, 2009^{a1, a4, a5}). También se sugiere una relación entre la discinesia espontánea y el desarrollo de otros SEP (Pappa y Dazzan, 2009^{a1, a4, a5}). Además, se ha reseñado una asociación entre la discinesia y la mayor severidad de los síntomas negativos, un peor pronóstico y una disfunción cognitiva (Bocti et al, 2003; Pappa y Dazzan, 2009^{a1, a4, a5}).

El tratamiento ATP puede precipitar la aparición o modificar la expresión de las discinesias en pacientes con esquizofrenia y otras psicosis que tienen una vulnerabilidad intrínseca para el desarrollo de estas manifestaciones motoras (Bocti et al, 2003).

1.3.2.3. Acatisia

La acatisia es un trastorno del movimiento caracterizado por una sensación interna de inquietud, intranquilidad y malestar. Este malestar interno ocasiona un comportamiento motor anormal ya que puede dar lugar a una incapacidad para ponerse de pie, estar sentado o permanecer quieto, así como a una necesidad de moverse.

En el entorno clínico psiquiátrico la escala más usada para la evaluación de la acatisia es la escala de Barnes (BARS) (Barnes, 1989 ^{a1-a6}). No obstante, lo más frecuente es que se utilice en la valoración de la acatisia secundaria a fármacos (Whitehorn y Kopala, 2002).

La prevalencia de la acatisia detectada suele ser baja y oscila notablemente (Pappa y Dazzan, 2009 ^{a1, a4, a5}). La variación en los índices de prevalencia da lugar a un escaso poder estadístico para detectar asociaciones significativas o falta de ellas (Peralta y Cuesta, 2010 ^{a4-a6}).

En los estudios revisados, no se han encontrado correlaciones entre la acatisia y variables predictoras de respuesta a los tratamientos o de pronóstico (Rybakowski et al, 2014).

1.3.3. Signos neurológicos menores

Los SNM son alteraciones sutiles en el tono muscular, postura y coordinación, tales como alteraciones leves en la integración sensorial, la coordinación motora, el equilibrio, la secuenciación de los actos complejos y ocasionalmente, torpeza y la aparición de reflejos primitivos (Buchanan y Heinrichs, 1989 ^{a3, a4, a6}; Schroder et al, 1991).

Los SNM son alteraciones que habitualmente se exploran en el ámbito clínico psiquiátrico mediante la escala de evaluación neurológica (NES) (Buchanan y Heinrichs, 1989 ^{a3, a4, a6}). Los ítems de esta escala clásicamente han sido agrupados en 4 factores denominados coordinación motora, secuenciación motora, integración sensorial y otros signos (Buchanan y Heinrichs, 1989 ^{a3, a4, a6}).

Los SNM son altamente prevalentes. Estas manifestaciones pueden estar presentes en cualquier momento de la evolución de la esquizofrenia, en pacientes con PEPs, en pacientes con alto riesgo para la psicosis y en familiares de primer grado de estos (Cuesta et al, 2002 ^{a3}; Mayoral et al, 2012).

En diferentes estudios se ha sugerido un perfil de asociaciones con mayor o menor consistencia entre los SNM y el ajuste premórbido, los años de educación, el cociente intelectual, la psicopatología, el pobre rendimiento cognitivo y las discinesias (Browne et al, 2000 ^{a3}; Cuesta et al, 2002 ^{a3}; Whitty et al, 2009 ^{a1, a3-a5}). Estas diferencias en la consistencia entre las asociaciones de los correlatos clínicos con los SNM pueden ser debidas a las diferencias de metodología en la valoración, a la composición de la muestra, al estado de la enfermedad y la cronicidad, y la heterogeneidad de los SNM (Goldstein et al, 2005 ^{a3}).

El efecto del tratamiento en los SNM no está claro. Hay estudios que sugieren que los SNM pueden estar influenciados de diferentes maneras. Mientras que los estudios de comparación de los SNM en pacientes tratados y no tratados han tenido resultados contradictorios (Browne et al, 2000 ^{a3}), la mayoría de las investigaciones realizadas usando un diseño de pre- y postratamiento en pacientes descompensados (Bachman et al, 2005 ^{a3}) o en PEP (Cuesta et al, 2012) han mostrado que los SNM pueden mejorar con los ATP. Además, unos pocos estudios sugieren una progresión de los índices de los SNM en los pacientes crónicos (Chen et al, 2000 ^{a3}), lo cual aumenta la posibilidad de que los ATP puedan empeorar los SNM en un subgrupo de pacientes (Dazzan y Murray, 2002 ^{a3, a6}).

1.4. Síndrome deficitario

Los síntomas negativos pueden estar asociados primariamente con la esquizofrenia o pueden desarrollarse secundariamente al aislamiento social, la medicación ATP y / o la depresión. Una posible definición de los síntomas negativos es la descripción que hizo Kraepelin del síndrome volitivo. Este síndrome se manifestaba como un debilitamiento de la actividad emocional y que ocasionaba embotamiento emocional, fracaso de las actividades mentales, pérdida del dominio de la voluntad, del esfuerzo y de la capacidad de acción independiente (Buchanan, 2007).

En aras de simplificar la descripción de la esquizofrenia, Crow (1980) diferenció dos formas de manifestarse esta enfermedad: la positiva o tipo I y la negativa o tipo II. Esta distinción puso de manifiesto un mayor interés en los déficits patológicos. Igualmente, Andreasen (1982) diferenció la esquizofrenia positiva de la negativa. Además, centró su interés en los síntomas negativos que consideraba principales al igual que Kraepelin y Bleuler (Bürgy, 2008). Por todo ello, los síntomas negativos constituyeron una dimensión de la esquizofrenia, y el empobrecimiento ideo-afectivo y la pérdida de impulso vital se consideraron algunos de sus síntomas nucleares.

La mejoría de la sintomatología negativa suele estar asociada a, y en el contexto de, una mejoría de los síntomas positivos, depresivos y / o SEP concurrentes (Carpenter et al, 1988 ^{a6}; Buchanan, 2007). No obstante, en muchas ocasiones, los síntomas negativos persisten durante la estabilidad clínica y están asociados con el deterioro del rendimiento funcional (Carpenter, 2004). Tradicionalmente, este grupo de síntomas delimitan el síndrome deficitario que se engloba en el concepto nosológico de la esquizofrenia deficitaria (Carpenter et al, 1988 ^{a6}).

Los síntomas deficitarios se caracterizaban por ser síntomas negativos que se presentan como rasgos patológicos permanentes y que no son considerados como secundarios. Aparecen durante y entre episodios de exacerbación psicótica con síntomas positivos o desorganizados. Para poder realizar el diagnóstico, el paciente debe tener durante los últimos doce meses al menos dos de los siguientes síntomas negativos: aplanamiento afectivo o apatía, falta de emoción, discurso pobre o alogia, pérdida de intereses, falta de objetivos y desinterés en las actividades sociales o aislamiento. Además, estos síntomas han estado siempre presentes durante periodos de estabilidad clínica (incluyendo estados psicóticos crónicos). Estos síntomas pueden ser detectables o no durante episodios transitorios de desorganización o descompensación psicótica aguda (Kirkpatrick et al, 1989 ^{a6}).

La categorización de estos síntomas en déficit vs. no déficit se ha considerado como uno de los intentos más válidos de subclasificación de la esquizofrenia (Kirkpatrick et al, 2002).

Habitualmente se exploran estos síntomas con la escala de evaluación del síndrome deficitario (SDS) junto con una valoración longitudinal. Esta escala diferencia los síntomas negativos en primarios o perdurables y en secundarios o transitorios (Kirkpatrick et al, 1989 ^{a6}).

La prevalencia del síndrome deficitario, según los estudios disponibles, oscila entre el 15 y el 20 % (Buchanan, 2007). La presencia de este síndrome variaba en función de las características de las muestras y el criterio diagnóstico empleado (Peralta y Cuesta, 2004 ^{a6}). El síndrome deficitario por su propia naturaleza conlleva una gran morbilidad, ya que tiene una importante afectación en el funcionamiento social, laboral y familiar, y también alteraciones cognitivas y neurológicas (Kirkpatrick et al, 2002). Además, se ha asociado con un inicio insidioso, una mayor duración de la enfermedad y una peor respuesta al tratamiento (Buchanan et al 1990 ^{a6}; Kirkpatrick et al, 2001 ^{a6}; Hovington et al, 2012). Asimismo, los síntomas deficitarios pueden facilitar la existencia de SEP (Peralta y Cuesta, 2011 ^{a4, a6}; Telfer et al, 2011 ^{a6}) y SNM (Arango et al, 2000 ^{a3, a6}).

Se ha considerado que los síntomas negativos son un verdadero problema en el tratamiento actual de la esquizofrenia (Oyebode, 2008). El desarrollo de tratamientos o estrategias de intervención para los síntomas negativos es uno de los mayores desafíos en nuestro campo.

1.5. Limitaciones principales de los estudios sobre alteraciones motoras y síntomas deficitarios

Como hemos comentado previamente, habitualmente la mayoría de los estudios sobre alteraciones motoras y síntomas deficitarios tienen limitaciones en el tipo de muestra, el tiempo de seguimiento y la caracterización, diagnóstico y evaluación tanto de las alteraciones motoras como de los síntomas deficitarios.

El escaso consenso en la conceptualización de los signos y síntomas que configuran las distintas manifestaciones motoras ocasiona que una misma alteración se pueda evaluar desde perspectivas clínicas distintas y con diferentes instrumentos de medida. Algunos autores proponen que los signos motores individuales se

investiguen de forma descriptiva, independientemente de su concepto histórico e independientes de las hipótesis etiológicas (Rogers, 1985^{a1, a2, a4, a5}; Walther y Strik, 2012).

Tampoco existe un acuerdo entre los estudiosos de las alteraciones motoras en los criterios diagnósticos de estas manifestaciones lo que influye en su detección y evaluación. Además, hay distintas escalas clínicas e instrumentos de evaluación objetivos que tienen características psicométricas deferentes.

Normalmente la muestra de los estudios estaba constituida por pacientes con diferentes grados de cronicidad y exposición a la medicación ATP. Estos aspectos pueden afectar de forma importante los índices de prevalencia y los correlatos clínicos, ya que probablemente los signos motores en los pacientes tratados representan una mezcla de alteraciones primarias y secundarias (Peralta y Cuesta 2010^{a4-a6}).

Por tanto, la principal estrategia para examinar las alteraciones motoras primarias es explorar estas manifestaciones en pacientes con un primer episodio psicótico no tratado con ATP (PEPNT). Llevar a cabo estudios con este tipo de pacientes disminuye el efecto de la cronicidad y evita el factor de confusión que ocasionan los ATP.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

En este capítulo se desglosan por un lado los objetivos y por otro las hipótesis de esta tesis doctoral. Estos objetivos e hipótesis integran los que se encuentran en los diferentes artículos que dan lugar a esta tesis doctoral.

2.1. Objetivos

En una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico no tratado con antipsicóticos (PEPNT), se plantearon varios objetivos generales y específicos que se sintetizan a continuación.

2.1.1. Objetivos generales

1. Examinar la prevalencia, la estructura factorial, los correlatos clínicos y la respuesta a la medicación antipsicótica (ATP) de los signos catatónicos, el síndrome extrapiramidal (los signos parkinsonianos, la discinesia y la acatisia) y los signos neurológicos menores (SNM).
2. Analizar la prevalencia, la estructura factorial, los correlatos clínicos y las manifestaciones motoras en los pacientes con un PEPNT diagnosticados de esquizofrenia deficitaria.

2.1.2. Objetivos específicos

1. Estudiar la presencia de las alteraciones motoras antes de iniciar un tratamiento ATP. Específicamente valoraremos los signos catatónicos, los signos parkinsonianos, la discinesia, la acatisia y los SNM.
2. Analizar las manifestaciones motoras primarias a través de la escala MRS, el temblor con la escala SAS y la acatisia objetiva evaluada con la escala BASR. En concreto nos proponemos:

2.1. Determinar la estructura factorial de la agrupación de los ítems utilizados para la valoración de síntomas y signos motores citados, y sus asociaciones con un amplio número de variables externas (factores de riesgo, variables clínicas y psicopatológicas).

- 2.2. Estudiar la respuesta al tratamiento de estas manifestaciones motoras después de 4 semanas de medicación ATP.
3. Examinar la prevalencia de los signos, del síndrome y los criterios de la catatonía del DSM-IV, así como su validez psicométrica, su estructura factorial y sus asociaciones con variables demográficas, clínicas, psicopatológicas y motoras. Específicamente vamos a evaluar el rendimiento diagnóstico y la fiabilidad interna de los criterios de la catatonía del DSM-IV.
4. Estudiar la respuesta al tratamiento del síndrome catatónico después de 4 semanas de medicación ATP.
5. Determinar los signos parkinsonianos espontáneos teniendo en cuenta los signos principales de la Enfermedad de Parkinson, la bradicinesia, la rigidez y el temblor, así como examinar la validez clínica de los distintos criterios diagnósticos. En concreto planteamos:
 - 5.1. Describir los signos parkinsonianos espontáneos en función de diferentes criterios diagnósticos.
 - 5.2. Examinar la prevalencia y concordancia entre las definiciones alternativas de los signos parkinsonianos espontáneos.
 - 5.3. Analizar los correlatos clínicos de los signos parkinsonianos individuales.
 - 5.4. Estudiar comparativamente la validez de los diferentes criterios diagnósticos de los signos parkinsonianos espontáneos según las variables clínicas más relevantes.
 - 5.5. Evaluar el efecto del tratamiento en los signos parkinsonianos individuales y de los diferentes criterios diagnósticos.
6. Comparar el síndrome extrapiramidal (los signos parkinsonianos, la discinesia y la acatisia) espontáneos con los secundarias a los fármacos ATP en una muestra de PEPNT.

7. Examinar la prevalencia de los SNM por medio de la NES, así como analizar sus asociaciones con los factores de riesgo de la esquizofrenia (complicaciones obstétricas y carga genética familiar), variables premórbidas clínicas (índice de retraso en el neurodesarrollo, síntomas de hiperactividad e índices de ajuste premórbido), variables psicopatológicas (síntomas nucleares psicóticos) y motoras. En concreto nos proponemos:
 - 7.1. Estudiar la estructura factorial de los ítems de la NES.
 - 7.2. Analizar las relaciones de los factores derivados de los índices de la NES con variables relacionadas con la enfermedad.
 - 7.3. Comprobar la validez comparativa entre los factores derivados de los índices de la NES y las subescalas originales de la NES en lo que respecta a las variables relacionadas con la enfermedad.
8. Identificar las características del síndrome deficitario a través del análisis de sus aspectos diferenciales demográficos, clínicos y de funcionamiento. Además, examinar la prevalencia, la severidad y sus asociaciones de las alteraciones motoras espontáneas (signos parkinsonianos y signos catatónicos) y los SNM, y de sus factores correspondientes en pacientes esquizofrénicos con síndrome deficitario vs. no deficitario.

2.2. Hipótesis

Teniendo en cuenta los objetivos enunciados previamente, planteamos las siguientes hipótesis:

1. Las alteraciones motoras están presentes, como un síntoma nuclear, en los pacientes con un primer episodio psicótico no tratado (PEPNT) antes de iniciar un tratamiento antipsicótico (ATP).
2. Las manifestaciones motoras primarias en PEPNTs responden de diferente manera al tratamiento ATP.
3. Los signos catatónicos del DSM-IV tienen un alto valor diagnóstico para el síndrome catatónico, se agrupan en tres factores que tienen correlatos clínicos diferenciados de otras alteraciones clínicas.
4. Los signos, síntomas y factores catatónicos responden al tratamiento ATP.
5. La presencia de signos parkinsonianos en PEPNT se relaciona con un peor pronóstico.
6. El síndrome extrapiramidal espontáneo (signos parkinsonianos, discinesia y acatisia) puede diferenciarse del secundario a fármacos ATP en sus manifestaciones clínicas.
7. La estructura factorial original de la escala NES no recoge suficientemente bien la realidad de los SNM y es posible determinar una nueva estructura factorial para los SNM.
8. Los pacientes con un PEPNT diagnosticados de esquizofrenia con el subtipo deficitario presentan una peor evolución y un peor pronóstico que los no deficitarios.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. Selección de la muestra

La muestra total de la tesis doctoral se compone de 200 pacientes con un PEP que fueron reclutados de forma consecutiva entre aquellos pacientes que ingresaron en el Complejo Hospitalario de Navarra, en la Unidad de Psiquiatría del Hospital Virgen del Camino, de Pamplona entre los años 1998 y 2006.

La Unidad de Psiquiatría del Hospital Virgen del Camino es un dispositivo terciario que en esos años disponía de 27 camas para pacientes agudos, que ingresaron siguiendo los criterios de derivación de un hospital general. En los años en los que se desarrolló la recogida de la muestra, fue la unidad de referencia del Área Sanitaria I de Navarra atendiendo aproximadamente a la mitad de la población.

La muestra se constituye a partir de dos estudios independientes sin que se observen diferencias significativas en las variables (ver tabla 1). Las características clínicas y demográficas de los 200 pacientes se pueden consultar en el artículo a2.

Tabla 1. Características de las muestras

	Muestra A		Muestra B	
	n (%)	Media (DS)	n (%)	Media (DS)
Sexo (varones)	66		67	
Estado civil (solteros)	79		84	
Antecedentes familiares de trastorno psicótico no afectivo				
Ausente	61		64	
Al menos un familiar de segundo grado afectado	21		10	
Al menos un familiar de primer grado afectado	20		13	
DSM-IV diagnóstico:				
Esquizofrenia	49		45	
T. Esquizofreniforme	23		13	
T. Esquizoafectivo	7		6	
T. Psicótico Breve	12		26	
T. Delirante	7		8	
Psicosis sin especificar	2		2	
Edad		29.6 (10.9)		30.7 (9.5)
Educación (años)		10.5 (3.3)		13.4 (4.2)
Ajuste premórbido social		2.4 (1.4)		1.4 (0.6)
Edad de inicio del primer síntoma psicótico		26.4 (9.8)		27.9 (9.5)
Duración de la psicosis no tratada		3.3 (4.5)		2.1 (3.9)

Los pacientes se reclutan en dos periodos de tiempo diferentes pero con distintos objetivos similares. Ambos estudios comparten el mismo procedimiento de reclutamiento y se usaron los mismos instrumentos para la recogida de las variables psicopatológicas, clínicas y neuromotoras.

Los 100 primeros pacientes (muestra A) procedían de un estudio que tenía un diseño naturalístico en el cual el objetivo principal era examinar el efecto de la medicación en las alteraciones motoras primarias tras 4 semanas de tratamiento antipsicótico (ATP) (Peralta y Cuesta, 2010^{a4-a6}). Los 100 restantes pacientes (muestra B) procedían de un diseño randomizado cuyo objetivo era examinar el efecto del tratamiento ATP (sobre todo, risperidona y olanzapina) en las manifestaciones motoras primarias y la neurocognición (Cuesta et al, 2009^{a2}).

La muestra A se recoge entre los años 1998 y 2002, y se sigue 4 semanas después de iniciar el tratamiento. La muestra B se recoge entre los años 2003 y 2006, se sigue 6 meses. Un año más tarde del reclutamiento, se reevaluaron 179 pacientes (la figura 1 contiene el flujo de pacientes).

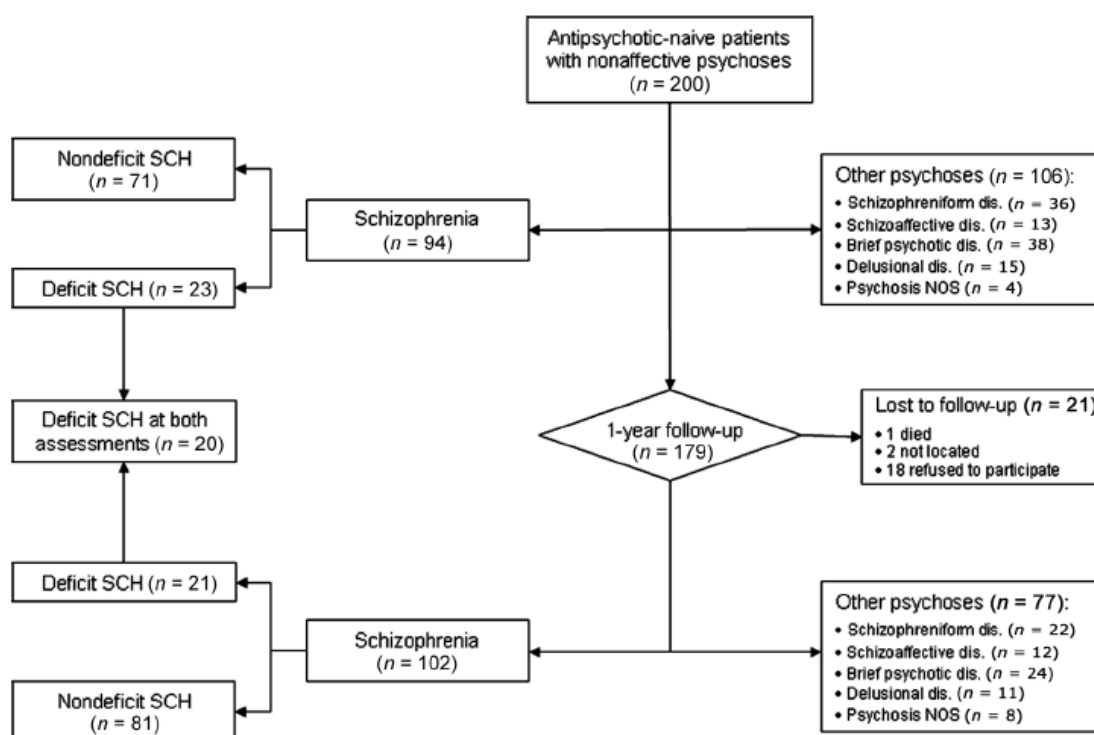


Figura 1. Flujo de pacientes a lo largo del estudio (extraída del artículo a6).

Los pacientes fueron incluidos en la muestra si presentaban un PEP según criterios diagnósticos del DSM-IV (APA, 1994^{a1, a2, a4, a6}) y no habían tenido una exposición previa a tratamiento ATP (hecho documentado por paciente, familiares cercanos e informes médicos). Además, de estos dos requisitos, su edad debía estar comprendida entre los 15 y 65 años de edad y debían tener un familiar cercano o madre biológica para recoger información retrospectiva fiable. Los criterios de exclusión fueron: necesidad urgente de iniciar tratamiento ATP; falta de colaboración en la evaluación neurológica; historia de abuso o dependencia de tóxicos que pueda confundir el diagnóstico; evidencia de daño orgánico cerebral, incluido epilepsia, enfermedades neurodegenerativas y traumatismo cerebral que hubiese ocasionado pérdida de conocimiento; presencia de enfermedad somática severa que interfiera en la realización o colaboración en las pruebas neurológicas aplicadas o que potencialmente pueda dañar el sistema nervioso central; capacidad intelectual menor de 70 o retraso mental diagnosticado; historia de alguna enfermedad neurológica hereditaria en sus familiares de primer grado.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo a la declaración de Helsinki y tras ser aprobado por el comité ético local. Todos los pacientes o sus representantes legales firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio una vez que este fue explicado.

3.2. Evaluación clínica y diagnóstica

Antes de iniciar tratamiento ATP se llevó a cabo una entrevista clínica semiestructurada de antecedentes y síntomas psiquiátricos denominada CASH (Andreasen et al, 1992^{a1-a4, a6}).

Con la entrevista clínica se recogió información sobre aspectos demográficos, (incluido el nivel socioeconómico), diagnósticos y psicopatológicos, así como sobre variables clínicas relacionadas con la enfermedad. Esta información se complementó con instrumentos de evaluación de los factores de riesgo, las variables clínicas y psicopatológicas. Asimismo, se realizó una evaluación motora exhaustiva

valorándose los signos catatónicos, el síndrome extrapiramidal (los signos parkinsonianos, la discinesia y la acatisia) y los SNM.

A continuación, se incluyen los diferentes instrumentos usados, así como los criterios empleados en las escalas en los distintos artículos de los que consta esta tesis doctoral.

3.2.1. Factores de riesgo

Al inicio y a las cuatro semanas, fueron recogidas estas variables tras dos entrevistas realizadas a los pacientes, junto con la información aportada por los familiares cercanos e informes clínicos.

3.2.1.1. Antecedentes familiares de patología psiquiátrica

Los antecedentes familiares de psicosis no afectiva o trastorno afectivo mayor se exploraron según los criterios diagnósticos de investigación para la historia familiar de Andreasen (Andreasen et al, 1977 ^{a1, a2}).

El rango de puntuaciones fue: 0 (sin antecedentes familiares), 1 (tenía al menos un familiar de segundo grado afectado), 2 (tenía al menos un familiar de primer grado afectado).

Además, como se refleja en el artículo a3, se determinó en los pacientes una medida cuantitativa de morbilidad psiquiátrica familiar. Este índice se calculó a través de las puntuaciones de los antecedentes familiares ponderadas por la edad de riesgo. Esta medida se determinó siguiendo el criterio definido por Verdoux et al (1996 ^{a2}).

3.2.1.2. Complicaciones obstétricas

Las complicaciones obstétricas se valoraron por medio de la escala McNeil-Sjöström (McNeil y Sjöström, 1995 ^{a1, a3}). Esta escala proporcionó una evaluación sistemática y ponderada de varios cientos de factores específicos del embarazo, parto y del periodo neonatal. Estos factores fueron valorados según una escala de seis puntos reflejando el daño potencial somático en el niño. La severidad de cada complicación se puntúa como sigue: 1 = no daño, 2= probablemente no daño, 3 = potencialmente

pero no claramente perjudicial, 4 = potencialmente perjudicial, 5 = claramente perjudicial, y 6 = gran daño o malformación. La severidad de las puntuaciones puede ser usada en diferentes formas según las hipótesis que se planteen en los estudios.

En nuestros análisis se usó el índice tipo C. Este índice refleja el nivel de gravedad más alto de cualquier complicación obstétrica. Previamente nuestro grupo había demostrado que este índice era sensible al daño neurológico en la esquizofrenia (Peralta et al, 2006 ^{a3}).

3.2.2. Variables clínicas

3.2.2.1. Hitos del neurodesarrollo

Nuestro grupo desarrolló un índice de hitos del neurodesarrollo basado en el descrito por Jones (Jones et al, 1994 ^{a3}). Este índice consistía en seis hitos específicos no alcanzados a la edad esperada y la respuesta a estos ítems fue mediante la fórmula de respuesta presente (Sí) o ausente (No). Los hitos fueron: control de micción y defecación, deambulación, pronunciación de palabras, elaboración de un primer discurso, necesidad de tratamiento psicológico por problemas del lenguaje y necesidad de educación especial por dificultades escolares. El rango de la puntuación total de la escala iba desde 0 (todos los hitos conseguidos) a 6 (ningún hito alcanzado).

3.2.2.2. Síntomas de hiperactividad y déficit de atención

Los síntomas de hiperactividad y déficit de atención fueron puntuados según la escala Utah Wender (WURS) versión para los padres (Ward et al, 1993 ^{a3}). Esta escala constaba de 10 ítems que hacían referencia a los comportamientos y problemas que los niños pueden tener en la edad de 6 a 10 años. Fue cumplimentada por la madre o un familiar cercano del paciente. El rango de puntuaciones con las que se describía el comportamiento del hijo en ese periodo de tiempo oscilaba de 0 a 3, siendo 0 = de ningún modo, 1 = solo un poco, 2 = más o menos y 3 = muchísimo. Para los análisis realizados, se tuvo en cuenta la puntuación total de la escala.

3.2.2.3. Ajuste premórbido

El ajuste premórbido se evaluó a través de dos instrumentos clínicos: la escala Phillips (Harris, 1975^{a1, a2, a4}) y la escala de ajuste premórbido social (PAS) (Cannon et al, 1997^{a3, a6}).

La escala Phillips es un instrumento abreviado de ajuste premórbido sexual y social. En función de la interacción del paciente con el grupo, o los iguales, el rango de puntuaciones oscilaba de 0 a 6. El significado del rango de puntuaciones fue 0 (líder en grupos), 1 (participante activo sin ser líder), 2 (miembro nominal pero sin participar), 3 (solo unos pocos amigos), 4 (relaciones superficiales), 5 (callado, retraído con mínimos esfuerzos para establecer contactos) y 6 (ningún deseo de estar con amigos).

La escala PAS se usó para valorar 5 áreas de ajuste en la infancia (5-11 años) y en la adolescencia temprana (12-16 años). Estas áreas fueron: sociabilidad, relaciones con iguales, rendimiento escolar, adaptación a la escuela e intereses. Cada área se valoró con un rango de puntuación de 0 (excelente adaptación) a 6 (extremadamente pobre adaptación). En la mayoría de los artículos se usó el índice total de la escala PAS, como una medida global de funcionamiento premórbido, y el índice de cambio, el cual fue calculado por la diferencia entre el índice en la infancia y el índice en la adolescencia. Este último índice se consideró una medida global de deterioro premórbido con la edad.

3.2.2.4. Edad de inicio de la enfermedad y duración de la enfermedad no tratada

La edad de inicio de la enfermedad y la duración de la enfermedad no tratada (DUI) se determinaron según la escala de inicio de síntomas en la esquizofrenia (SOS) (Perkins et al, 2000^{a1, a2, a4, a6}).

La edad de inicio del primer síntoma psicótico se puntuaba en años y la duración de la enfermedad en meses. Dado que los pacientes no habían recibido tratamiento ATP, establecimos que la duración de la enfermedad y la DUI era la misma.

En el artículo a6 en el término DUI se diferenciaron dos aspectos: por un lado la duración de los síntomas negativos no tratados (DUNS) y por otro la duración de la psicosis no tratada (DUP). Además, en el artículo a1 se dicotomizó la DUI en función de la mediana en larga y corta.

3.2.2.5. Diagnóstico

El diagnóstico fue determinado a través de la entrevista clínica CASH (Andreasen et al, 1992 ^{a1-a4, a6}) y tras alcanzar un consenso los investigadores principales (VP y MJC). Además, con los datos clínicos existentes y de forma retrospectiva, se reevaluó el diagnóstico al año ya que los pacientes con un PEP suelen manifestar una inestabilidad diagnóstica respecto a su diagnóstico basal. El flujo de los pacientes y sus diagnósticos se muestra en la figura 1 del artículo a6.

3.2.2.6. Funcionamiento

El rendimiento funcional se valoró a través de la escala de valoración global del funcionamiento, GAF (Endicott et al, 1976 a6). Este instrumento mide el funcionamiento general del paciente en una escala que oscila entre 0 y 100, obteniendo mayores puntuaciones aquellas personas que tienen un mejor funcionamiento.

3.2.2.7. Respuesta al tratamiento

La respuesta al tratamiento fue determinada teniendo en cuenta dos aspectos: el global y el específico.

En la mayoría de los artículos la respuesta global al tratamiento fue valorada a través del índice de eficacia o mejoría global (Guy, 1976 ^{a1, a4, a5}). Este índice está incluido en la escala de Impresiones Clínicas Globales (CGI), siendo el rango de las puntuaciones de 1 (mejoría total o casi total) a 4 (sin mejoría).

La respuesta específica fue definida como el % de mejoría, en la sintomatología positiva y negativa, entre el inicio y las 4 semanas. En función de la mejoría, el rango de puntuaciones fue de 1 (total remisión, >75% mejoría), 2 (buena remisión, 50%-

75% mejoría), 3 (pobre remisión, 25%-49% mejoría) y 4 (sin remisión, <25% mejoría).

3.2.3. Variables psicopatológicas

3.2.3.1. Síntomas nucleares psicóticos

Los síntomas clínicos se determinaron a través de la entrevista clínica CASH (Andreasen et al, 1992 ^{a1-a4, a6}). Este instrumento incluía seis síndromes psicopatológicos que representaban las dimensiones nucleares de la enfermedad psicótica. Estos síndromes fueron: depresión, manía, catatonía, negativo, distorsión de la realidad y desorganización (Peralta y Cuesta, 2001a ^{a1, a2}). En la evaluación de estas variables se tuvo en cuenta la mayor intensidad clínica del último mes previo a la hospitalización.

El síndrome negativo fue definido por la escala de síntomas negativos, SANS. Los síndromes distorsión de la realidad y desorganización se definieron a través de la subescala de síntomas positivos, SAPS.

Cada síndrome fue evaluado en función de su intensidad con el siguiente rango de puntuaciones 0 (ausente), 1 (dudoso), 2 (leve), 3 (moderado), 4 (marcado) y 5 (severo).

En función de los objetivos planteados y los análisis estadísticos realizados se incluyeron alguno o todos los síndromes psicopatológicos.

3.2.3.2. Síndrome deficitario

Para la valoración del déficit se aplicó la escala de evaluación del síndrome deficitario, SDS (Kirkpatrick et al, 1989 ^{a6}). Esta escala evaluaba el descenso o disminución de intereses, objetivos o propósitos y relaciones sociales, así como el afecto restringido, la expresión emocional y la pobreza del habla. Cada uno de estos seis síntomas se evaluaron en una escala de 0 a 4. Una puntuación de 0 significaba que el paciente era normal en relación con este ítem. La anotación de 1 fue dudosa pudiendo estar dentro de la variación normal del síntoma evaluado. La calificación

de 2 indicaba que el paciente era claramente anormal en ese ítem y una puntuación de 4 que el paciente estaba gravemente afectado.

Fue identificado el síndrome deficitario como presente cuando al menos dos o más de los seis ítems puntuaban con una severidad moderada, es decir mayor o igual a 2.

3.2.4. Variables motoras

La evaluación del síndrome catatónico y el síndrome extrapiramidal fue previa a la valoración de los SNM.

3.2.4.1. Síndrome catatónico

Los signos catatónicos fueron explorados por un lado con la escala modificada de Rogers, MRS (Lund et al, 1991^{a1, a2, a4, a6}) y por otro con los criterios diagnósticos del DSM-IV (1994^{a1, a2, a4, a6}), del síndrome catatónico de la CASH (Andreasen et al, 1992^{a1-a4, a6}), de la CIE-10 (WHO, 1993^{a2}) y mediante los criterios establecidos para la catatonía por Taylor y Fink (2003^{a2}).

1. Escala modificada de Rogers

Esta escala describía un grupo amplio de manifestaciones motoras, volitivas y de comportamiento, por lo que se consideraba el mejor instrumento para la evaluación de este tipo de alteraciones en los trastornos psiquiátricos, y especialmente de la catatonía (Lund et al, 1991^{a1, a2, a4, a6}).

Este tipo de manifestaciones estaban agrupadas en anomalías de postura, tono y colaboración motora, movimientos (discinéticos, distónicos o manierísticos) de cara, cabeza, tronco y brazos, movimientos oculares, movimiento intencional, marcha, habla, comportamiento durante la entrevista y conducta referida. La escala MRS comprendía 33 ítems específicos de valoración y 4 en la modalidad de “otros”. Todos los ítems fueron puntuados en función de la intensidad clínica con 0 (ausencia de anomalía), 1 (anomalía claramente presente) y 2 (anomalía marcada o persistente).

Se consideró que existía un síndrome motor si se tenía al menos dos signos claramente presentes o un signo en intensidad marcada o dominante. Además, tras sumar el valor de los ítems de la escala, se obtuvo una puntuación total que definía la severidad de los signos catatónicos, puntuación que fue usada en el análisis estadístico del artículo a6.

Nuestro grupo acordó agrupar los movimientos discinéticos y manierísticos de las diferentes partes del cuerpo en dos índices individuales denominados discinéticos y manierísticos.

Los cuatro ítems en la MRS llamados “otros” se puntuaron de diferente manera en función de los objetivos establecidos en los estudios. En el artículo a1, se consideró tan sólo la puntuación del signo más frecuente dentro de cada ítem denominado “otros”. Sin embargo, en el artículo a2, se subdividieron los 4 ítems “otros” en 8 signos motores adicionales, por lo que se incluyeron 41 ítems en los análisis estadísticos.

2. Clasificación DSM-IV

Los 12 signos catatónicos que constituían el criterio diagnóstico del DSM-IV se puntuaron como presente vs. ausente. Los signos catatónicos fueron catalepsia, flexibilidad cérea, estupor, agitación, negativismo, mutismo, adopción de posturas extrañas, manierismos, estereotipias, muecas, ecopraxia y ecolalia. Los signos catatónicos se agruparon en cinco criterios diferenciados denominados catalepsia o estupor, hipercinesia o agitación, hipocinesia o negativismo, peculiaridades del movimiento voluntario y ecofenómenos. La presencia de catatonía fue determinada por la presencia de al menos dos de los cinco criterios.

Se obtuvo un índice global de severidad con el siguiente rango de puntuaciones 0 (ausencia de signos catatónicos), 1 (presencia de signos catatónicos pero sin cumplir criterios diagnósticos), 2 (catatonía leve), 3 (catatonía moderada) y 4 (catatonía severa).

3. CASH

El síndrome catatónico de la CASH incluía cinco signos catatónicos: estupor, rigidez, flexibilidad cérica, agitación y manierismos o posturas. Cada uno de estos signos catatónicos se puntuaron en función de su intensidad clínica con un rango de 0 a 2. Además, se determinó un índice de severidad global de la catatonía que puntuaba de 0 a 5, siendo 0 = ausente, 1 = dudoso, 2 = leve u ocasional, 3 = moderado o síntomas leves frecuentes, 4 = marcado o síntomas severos frecuentes, 5 = grave o varios síntomas persistentes severos. La presencia de catatonía según la CASH se definía como una puntuación de 2 o más en el índice de severidad global.

4. Clasificación CIE-10

Este criterio diagnóstico incluía siete signos: estupor o mutismo, agitación, catalepsia, negativismo, rigidez, flexibilidad cérica, obediencia automática y perseverancia del lenguaje. Estos ítems se puntuaron como presente vs. ausente. La presencia de catatonía se definía como la presencia de 1 o más de los 7 signos mencionados previamente.

5. Criterios de Taylor y Fink

Según estos criterios, se diagnosticó la presencia de catatonía bien si se cumplía que el paciente estaba como mínimo una hora inmóvil, mutista o estuporoso acompañado de alguno de los siguientes signos: catalepsia, obediencia automática o adopción de posturas extrañas; o bien si presentaba en dos o más ocasiones, dos de los siguientes signos: movimientos estereotipados, catalepsia, adopción de posturas extrañas, negativismo, paratonía o ambitendencia.

3.2.4.2. Síndrome extrapiramidal

1. Signos parkinsonianos

El principal instrumento de medida de estos signos clínicos fue la escala de evaluación Simpson y Angus, SAS (Simpson y Angus, 1970^{a1-a6}). Esta escala constaba de 10 ítems que evaluaban los signos parkinsonianos nucleares: bradicinesia (1 ítem), rigidez (6 ítems) y temblor (1 ítem). Otros signos que evaluaba

esta escala fueron la salivación y el reflejo glabellar (1 ítem cada uno). Los ítems se puntuaron según la intensidad clínica con un rango de puntuaciones de 5 puntos (0-4). Una puntuación de 1 indicaba la presencia de un síntoma de forma leve. En general, una puntuación de 2 se correspondía con un síntoma de intensidad moderada, de 3 marcada y de 4 severa o extrema. Habitualmente una puntuación total mayor de 3 se usaba como punto de corte para confirmar la presencia de signos parkinsonianos.

Las puntuaciones de la SAS fueron conservadoras ya que si no estaba el signo claramente presente no se puntuaba. Además, se agruparon los 6 ítems que valoraban la rigidez en uno sólo. Esta agrupación se hizo de forma diferente en función de los objetivos del artículo a analizar. Concretamente, en el artículo a1 tan sólo se incluía en los análisis la puntuación del temblor. En el artículo a4, se agruparon teniendo en cuenta la puntuación más severa de manera individual y también se calculó una puntuación total de los signos parkinsonianos sumando las puntuaciones de bradicinesia, rigidez y temblor. Por otro lado, en la publicación a5 se tuvo en cuenta la media de las puntuaciones individuales. Finalmente, en el artículo a6 se tuvo en cuenta la puntuación de hipocinesia, rigidez y otros signos que englobaban temblor, salivación y reflejo glabellar.

Además, en el artículo a4 se analizó la presencia de los signos parkinsonianos individuales en relación a 5 criterios diagnósticos diferenciados con el objetivo de conocer la concordancia y la validez clínica entre ellos. Los 5 criterios se exponen a continuación:

- SAS positivo si la puntuación total fue mayor de 3.
- Criterio UKPDBB (United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank) positivo si había bradicinesia más rigidez o temblor.
- Criterio NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) posible si había presencia de temblor o bradicinesia.

- Criterio NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) probable si al menos había dos de las tres características principales para los signos parkinsonianos espontáneos.
- La presencia de las tres características principales de los signos y síntomas parkinsonianos espontáneos.

2. Discinesia

La discinesia fue evaluada mediante la escala de movimientos anormales involuntarios, AIMS (Guy, 1976^{a2, a3, a6}). Esta escala constaba de 12 ítems, 7 ítems cubrían las localizaciones anatómicas de los movimientos y estaban agrupadas en: faciales y orales (cara, labios y área perioral, mandíbula y lengua), extremidades (superiores e inferiores) y tronco (cuello, hombro, cadera). En el análisis de nuestros datos, se determinaron dos ítems globales de las localizaciones anatómicas denominados orofaciales y tronco-extremidades que agrupaban la puntuación de los ítems correspondientes. Además, incluía 3 ítems de juicio global de los movimientos referidos a: severidad, incapacidad y conciencia de los movimientos. También la escala contenía 2 ítems que valoraban el estado dental actual y si es portador o no de prótesis dental. Todos estos ítems, con excepción de los relacionados con el estado dental, se puntuaron con una escala de 0 (ninguno) a 4 (severo) según su intensidad clínica. El estado dental se puntuaba de forma dicotómica (0 = No, 1 = Si).

La presencia de discinesia fue determinada por el criterio de Schooler-Kane (1982^{a5, a6}). Este criterio consideraba la existencia de discinesia si en al menos dos áreas corporales había una puntuación de 2 o en un área corporal había una puntuación de 3. Además, la puntuación total de la escala AIMS se usaba como medida de severidad.

3. Acatisia

La acatisia se valoraba a través de la escala de evaluación de la acatisia de Barnes denominada BARS (Barnes, 1989^{a1-a6}). Esta escala constaba de 4 ítems que evaluaban los síntomas objetivos y subjetivos (conciencia y desasosiego) así como la valoración clínica global de la acatisia. Tres de los 4 ítems (los objetivos y

subjetivos) se puntuaban en una escala de 4 puntos, según se determinase su intensidad clínica con un rango de 0 (normal) a 3 (severo). El cuarto ítem, en relación con la valoración global, se valoraba según su intensidad clínica con una puntuación de 6 puntos, con un rango que oscilaba de 0 (ausente) a 5 (severo).

La presencia de acatisia se definía por una puntuación igual o mayor a 2 en el índice global de severidad. Este parámetro fue el empleado en la mayoría de los estudios, excepto en el artículo a1 que se usó exclusivamente la puntuación obtenida en el ítem acatisia objetiva.

3.2.4.3. Signos neurológicos menores

Los SNM se valoraron con la escala de evaluación neurológica, NES (Buchanan y Heinrichs, 1989^{a3, a4, a6}). Esta escala constaba de 26 ítems, 14 de los cuales se evaluaban bilateralmente. Los ítems originalmente se agrupaban en cuatro subescalas llamadas integración sensorial, coordinación motora, secuenciación de actos complejos y otros signos. Se puntuaban en función de la intensidad clínica con una puntuación de 0 (ausente), 1 (leve deterioro) y 2 (marcado deterioro), con excepción de los reflejos de hociqueo y chupeteo que se valoraron con una puntuación de 0 (ausente) o 2 (presente). Para nuestros análisis, los ítems bilaterales se consideraron como uno solo, manteniéndose la puntuación mayor de los dos ítems.

3.3. Valoración a las 4 semanas de la respuesta al tratamiento

Tras cuatro semanas de tratamiento ATP se valoró el efecto de los fármacos en las manifestaciones motoras usando el índice de eficacia al tratamiento, tanto el específico como el global.

Se consideró que existía una alteración extrapiramidal secundaria si estando ausente al inicio aparecía tras 4 semanas de tratamiento, según los criterios de las escalas anteriores.

De los 200 pacientes valorados al inicio, 189 completaron el ensayo a las 4 semanas siendo tratados con haloperidol (n = 23), risperidona (n = 93), olanzapina (n = 57) y

tratamiento mixto (n = 16). Los grupos de tratamiento no diferían en sus características demográficas ni en sus dosis equivalentes de clorpromazina. En el estudio fue permitido el uso de otros fármacos como biperideno (n = 34), benzodiacepinas (n = 59), antidepresivos (n = 33) y estabilizadores del ánimo (n = 15). Los pacientes inicialmente recibieron dosis bajas de ATP pero gradualmente se subieron en función del curso del episodio. La dosis media de ATP en dosis equivalentes de clorpromazina fue de 276.7 (± 136.9) (Woods, 2003 ^{a5}). Una descripción más detallada del procedimiento del tratamiento puede consultarse en artículos previos de nuestro grupo (Peralta y Cuesta, 2010 ^{a4-a6}) y (Cuesta et al, 2009 ^{a2}).

3.4. Valoración de los síntomas deficitarios

Al año se evaluaron 179 pacientes. Del total de la muestra, 91 pacientes tenían un diagnóstico de esquizofrenia al inicio y 102 lo tenían al año. Sólo 20 pacientes cumplían criterios para un síndrome deficitario en ambas valoraciones.

Con los instrumentos mencionados previamente, al año se valoraron los síntomas clínicos, el diagnóstico, las características deficitarias, las manifestaciones neurológicas, el funcionamiento y la remisión clínica.

La remisión sintomática se evaluó siguiendo el criterio de Andreasen et al (2005 ^{a6}) y en base a las subescalas SAPS y SANS. Según este criterio, para que un paciente fuese considerado sintomáticamente remitente debía tener simultáneamente una puntuación de 2 o menos en los últimos seis meses en la totalidad de los ítems de estas subescalas. Nosotros diferenciamos entre la remisión sintomática total, la cual corresponde al criterio definido previamente por síntomas negativos y positivos, y la remisión sintomática positiva.

3.5. Estadística

A lo largo de los diferentes estudios que constituyen esta tesis se usaron múltiples análisis estadísticos en función del propósito de los mismos y las variables elegidas. En este subapartado se describen las distintas técnicas estadísticas sin especificar el uso concreto que se ha hecho de las mismas en cada trabajo.

Para comenzar el estudio estadístico, se lleva a cabo un análisis descriptivo de las variables demográficas, premórbidas, clínicas y psicopatológicas, incluidas las motoras. Las variables continuas se describieron usando medias y desviaciones estándar. Las variables categóricas se representaron mediante frecuencias y porcentajes.

En el análisis de las variables categóricas se usó el test Chi cuadrado o el test exacto de Fisher. En el estudio de asociación entre variables continuas y categoriales se empleó t-Student y ANOVAS si las variables continuas verifican las propiedades necesarias para utilizar estos tests o el test U de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis, en otro caso.

El estudio de asociaciones entre variables continuas se realizó mediante la correlación Pearson si las variables seguían la normal o a través del coeficiente de correlación de Spearman en otro caso. El valor del coeficiente de correlación está entre -1 y 1 siempre, aunque no hay un consenso en el nivel de significado por lo que para su interpretación se debe tener en cuenta el contexto y el nivel de significación (Swinscow, 1997).

Muchas de las asociaciones estadísticas se corrigieron usando el método de Bonferroni y todos los tests son de dos colas con una significación estadística de $p < 0.05$.

La consistencia interna bien de un instrumento de medida o bien de los signos estudiados se midió a través del estadístico alfa de Cronbach.

El estudio de la estabilidad diagnóstica se determinó a través del valor predictivo positivo o consistencia prospectiva, la consistencia retrospectiva o sensibilidad y el coeficiente de correlación intraclase o CCI. Como toda proporción, los valores del CCI podían oscilar entre 0 y 1, de modo que la máxima concordancia posible correspondía a un valor de CCI = 1. En este caso, la variabilidad observada se explicaría por las diferencias entre sujetos y no por las diferencias en el método. Suele ser útil disponer de una guía para interpretar los valores hallados como la que proponen algunos autores (Fleiss, 1986): >0.90 el CCI es muy bueno; de 0.71 a 0.90

es bueno; de 0.51 a 0.70 es moderado; de 0.31 a 0.50 es mediocre; <0.30 es malo o nulo.

Para el estudio de la concordancia diagnóstica entre diferentes criterios o entrevistadores se aplicó el índice de Kappa. A la hora de interpretar el valor Kappa es aconsejable disponer de una escala como la siguiente: si es <0.20 la concordancia es pobre; de 0.21 a 0.40 es débil; de 0.41 a 0.60 es moderada; de 0.61 a 0.80 es buena; de 0.81 a 1.00 es muy buena (Altman, 1991).

En el análisis del rendimiento diagnóstico se usó la curva ROC.

El efecto del tratamiento se examinó mediante el análisis de varianza para medidas repetidas. Como factor intra-sujeto se introdujeron las puntuaciones basales y las obtenidas a las cuatro semanas de las distintas variables a estudiar (efecto global del tratamiento) y como factor inter-sujeto el grupo de tratamiento (efecto de tratamiento específico).

La factorización de un conjunto de ítems se realizó a través de un análisis de componentes principales. Los factores obtenidos se rotaron usando varimax, o promax cuando no se podía asumir que eran factores independientes. La consistencia interna de los factores se analizó mediante la fórmula Spearman-Brown ajustada para el número de ítems.

Para estimar la relación entre las diferentes variables o factores que integran las escalas con los factores de riesgo y otras variables clínicas, se utilizaron series de modelos de regresión jerarquizadas. En este caso se controlaron variables de confusión como edad, género y diagnóstico incluyéndolos en el primer paso del modelo de regresión. Las variables pueden transformarse en puntuaciones z o logarítmicamente dependiendo de la variable a estudiar. También se aplicaron modelos de regresión logística o lineal para analizar la asociación de conjuntos de variables categóricas.

Se realizaron todos los análisis estadísticos a través del programa estadístico para las ciencias sociales SPSS en sus diferentes versiones.

4. ARTÍCULOS

4.1. Artículo a1: Motor Behavior Abnormalities in Drug-Naïve Patients with Schizophrenia Spectrum Disorders. Peralta V, **Campos MS**, de Jalón EG, Cuesta MJ. *Movement Disorders* 2010;25(8):1068-1076.

4.1.1. Resumen en castellano

Introducción y objetivo: Actualmente la prevalencia y los correlatos de las alteraciones motoras primarias en la esquizofrenia están mal definidos. En este estudio se tenía como objetivo examinar la prevalencia, la estructura sindrómica, los correlatos externos, y la respuesta a la medicación antipsicótica (ATP) de una amplia selección de alteraciones motoras primarias.

Material y método: Se examinaron las manifestaciones motoras de 200 pacientes con un primer episodio psicótico no tratado (PEPNT) utilizando la Escala Modificada de Rogers (MRS). Se sometieron a un análisis factorial 31 signos motores, y se analizó la relación de los factores resultantes con un número de factores de riesgo, y variables clínicas y psicopatológicas. Las manifestaciones motoras fueron reevaluadas en 189 pacientes después de completar cuatro semanas de tratamiento ATP.

Resultados: Los índices de prevalencia al inicio para al menos un signo y un síndrome motor fueron 66% y 40%, respectivamente. Los signos motores se agruparon en siete factores clínicamente interpretables: movimientos anormales involuntarios, hipocinesia, catatonía retardada, ecofenómenos, catatonía excitada, catalepsia y parkinsonismo. Todos los factores motores menos el parkinsonismo estaban interrelacionados. Los movimientos anormales involuntarios estaban asociados con variables que indicaban tanto disfunción del neurodesarrollo como severidad de enfermedad, y la mayoría de los factores motores estaban estrechamente relacionados con síntomas negativos o desorganizados. Los índices de cambio en los factores motores después del tratamiento ATP indicaban mejoría de los movimientos involuntarios anormales, hipocinesia, catatonía retardada, catatonía excitada y ecofenómenos, y empeoramiento del parkinsonismo.

Conclusiones: La disfunción motora primaria se consideraba una condición prevalente y heterogénea de la esquizofrenia. Las alteraciones motoras se segregaban en factores diferenciados, que tenían correlatos clínicos distintos y un patrón de respuesta diferente a la medicación ATP. Se planteó la hipótesis de que la existencia de una disfunción dopaminérgica diferencial en el circuito nigroestriatal fuese la responsable de la generación de estos factores motores que mejoraban o empeoraban con los fármacos ATP.

4.1.2. Copia del artículo original

Este artículo ha sido eliminado por restricciones de derechos de autor

4.1.3. Justificación de coautoría

María S. Campos aparece como segunda autora en este artículo original de investigación publicado en una revista indexada en el JCR con un factor de impacto de 4.480 y clasificada en el primer cuartil de la lista Clinical Neurology (ranking: 27/185).

La doctoranda ha participado en el reclutamiento de los pacientes, en la recogida de datos clínicos y psicopatológicos así como en la evaluación de las alteraciones motoras, tanto al inicio como en la reevaluación a las cuatro semanas del comienzo del tratamiento. Además, ha colaborado en la creación y población de la base de datos en el programa estadístico SPSS. Ha participado en el diseño, en la elaboración de hipótesis y objetivos del manuscrito. También ha ayudado en la realización e interpretación de los análisis estadísticos, así como en la redacción del artículo. Por último, ha colaborado en la revisión de los sucesivos borradores del manuscrito antes de su publicación.

Este artículo se ha gestado a partir de un proyecto de investigación denominado “Evaluación longitudinal sintomatológica, neuropsicológica y motora en primeros episodios psicóticos no tratados con antipsicóticos en la Comunidad Foral de Navarra” (nº 11/05). Este proyecto se desarrolló entre los años 2005-2006 y dio lugar a dos líneas de investigación: una centrada en la evaluación de las alteraciones motoras y otra en la evaluación de alteraciones cognitivas. Ambas líneas están relacionadas e imbricadas entre sí. Los hallazgos correspondientes a las alteraciones cognitivas forman parte de otra tesis doctoral en vías de realización por Dña. Elena García de Jalón.

4.2. Artículo a2: DSM-IV catatonia signs and criteria in first-episode, drug-naïve, psychotic patients: Psychometric validity and response to antipsychotic medication. Peralta V, **Campos MS**, de Jalon EG, Cuesta MJ. Schizophrenia Research 2010;118(1-3):168-175.

4.2.1. Resumen en castellano

Introducción y objetivo: Los signos catatónicos básicos, los criterios diagnósticos y la influencia del tratamiento antipsicótico (ATP) en el síndrome catatónico permanecen mal definidos. El objetivo era examinar la prevalencia, la validez psicométrica y la respuesta a la medicación ATP de los signos y criterios catatónicos del DSM-IV en pacientes con un primer episodio psicótico no tratado con ATP (PEPNT).

Material y método: En 200 pacientes con un PEPNT según criterios del DSM-IV se evaluaron los signos catatónicos a través de la escala modificada de Rogers (MRS). Además, se examinó la validez psicométrica de los 12 signos catatónicos del DSM-IV y su criterio diagnóstico. La respuesta al tratamiento de la catatonía fue valorada en los 173 pacientes que completaron las 4 semanas de tratamiento con haloperidol (n = 23), risperidona (n = 93) u olanzapina (n = 57).

Resultados: Sesenta y dos pacientes (31%) presentaron al menos un signo catatónico y 24 (12%) cumplían criterios DSM-IV para catatonía. Los signos catatónicos DSM-IV mostraban una excelente validez convergente ($r > 0.8$) con otras escalas diagnósticas estudiadas y los criterios DSM-IV mostraron una concordancia de moderada a buena con otros criterios analizados (K de 0.57 a 0.77). El número total de los signos reflejaba la severidad de la catatonía y demostraba un excelente rendimiento diagnóstico en relación con los diagnósticos alternativos. La presencia de al menos tres signos identificaba a los pacientes con catatonía. Se determinaron tres factores catatónicos (hipercinesia, volitivo e hipocinesia), los cuales mostraban un patrón de asociaciones diferentes con las variables externas. En general, los índices de catatonía fueron particularmente relacionados con discinesia así como con los síntomas desorganizados y carecían de especificidad para el diagnóstico de esquizofrenia. Los pacientes con catatonía respondían bien a la medicación ATP

independientemente del tipo de fármaco usado, aunque la respuesta al tratamiento fue dependiente de la remisión de los síntomas psicóticos.

Conclusiones: Estos resultados pueden informar en el desarrollo del diagnóstico y clasificación de la catatonía del DSM-5, y señalar que los signos y los síndromes catatónicos fueron muy sensibles a los fármacos ATP.

4.2.2. Copia del artículo original

Este artículo ha sido eliminado por restricciones de derechos de autor

4.2.3. Justificación de coautoría

María S. Campos aparece como segunda autora en este artículo original de investigación publicado en una revista indexada en el JCR con un factor de impacto de 4.374, clasificada en el primer cuartil de la lista Psychiatry (ranking: 20/128).

La doctoranda ha participado en el reclutamiento de los pacientes, en la recogida de datos clínicos y psicopatológicos así como en la evaluación de las alteraciones motoras, tanto al inicio como en la reevaluación a las cuatro semanas del comienzo del tratamiento. Además, ha colaborado en la creación y población de la base de datos en el programa estadístico SPSS. Ha participado en el diseño, en la elaboración de hipótesis y objetivos del manuscrito. También ha ayudado en la realización e interpretación de los análisis estadísticos, así como en la redacción del artículo. Por último, ha colaborado en la revisión de los sucesivos borradores del manuscrito antes de su publicación.

Este artículo se ha gestado a partir de un proyecto de investigación denominado “Evaluación longitudinal sintomatológica, neuropsicológica y motora en primeros episodios psicóticos no tratados con antipsicóticos en la Comunidad Foral de Navarra” (nº 11/05). Este proyecto se desarrolló entre los años 2005-2006 y dio lugar a dos líneas de investigación: una centrada en la evaluación de las alteraciones motoras y otra en la evaluación de alteraciones cognitivas. Ambas líneas están relacionadas e imbricadas entre sí. Los hallazgos correspondientes a las alteraciones cognitivas forman parte de otra tesis doctoral en vías de realización por Dña. Elena García de Jalón.

4.3. Artículo a3: Risk factors, pre-morbid functioning and episode correlates of neurological soft signs in drug-naïve patients with schizophrenia-spectrum disorders. Peralta V, de Jalón EG, **Campos MS**, Basterra V, Sanchez-Torres A, Cuesta MJ. *Psychological Medicine* 2011;41(6):1279-1289.

4.3.1 Resumen en castellano

Introducción y objetivo: Existe una evidente falta de consistencia con respecto a las asociaciones de los signos neurológicos menores (SNM) con las variables de enfermedad en la esquizofrenia. El objetivo fue estudiar en primeros episodios psicóticos no tratados con ATP (PEPNT) la estructura factorial de los SNM y sus asociaciones con los factores de riesgo, las características premórbidas y las variables clínicas, psicopatológicas y los signos extrapiramidales espontáneos.

Material y método: Los SNM fueron evaluados en 177 pacientes con un PEPNT usando la NES, y se realizó un análisis factorial con los 26 ítems que constituyen esta escala. Los factores neurológicos identificados se introdujeron en un modelo de regresión jerárquico como variables dependientes siendo las variables independientes un conjunto amplio de predictores. Estas variables incluían factores de riesgo (carga familiar para esquizofrenia y complicaciones obstétricas), características premórbidas (retraso del neurodesarrollo, síntomas de trastorno de déficit de atención e hiperactividad y funcionamiento premórbido), síndromes psicopatológicos (distorsión de la realidad, desorganización, síntomas negativos, manía, depresión y catatonía) y signos extrapiramidales (signos parkinsonianos, discinesia y acatisia).

Resultados: Se identificaron cinco factores neurológicos denominados: secuenciación, signos de liberación, integración sensorial, movimientos anormales y coordinación. El análisis multivariable mostró asociaciones independientes entre los factores y el conjunto de predictores. El factor secuenciación se asoció con la carga familiar de esquizofrenia, el deterioro del ajuste premórbido y los signos parkinsonianos. Los signos de liberación se correlacionaron con las complicaciones

obstétricas, el síndrome catatónico y los signos parkinsonianos. El factor integración sensorial se asoció con la carga familiar para la esquizofrenia. Los movimientos anormales se correlacionaron con la carga familiar para la esquizofrenia, las complicaciones obstétricas, los signos parkinsonianos y la discinesia. La coordinación se asoció con el retraso del neurodesarrollo. Los factores empíricamente obtenidos explicaban una varianza mayor de las variables examinadas que la explicada por las subescalas originales.

Conclusiones: La carga familiar para la esquizofrenia, las complicaciones obstétricas, el retraso del neurodesarrollo, el deterioro en el funcionamiento premórbido y las alteraciones motoras espontáneas parecen contribuir de forma independiente a los factores de la disfunción neurológica. Estos hallazgos apoyan un modelo del neurodesarrollo de los SNM en la esquizofrenia.

4.3.2. Copia del artículo original

Este artículo ha sido eliminado por restricciones de derechos de autor

4.3.3. Justificación de coautoría

María S. Campos aparece como tercera autora en este artículo original de investigación publicado en una revista indexada en el JCR con un factor de impacto de 6.159, clasificada en el primer cuartil de la lista Psychiatry (ranking: 11/130).

La doctoranda ha participado en el reclutamiento de los pacientes, en la recogida de datos clínicos y psicopatológicos así como en la evaluación de las alteraciones motoras, tanto al inicio como en la reevaluación a las cuatro semanas del comienzo del tratamiento. Además, ha colaborado en la creación y población de la base de datos en el programa estadístico SPSS. Ha participado en el diseño, en la elaboración de hipótesis y objetivos del manuscrito. También ha ayudado en la realización e interpretación de los análisis estadísticos, así como en la redacción del artículo. Por último, ha colaborado en la revisión de los sucesivos borradores del manuscrito antes de su publicación.

Este artículo se ha gestado a partir de un proyecto de investigación denominado “Evaluación longitudinal sintomatológica, neuropsicológica y motora en primeros episodios psicóticos no tratados con antipsicóticos en la Comunidad Foral de Navarra” (nº 11/05). Este proyecto se desarrolló entre los años 2005-2006 y dio lugar a dos líneas de investigación: una centrada en la evaluación de las alteraciones motoras y otra en la evaluación de alteraciones cognitivas. Ambas líneas están relacionadas e imbricadas entre sí. Los hallazgos correspondientes a las alteraciones cognitivas forman parte de otra tesis doctoral en vías de realización por Dña. Elena García de Jalón.

4.4. Artículo a4: Characterization of spontaneous Parkinsonism in drug-naïve patients with nonaffective psychotic disorders. Peralta V, Basterra V, **Campos MS**, de Jalón EG, Moreno-Izco L, Cuesta MJ. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2012;262(2):131-138.

4.4.1. Resumen en castellano

Introducción y objetivo: Los signos parkinsonianos espontáneos en los trastornos relacionados con la esquizofrenia están mal caracterizados. El objetivo fue analizar la concordancia y validez clínica de definiciones alternativas de los signos parkinsonianos en pacientes con un primer episodio psicótico no tratado (PEPNT).

Material y método: Se examinaron los signos parkinsonianos principales, bradicinesia, rigidez y temblor, en 200 PEPNT. Se evaluó el diagnóstico de los signos parkinsonianos según los distintos criterios clínicos: el punto de corte de la escala Simpson-Angus (SAS), el criterio del banco de cerebros de la enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UKPDBB), el criterio del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos e Infartos (NINDS), y el criterio que requiere la presencia de las tres características nucleares (criterio de síndrome completo). Los signos y criterios parkinsonianos se relacionaron con un número de variables clínicas relevantes

Resultados: El signo más frecuente fue la rigidez (33.5%) seguido de la bradicinesia (16%) y el temblor (12%). La prevalencia de los signos parkinsonianos según el criterio del punto de corte SAS, los criterios UKPDBB, los criterios NINDS para posible y probable parkinsonismo espontáneo, y el criterio de síndrome total fue 20.5, 13, 25.5, 18.5, y 4%, respectivamente. La bradicinesia estaba específicamente relacionada con los síntomas negativos, la rigidez con los SNM, y el temblor con la discinesia. El criterio NINDS para probable parkinsonismo espontáneo fue el que mostró más asociaciones con las variables clínicas. Los pacientes que cumplían este criterio tuvieron puntuaciones más altas para pobre ajuste premórbido, síntomas negativos, discinesia, SNM y pobre respuesta global al tratamiento que aquellos sin este diagnóstico.

Conclusión: El criterio NINDS para probable parkinsonismo espontáneo, es decir la presencia de dos de los tres signos parkinsonianos nucleares, parece ser el más adecuado para los propósitos clínicos y de investigación.

4.4.2. Copia del artículo original

Este artículo ha sido eliminado por restricciones de derechos de autor

4.4.3. Justificación de coautoría

María S. Campos aparece como tercera autora en este artículo original de investigación publicado en una revista indexada en el JCR con un factor de impacto de 3.200, clasificada en el segundo cuartil de la lista Psychiatry (ranking: 44/135).

La doctoranda ha participado en el reclutamiento de los pacientes, en la recogida de datos clínicos y psicopatológicos así como en la evaluación de las alteraciones motoras, tanto al inicio como en la reevaluación a las cuatro semanas del comienzo del tratamiento. Además, ha colaborado en la creación y población de la base de datos en el programa estadístico SPSS. Ha participado en el diseño, en la elaboración de hipótesis y objetivos del manuscrito. También ha ayudado en la realización e interpretación de los análisis estadísticos, así como en la redacción del artículo. Por último, ha colaborado en la revisión de los sucesivos borradores del manuscrito antes de su publicación.

Este artículo se ha gestado a partir de un proyecto de investigación denominado “Evaluación longitudinal sintomatológica, neuropsicológica y motora en primeros episodios psicóticos no tratados con antipsicóticos en la Comunidad Foral de Navarra” (nº 11/05). Este proyecto se desarrolló entre los años 2005-2006 y dio lugar a dos líneas de investigación: una centrada en la evaluación de las alteraciones motoras y otra en la evaluación de alteraciones cognitivas. Ambas líneas están relacionadas e imbricadas entre sí. Los hallazgos correspondientes a las alteraciones cognitivas forman parte de otra tesis doctoral en vías de realización por Dña. Elena García de Jalón.

4.5. Artículo a5: Phenomenological differences between spontaneous and drug-related extrapyramidal syndromes in patients with schizophrenia-spectrum disorders. Peralta V, de Jalón EG, **Campos MS**, Cuesta MJ. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2013;33(3):438-440.

4.5.1. Resumen en castellano

Introducción y objetivo: En los pacientes del espectro de la esquizofrenia, con frecuencia, se relacionan los síndromes extrapiramidales, que incluyen los signos parkinsonianos, la discinesia y la acatisia, con los efectos secundarios a los antipsicóticos (ATP). No obstante, cada vez se observan más síndromes extrapiramidales en pacientes no tratados con ATP. Por tanto, es posible que los síndromes extrapiramidales observados en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia representen una mezcla de etiología primaria o espontánea y secundaria o inducida por los tratamientos. El objetivo del estudio fue comparar las manifestaciones clínicas de los síndromes extrapiramidales espontáneos e inducidos por fármacos en una amplia muestra de pacientes con un primer episodio psicótico no tratado con ATP (PEPNT).

Material y método: Ciento ochenta y nueve pacientes con un PEPNT completaron cuatro semanas de tratamiento ATP (haloperidol = 23; risperidona = 93; olanzapina = 57; patrón mixto de ATP = 16). En estos pacientes se examinaron las manifestaciones extrapiramidales, al inicio, es decir sin tratamiento, y tras cuatro semanas de medicación ATP.

Resultados: Al inicio y tras cuatro semanas de tratamiento ATP se detectó la presencia de al menos un síndrome extrapiramidal en un 30.2% y un 34.4%, respectivamente. Los signos parkinsonianos espontáneos mostraban una rigidez más severa y una salivación menos grave en comparación con los secundarios a los ATP. La discinesia espontánea fue más severa globalmente, y también en los movimientos del tronco, que la debida a los ATP. Los pacientes con acatisia

espontánea presentaron un malestar subjetivo menos grave que aquellos que tenían acatisia secundaria a fármacos.

Conclusiones: La diferencia en la expresividad fenomenológica entre las alteraciones motoras espontáneas y las relacionadas con fármacos es de relevancia clínica. Estos hallazgos pueden aportar luz en la naturaleza primaria vs. secundaria de las manifestaciones extrapiramidales observadas en los pacientes esquizofrénicos tratados con ATP.

4.5.2. Copia del artículo original

Este artículo ha sido eliminado por restricciones de derechos de autor

4.5.3. Justificación de coautoría

María S. Campos aparece como tercera autora en este artículo original de investigación publicado en una revista indexada en el JCR con un factor de impacto de 3.761, clasificada en el primer cuartil de la lista Psychiatry (ranking: 32/136).

La doctoranda ha participado en el reclutamiento de los pacientes, en la recogida de datos clínicos y psicopatológicos así como en la evaluación de las alteraciones motoras, tanto al inicio como en la reevaluación a las cuatro semanas del comienzo del tratamiento. Además, ha colaborado en la creación y población de la base de datos en el programa estadístico SPSS. Ha participado en el diseño, en la elaboración de hipótesis y objetivos del manuscrito. También ha ayudado en la realización e interpretación de los análisis estadísticos, así como en la redacción del artículo. Por último, ha colaborado en la revisión de los sucesivos borradores del manuscrito antes de su publicación.

Este artículo se ha gestado a partir de un proyecto de investigación denominado “Evaluación longitudinal sintomatológica, neuropsicológica y motora en primeros episodios psicóticos no tratados con antipsicóticos en la Comunidad Foral de Navarra” (nº 11/05). Este proyecto se desarrolló entre los años 2005-2006 y dio lugar a dos líneas de investigación: una centrada en la evaluación de las alteraciones motoras y otra en la evaluación de alteraciones cognitivas. Ambas líneas están relacionadas e imbricadas entre sí. Los hallazgos correspondientes a las alteraciones cognitivas forman parte de otra tesis doctoral en vías de realización por Dña. Elena García de Jalón.

4.6. Artículo a6: Characterization of the syndrome in drug-naïve schizophrenia patients: The role of spontaneous movement disorders and neurological soft signs. Peralta V, Moreno-Izco L, Sanchez-Torres A, García de Jalón E, **Campos MS**, Cuesta MJ. *Schizophrenia Bulletin* 2014;40(1):214-224.

4.6.1. Resumen en castellano

Introducción y objetivo: En la esquizofrenia, el subtipo deficitario es el que ha permanecido con mayor validez en las distintas clasificaciones. Las alteraciones motoras primarias (AMP) y los signos neurológicos menores (SNM) se reconocen como dos manifestaciones en el deterioro neurológico de la esquizofrenia que pueden validar la distinción entre esquizofrenia deficitaria vs. no deficitaria. El propósito de este estudio fue caracterizar el síndrome deficitario en pacientes esquizofrénicos no medicados, y examinar la relación entre características deficitarias y AMP.

Material y método: En pacientes esquizofrénicos no medicados (n = 102) se examinaron al inicio, antes del comienzo del tratamiento, variables demográficas, factores de riesgo, clínicas, psicopatológicas, motoras y de funcionamiento. Estas variables fueron reevaluadas al año de seguimiento. Las alteraciones neurológicas incluían 4 factores de AMD y otros 4 de SNM. Los 20 pacientes que cumplían los criterios del síndrome deficitario en los dos momentos de valoración fueron comparados con los 82 pacientes sin déficit, a través de variables demográficas, clínicas y neurológicas.

Resultados: Los grupos de déficit vs. no déficit mostraron similitudes en las características demográficas y en los síntomas psicóticos, desorganizados y depresivos. Comparando los pacientes no deficitarios vs. deficitarios, este último grupo mostraba un peor ajuste premórbido, un mayor deterioro premórbido, una duración de la psicosis no tratada (DUI) de mayor duración, y un resultado funcional mucho peor. Además, los pacientes con síndrome deficitario mostraron mayores niveles de SNM y de AMP, excepto en acatisia. Este patrón de asociaciones también

fue evidente para los índices del déficit y los neurológicos en la totalidad de la muestra de pacientes esquizofrénicos. Los signos parkinsonianos, la secuenciación motora y los signos de liberación estuvieron independientemente relacionados con el síndrome deficitario.

Conclusiones: Estos hallazgos confirmaron que la categorización déficit vs. no déficit era replicable y fiable en los pacientes con un PEPNT. Se planteó la posibilidad de que el deterioro premórbido, los síntomas deficitarios y las alteraciones neurológicas representasen una tríada de manifestaciones que compartían mecanismos subyacentes neurobiológicos comunes. En concreto, los datos eran consistentes con un modelo del neurodesarrollo de los síntomas deficitarios implicando una disfunción de los ganglios basales.

4.6.2. Copia del artículo original

Este artículo ha sido eliminado por restricciones de derechos de autor

4.6.3. Justificación de coautoría

María S. Campos aparece como quinta autora en este artículo original de investigación publicado en una revista indexada en el JCR con un factor de impacto de 8.607 (año 2013), clasificada en el primer cuartil de la lista Psychiatry (ranking: 7/136).

La doctoranda ha participado en el reclutamiento de los pacientes, en la recogida de datos clínicos y psicopatológicos así como en la evaluación de las alteraciones motoras, tanto al inicio como en la reevaluación al año del comienzo del tratamiento. Además, ha colaborado en la creación y población de la base de datos en el programa estadístico SPSS. Ha participado en el diseño, en la elaboración de hipótesis y objetivos del manuscrito. También ha ayudado en la realización e interpretación de los análisis estadísticos, así como en la redacción del artículo. Por último, ha colaborado en la revisión de los sucesivos borradores del manuscrito antes de su publicación.

Este artículo se ha gestado a partir de un proyecto de investigación denominado “Evaluación longitudinal sintomatológica, neuropsicológica y motora en primeros episodios psicóticos no tratados con antipsicóticos en la Comunidad Foral de Navarra” (nº 11/05). Este proyecto se desarrolló entre los años 2005-2006 y dio lugar a dos líneas de investigación: una centrada en la evaluación de las alteraciones motoras y otra en la evaluación de alteraciones cognitivas. Ambas líneas están relacionadas e imbricadas entre sí. Los hallazgos correspondientes a las alteraciones cognitivas forman parte de otra tesis doctoral en vías de realización por Dña. Elena García de Jalón.

5. RESULTADOS

5.1. Prevalencia de las alteraciones motoras en primeros episodios psicóticos no tratados

5.1.1 Signos catatónicos y signos extrapiramidales

Las alteraciones motoras en su conjunto, sin tener en consideración los SNM, fueron altamente prevalentes en nuestra muestra de 200 pacientes con un PEPNT. En particular, el 66.5% tenía al menos un signo motor, el 46% dos o más signos motores y el 36.5% tenía 3 o más signos motores ^{a1}. Además, se determinó que el 40.5% presentaba como mínimo un síndrome motor espontáneo ^{a1}. Excluyendo los signos catatónicos, al menos el 30.2% de los pacientes tenía una alteración motora extrapiramidal antes de iniciar el tratamiento farmacológico ^{a5}.

Cuando tuvimos en cuenta, de manera individual, la presencia de signos motores catatónicos, parkinsonianos, discinéticos y de acatisia obteníamos una prevalencia de 31% ^{a2}, 20.6% ^{a5}, 12.2% ^{a5} y 6.5% ^{a1}, respectivamente. No obstante, en nuestros estudios dependiendo de los criterios de evaluación, la prevalencia de los signos parkinsonianos y de la acatisia variaba. Si en la evaluación de los signos parkinsonianos se tomaban criterios más o menos restrictivos, la prevalencia podía oscilar del 4% al 25.5% ^{a4}. Si para valorar la presencia de acatisia se consideraban distintos criterios como la puntuación o bien de la acatisia objetiva o bien del índice de severidad ≥ 2 , la prevalencia oscilaba del 3.7% ^{a5} al 6.5% ^{a1}.

5.1.2. Signos catatónicos

El índice de prevalencia total de los 12 signos catatónicos según criterios DSM-IV era relativamente alto ya que el 31% de los pacientes tenía uno o más signos, el 16.5% tenían dos o más signos y el 9.5% tenían tres o más signos ^{a2}. El síndrome catatónico estaba presente en el 12% de los pacientes ^{a2}, aunque en función de los criterios diagnósticos usados podía variar del 10.5% al 19.5% ^{a2}. La prevalencia de los signos catatónicos individuales variaba en función del criterio de evaluación empleado. Por ejemplo, teniendo en cuenta la escala MRS, el signo más prevalente fue rigidez (30%) ^{a1}. Sin embargo, considerando el criterio DSM-IV, el signo posturas (12%) fue el más frecuente ^{a2}.

5.1.3. Signos extrapiramidales

Al desglosar los signos nucleares parkinsonianos, se determinó que un 33.5% de los pacientes presentaba rigidez ^{a4}, un 16% bradicinesia ^{a4} y un 12% temblor ^{a1, a4}. La bradicinesia y el temblor en su mayoría estaban presentes con una intensidad leve, mientras que casi la mitad de los pacientes que tenían rigidez tenían este signo con intensidad moderada o alta. Véase tabla 1 del artículo a4.

Estos signos aparecían solapados muy frecuentemente. En particular, más del 50% de los pacientes que tenían rigidez, podían padecer otros signos motores. El 81.3% de los pacientes que presentaban bradicinesia podía acompañarse de otro signo parkinsoniano. Casi 9 de cada 10 de los pacientes que presentaban temblor mostraba otro signo, de éstos casi la mitad tenían también rigidez, y un tercio de ellos rigidez y bradicinesia ^{a4}. Véase la figura 1 del artículo a4.

La prevalencia de los signos parkinsonianos espontáneos variaba desde un 4% a un 25.5%, en función de los criterios diagnósticos empleados. En total, 64 de los 200 pacientes evaluados (32%) cumplieron al menos una de los criterios diagnósticos empleados en el análisis de estos signos. El criterio NINDS para probables signos parkinsonianos era el que tenía una mayor concordancia con el resto de criterios analizados, y este criterio con el criterio UKPDBB mostraba el mayor grado de acuerdo y concordancia ^{a4}. Véase tabla 2 del artículo a4.

5.1.4. Signos neurológicos menores

Revisando la prevalencia de los SNM, el 78% de nuestros pacientes presentaba al menos un SNM con una puntuación ≥ 2 en la escala de evaluación NES y el 65% mostraba al menos dos o más ítems puntuados > 2 ^{a3}. La prevalencia de los ítems individuales en esta escala que fueron puntuados ≥ 1 variaba ampliamente del 6.2% (reflejo de succión) al 59.9% (memoria) ^{a3}. Véase tabla 2 del artículo a3.

5.2. Estructura factorial de los signos de las alteraciones motoras en primeros episodios psicóticos no tratados

5.2.1. Signos catatónicos y signos extrapiramidales

Los signos motores individuales constituidos por los catatónicos, los parkinsonianos y la acatisia fueron evaluados a través de las escalas MRS, SAS y BARS, respectivamente. Se agruparon en 7 factores en base a su interpretabilidad o significación clínica, el porcentaje de la varianza explicada y la carga de los ítems. La varianza explicada por esta factorización fue del 58.5%.

En la tabla 2 del texto, a modo de resumen, se muestran los ítems que constituyen los 7 factores.

Tabla 2. Agrupación de signos catatónicos y signos extrapiramidales

Nº	Nombre	Ítems
I	MOVIMIENTOS ANORMALES INVOLUNTARIOS	Muecas Movimientos complejos y manierísticos, tipo estereotipado Movimientos espontáneos rápidos, abruptos Iteración de los movimientos espontáneos Comportamiento estereotipado, ritualista
II	HIPOCINESIA	Postura anormal simple Parpadeo disminuido Movimientos espontáneos lentos, débiles Movimientos asociados a la marcha reducidos Marcha lenta, torpe Lenguaje aprosódico
III	CATATONÍA RETARDADA	Mutismo Hipoactividad marcada Escasa colaboración Negativismo Hipoactividad referida
IV	ECOFENOMENOS	Postura anormal compleja Hipotonía Ecopraxia Ecolalia
V	CATATONÍA EXCITADA	Lenguaje ininteligible Hiperactividad marcada Hiperactividad referida
VI	CATALEPSIA	Persistencia de posturas impuestas Oposicionismo Obediencia automática Excesiva colaboración
VII	PARKINSONISMO	Rigidez Movimientos simples y breves, tipo discinético Temblor Acatisia

Estas agrupaciones se denominaron de la siguiente manera: factor I o de movimientos anormales involuntarios, factor II o hipocinesia, factor III o catatonía retardada, factor IV o ecofenómenos, factor V o catatonía excitada, factor VI o catalepsia y por último, factor VII o parkinsonismo ^{a1}. Véase tabla 2 del artículo a1.

5.2.2. Signos catatónicos

Al centrar el análisis en los signos catatónicos y sus diferentes criterios diagnósticos (DSM-IV, CASH, CIE-10, Taylor-Fink, cualquier criterio presente, todos los criterios presentes), se obtuvo que la presencia de 3 o más signos catatónicos era el diagnóstico más eficiente. La presencia de 3 o más signos catatónicos aparecía en 4 de las 6 formas posibles de diagnosticar el síndrome catatónico que se analizaron. Véase la tabla 3 del artículo a2.

Los 12 signos catatónicos del DSM-IV se agruparon en tres factores que suponían el 57.3% de la varianza. Dichos factores fueron denominados de la siguiente forma: factor I o hipercinesia, factor II o volitivo y factor III o hipocinesia ^{a2}. Véase también tabla 4 del artículo a2.

En la tabla 3 del texto se muestran los ítems que constituyen los 3 factores.

Tabla 3. Agrupación de signos catatónicos

Número	Nombre	Items
I	HIPERCINESIA	Agitación Posturas Manierismos Estereotipias Muecas
II	VOLITIVO	Negativismo Mutismo Ecolalia Ecopraxia
III	HIPOCINESIA	Catalepsia Flexibilidad cética Estupor

5.2.3. Signos neurológicos menores

Asimismo, los SNM individuales se agruparon en 5 factores que explicaban el 48.4% de la varianza. Se denominaron con una nomenclatura similar a los originales ya que los ítems que cargaban en los factores eran muy parecidos a éstos. El primer factor se llamaba secuenciación, el segundo signos de liberación, el tercero de integración sensorial, el cuarto de movimientos anormales y el quinto de coordinación ^{a3}. Véase la tabla 2 del artículo a3.

En la tabla 4 del texto, a modo de resumen, se muestran los ítems de la NES que constituyen los 5 factores.

Tabla 4. Agrupación de signos neurológicos menores evaluados con la escala NES

Número	Nombre	Items
I	SECUENCIACIÓN	Grafestesia Test puño-aro Test puño-canto-palma Test Ozereski Memoria Tapping A y B Oposición dedo-pulgar Impersistencia de la mirada
II	SIGNOS DE LIBERACIÓN	Movimientos rápidos alternantes Glabela Reflejo hociqueo Reflejo de prensión Reflejo succión
III	INTEGRACIÓN SENSORIAL	Integración audio-visual Esteroagnosia Extinción (Test mano-cara) Confusión derecha-izquierda
IV	MOVIMIENTOS ANORMALES	Temblor Movimientos en espejo Sincinesia
V	COORDINACIÓN	Marcha en tandem Test Romberg Desbordamiento adventicio Convergencia mirada Test dedo-nariz

5.3. Asociaciones de las alteraciones motoras en primeros episodios psicóticos no tratados con factores de riesgo y variables premórbidas, clínicas y psicopatológicas

5.3.1. Signos catatónicos y signos extrapiramidales

Se analizaron las posibles asociaciones entre las alteraciones motoras (tanto sus signos individuales como sus factores) y los factores de riesgo, variables premórbidas, clínicas y psicopatológicas, detectándose perfiles de asociaciones diferentes.

Considerando los 7 factores motores hallados previamente, se obtuvo que todos los factores, excepto la catatonía retardada y el parkinsonismo, presentaban diferentes asociaciones, altamente significativas que se mantenían tras la corrección por Bonferroni, con los factores de riesgo, las variables clínicas y las variables psicopatológicas. En particular, la **catalepsia** se asoció con el factor de riesgo de complicaciones obstétricas ($R^2 = 0.21$, B (s.e.) = 0.61 (0.23), $p = 0.008$) ^{a1}. El factor **movimientos anormales** se asoció con los factores de riesgo de carga familiar de esquizofrenia ($R^2 = 0.02$, B (s.e.) = 0.25 (0.13), $p = 0.015$) y las complicaciones obstétricas ($R^2 = 0.21$, B (s.e.) = 0.35 (0.12), $p = 0.005$). Además, este factor también se asoció con variables clínicas como el funcionamiento premórbido ($R^2 = 0.07$, B (s.e.) = 0.14 (0.07), $p = 0.047$), la edad de comienzo de la enfermedad ($R^2 = 0.09$, B (s.e.) = -0.72 (0.25), $p = 0.004$), la duración de la enfermedad no tratada ($R^2 = 0.19$, B (s.e.) = 0.62 (0.22), $p = 0.006$), el diagnóstico de esquizofrenia ($R^2 = 0.07$, B (s.e.) = 0.51 (0.21), $p = 0.013$) y la respuesta al tratamiento ($R^2 = 0.08$, B (s.e.) = 0.11 (0.04), $p = 0.007$). Asimismo, el factor de movimientos anormales también se asoció con variables psicopatológicas como los síntomas desorganizados ($R^2 = 0.21$, B (s.e.) = 0.24 (0.06), $p = 0.000$) y los síntomas negativos ($R^2 = 0.14$, B (s.e.) = 0.20 (0.07), $p = 0.004$) ^{a1}. El factor **hipocinesia** se asoció con las variables clínicas del funcionamiento premórbido ($R^2 = 0.07$, B (s.e.) = 0.18 (0.08), $p = 0.028$) y el diagnóstico de esquizofrenia ($R^2 = 0.07$, B (s.e.) = 0.31 (0.16), $p = 0.027$). Además, este factor se asoció con variables psicopatológicas como los síntomas de distorsión de la realidad ($R^2 = 0.06$, B (s.e.) = -0.12 (0.06), $p = 0.029$) y los síntomas negativos

($R^2 = 0.14$, B (s.e.) = 0.24 (0.08), $p = 0.002$)^{a1}. El factor **ecofenómenos** se relacionó con las variables clínicas de la duración de la enfermedad no tratada ($R^2 = 0.19$, B (s.e.) = -0.42 (0.21), $p = 0.046$) y el diagnóstico de esquizofrenia ($R^2 = 0.07$, B (s.e.) = -0.59 (0.23), $p = 0.032$), así como con la variable psicopatológica los síntomas desorganizados ($R^2 = 0.21$, B (s.e.) = 0.29 (0.11), $p = 0.008$)^{a1}. El factor **catatonía excitada** tan solo se asoció con variables psicopatológicas tales como los síntomas maníacos ($R^2 = 0.09$, B (s.e.) = 0.47 (0.11), $p = 0.000$) y los síntomas desorganizados ($R^2 = 0.21$, B (s.e.) = 0.41 (0.15), $p = 0.005$)^{a1}. Véase la tabla 4 del artículo a1.

5.3.2. Signos catatónicos

Los 3 factores catatónicos hipercinético, volitivo e hipocinético se relacionaron con la presencia de síntomas desorganizados ($R^2 = 0.08$, s.e. = 0.03, $p \leq 0.01$), ($R^2 = 0.09$, s.e. = 0.04, $p \leq 0.05$) y ($R^2 = 0.19$, s.e. = 0.05, $p \leq 0.001$), respectivamente. Además, de forma individual el factor **hipercinesia** se asoció con el pobre ajuste premórbido ($R^2 = 0.11$, s.e. = 0.05, $p \leq 0.05$), el diagnóstico de esquizofrenia ($R^2 = 0.29$, s.e. = 0.14, $p \leq 0.05$), los síntomas negativos ($R^2 = 0.11$, s.e. = 0.04, $p \leq 0.05$) y la discinesia ($R^2 = 0.20$, s.e. = 0.02, $p \leq 0.001$). El factor **hipocinesia** se relacionaba con la discinesia ($R^2 = 0.07$, s.e. = 0.01, $p \leq 0.001$) y el **volitivo** con los signos parkinsonianos ($R^2 = 0.04$, s.e. = 0.01, $p \leq 0.01$)^{a2}. Véase tabla 5 del artículo a2.

5.3.3. Signos extrapiramidales

Desglosando los signos parkinsonianos en sus tres signos principales, bradicinesia, rigidez y temblor, se observaron diferentes asociaciones todas ellas altamente significativas, tras la corrección por Bonferroni. La **bradicinesia** se correlacionaba con la sintomatología negativa ($r_s = 0.24$, $p = 0.001$), la **rigidez** con los SNM ($r_s = 0.23$, $p = 0.008$) y el **temblor** con la discinesia ($r_s = 0.27$, $p = 0.000$). Considerando la puntuación total de los signos parkinsonianos se detectaron asociaciones significativas, tras la corrección por Bonferroni, con ajuste premórbido ($r_s = 0.21$, $p = 0.005$), discinesia ($r_s = 0.21$, $p = 0.002$), signos catatónicos ($r_s = 0.20$, $p = 0.004$) y eficacia al tratamiento ($r_s = 0.21$, $p = 0.005$)^{a4}. Véase la tabla 3 del artículo a4.

La discinesia fue la característica clínica más consistentemente relacionada con los diferentes criterios diagnósticos. El criterio NINDS probable (la presencia de 2 de los 3 signos principales parkinsonianos) era el que estaba más asociado con las variables clínicas tales como el peor ajuste premórbido ($z = -2.98$, $p = 0.003$), los síntomas negativos ($z = -3.11$, $p = 0.002$), la discinesia ($z = -2.54$, $p = 0.010$), los SNM ($z = -3.11$, $p = 0.002$) y la pobre respuesta global al tratamiento ($z = -2.55$, $p = 0.010$)^{a4}. Véase la tabla 4 del artículo a4.

5.3.4. Signos neurológicos menores

En el análisis de correlaciones entre los 5 factores que englobaban a los SNM y la puntuación total de las variables del estudio (los factores de riesgo, variables clínicas, psicopatológicas, y motoras, en concreto con los SEP) se obtuvieron asociaciones altamente significativas tras ajustar por Bonferroni. Todo ello dio lugar a un patrón de asociaciones complejo ya que cada factor de los SNM correlacionaba con diferentes predictores. En particular, el **factor secuenciación** se asociaba con las complicaciones obstétricas, el índice de retraso del neurodesarrollo, el cambio en el ajuste premórbido y los signos parkinsonianos. Los **signos de liberación** con las complicaciones obstétricas, el retraso del neurodesarrollo, el ajuste premórbido, el síndrome catatónico, el desorganizado, los signos parkinsonianos y la discinesia. El factor **integración sensorial** solo se correlacionó con la carga familiar para esquizofrenia. El factor **movimientos anormales** con la carga familiar para esquizofrenia, las complicaciones obstétricas, el retraso del neurodesarrollo, los síntomas de hiperactividad, el síndrome catatónico, los signos parkinsonianos y la discinesia. Por último, el factor **coordinación** se asoció con el índice del retraso del neurodesarrollo^{a3}. Véase tabla 3 del artículo a3.

Para describir el comportamiento de las asociaciones entre los 5 factores de la NES y las variables del estudio, se realizó un análisis de regresión múltiple jerarquizado. Tras añadir en el análisis las variables independientes de forma secuencial (los factores de confusión, los factores de riesgo, las variables premórbidas, las variables psicopatológicas y los SEP), se mantuvieron muchas de las asociaciones halladas previamente. En concreto, el **factor secuenciación** se asociaba con las complicaciones obstétricas, el cambio en el ajuste premórbido y los signos

parkinsonianos. Los **signos de liberación** con las complicaciones obstétricas, el síndrome catatónico y los signos parkinsonianos. El factor **integración sensorial** mantuvo la asociación con la carga familiar para esquizofrenia. El factor **movimientos anormales** con la carga familiar para esquizofrenia, las complicaciones obstétricas, los signos parkinsonianos y la discinesia. Por último, el factor **coordinación** se asoció con el índice del retraso del neurodesarrollo. Además, la puntuación total de la NES capturaba relativamente bien las asociaciones observadas y detalladas anteriormente, excepto para las variables carga familiar para esquizofrenia, retraso del neurodesarrollo y síndrome catatónico ^{a3}. Véase tabla 4 de artículo a3.

Por último, se compararon las 4 subescalas originales de la NES con los 5 factores empíricos para examinar su validez predictiva con respecto a las variables relacionadas de enfermedad. Tras realizar una serie de análisis de regresión, se obtuvo que cuando las puntuaciones de los 5 factores eran añadidas a las puntuaciones de las 4 subescalas originales había un incremento significativo de la cantidad de varianza explicada en la carga familiar para la esquizofrenia ($\Delta R^2 = 0.11$, F cambio = 4.62, df = 5.164, p = 0.001), en las complicaciones obstétricas ($\Delta R^2 = 0.05$, F cambio = 2.29, df = 5.164, p = 0.05), en el síndrome catatónico ($\Delta R^2 = 0.14$, F cambio = 5.91, df = 5.164, p < 0.001), y la discinesia ($\Delta R^2 = 0.12$, F cambio = 5.25, df = 5.164, p < 0.001). Además, se examinó la contribución de los factores de la NES y las subescalas para cada conjunto de predictores en términos de porcentaje de varianza explicada por los modelos. Se determinó que los 5 factores de la NES explicaron una varianza adicional además de la explicada por las 4 subescalas al aplicarlos en el análisis del conjunto de variables estudiadas ^{a3}. Véase la figura 1 del artículo a3.

5.4. Efecto del tratamiento en las alteraciones motoras en primeros episodios psicóticos no tratados

5.4.1. Signos catatónicos y signos extrapiramidales

Tras 4 semanas de tratamiento ATP se observó que las alteraciones motoras respondían de manera diferente a la medicación y además, tenían una expresión fenomenológica diferenciada.

En relación con los 7 factores motores, se detectó que con el tratamiento mejoraron todos los factores excepto la catalepsia, que no cambiaba ($F = 1.76$, $df = 1$, $p = 0.186$) y el parkinsonismo que empeoraba ($F = 9.18$, $df = 1$, $p = 0.00$). Analizando este empeoramiento por tipo de fármaco administrado se observaron diferencias significativas ($F = 3.41$, $df = 3$, $p = 0.019$). Revisando los grupos de tratamiento, se observó (media y desviación estándar) que en el grupo tratado con risperidona el empeoramiento era más llamativo (basal: 0.56 (0.97) y tras tratamiento: 1.00 (1.16))^{a1}. Véase tabla 5 del artículo a1.

5.4.2. Signos catatónicos

Respecto a los signos catatónicos, la diferencia en la proporción de pacientes que tenían catatonía al inicio (12%) respecto a la existente tras 4 semanas de tratamiento (2.1%) era altamente significativa ($p < 0.001$). Además, tras instaurar tratamiento ATP, se obtuvo una mejoría con un nivel de significación $p < 0.001$ en casi la totalidad de los factores, así como en el número total de signos catatónicos y en el índice de severidad global. No se observaron diferencias de eficacia entre los fármacos típicos y atípicos. Véase la tabla 6 del artículo a2.

Ante la sospecha de que la respuesta de los signos catatónicos pudiera deberse al efecto de los ATP en los síntomas positivos más que en los signos catatónicos en sí mismos, se realizó un análisis ajustando el cambio en la sintomatología positiva como covariable. Tras este estudio, se observó que la mejoría de los signos catatónicos dependía totalmente del efecto de la medicación en la sintomatología psicótica positiva ya que se perdía toda la significación estadística^{a2}.

5.4.3. Síndrome extrapiramidal

Teniendo en cuenta la totalidad de los síndromes extrapiramidales estudiados (signos parkinsonianos, discinesia y acatisia), se obtuvo una diferente fenomenología entre las alteraciones espontáneas o primarias y las secundarias o farmacológicas. Se observó que los signos parkinsonianos espontáneos tenían una mayor severidad en la rigidez ($U = -2.548$, $p = 0.010$) y una menor salivación ($U = -2.855$, $p = 0.004$) respecto a los secundarios a fármacos. Respecto a la discinesia primaria, se obtuvo una mayor severidad en los movimientos del tronco ($U = -2.217$, $p = 0.027$) respecto a la secundaria, y su índice de severidad global era mayor que en la secundaria ($U = -3.430$, $p = 0.001$). En este índice de severidad global no había diferencias entre los signos parkinsonianos y la acatisia ($U = -1.544$, $p = 0.123$ y $U = -0.859$, $p = 0.390$, respectivamente). Por último, en la acatisia espontánea se observó una sensación subjetiva menor ($U = -1.958$, $p = 0.050$) respecto a la secundaria a fármacos^{a5}. Revítese la tabla 1 del artículo a5.

Considerando solo los signos parkinsonianos espontáneos, se observó que la puntuación total tenía una asociación con el índice de eficacia al tratamiento altamente significativa, tras corregirse por Bonferroni ($r_s = 0.21$, $p = 0.005$)^{a4}. No se encontraron asociaciones significativas en el índice de eficacia al tratamiento y la bradicinesia, la rigidez y el temblor^{a4}. Véase la tabla 3 de artículo a4.

Con respecto a los diferentes criterios diagnósticos, se observaron diferencias significativas en la respuesta al tratamiento con el criterio SAS > 3 ($z = -2.67$, $p = 0.008$) y el criterio NINDS probable ($z = -2.55$, $p = 0.010$)^{a4}. Véase tabla 4 del artículo a4.

5.5. Alteraciones motoras y el síndrome deficitario en primeros episodios psicóticos no tratados

Al año, se reevaluaron los pacientes que presentaron un primer episodio psicótico no tratado (PEPNT) y fueron diagnosticados de esquizofrenia. La muestra la configuraron un total de 102 pacientes.

5.5.1. Prevalencia, características y estructura factorial

En nuestra muestra, se comprobó que existía una alta consistencia retrospectiva y prospectiva en el diagnóstico del síndrome deficitario, observándose que 20 de los 102 (19.6%) pacientes tenían este diagnóstico desde la aparición del PEP.

Los seis síntomas deficitarios se agruparon en dos factores que explicaban el 77% de la varianza ^{a6}. El primer factor fue llamado abulia y el segundo se denominó expresión emocional.

En la tabla 5 del texto se muestran los síntomas deficitarios que constituyen los 2 factores.

Tabla 5. Agrupación de síntomas deficitarios

Número	Nombre	Síntomas
I	ABULIA	Disminución de intereses Pérdida de iniciativa propia Aislamiento social
II	EXPRESIÓN EMOCIONAL	Afecto restringido Aplanamiento afectivo Pobreza de lenguaje

El subgrupo de pacientes con síndrome deficitario tenía una mayor sintomatología negativa tanto al inicio como al año, un peor ajuste premórbido en infancia y adolescencia, una duración mayor (2 veces) de la psicosis no tratada y de los síntomas negativos no tratados (3 veces) y tanto un peor funcionamiento como una peor resolución de la sintomatología global al año ^{a6}. Véase la tabla 1 del artículo ^{a6}.

Este subgrupo de pacientes tenían alteraciones motoras espontáneas en más cantidad y con mayor severidad, con excepción de la acatisia ^{a6}. Además, el 65% (13 de 20) de los pacientes del subgrupo deficitario y el 33% (27 de 82) del no deficitario presentaban al menos un síndrome motor espontáneo ($\chi^2=6.94$, $df = 1$, $p = 0.008$) ^{a6}.

5.5.2. Validación externa con variables motoras

Todas las características deficitarias (síntomas, factores e índices de severidad global) tenían un correlación estadísticamente significativa, tras la corrección de

Bonferroni, con los índices de los signos parkinsonianos (rango r_s de 0.25 a 0.35) y catatónicos (rango r_s de 0.26 a 0.40) así como con cada uno de los factores de los SNM (rango r_s de 0.28 a 0.41). La discinesia sólo se correlacionó significativamente con el índice de severidad global del síndrome deficitario ($r_s = 0.20$, $p < 0.05$) y la acatisia obtuvo una correlación negativa significativa con el factor abulia ($r_s = -0.22$, $p < 0.05$) y con el síntoma de relaciones sociales disminuidas ($r_s = -0.20$, $p < 0.05$) pero tras ajustar por Bonferroni, estas significaciones se perdieron ^{a6}. Véase la tabla 2 del artículo a6.

Por su parecido fenomenológico, se analizaron las asociaciones de las características del síndrome deficitario con los signos parkinsonianos individuales y con los factores del síndrome catatónico. Dentro de los signos **parkinsonianos**, la bradicinesia y la rigidez, presentaron una correlación altamente significativa (rango r_s de 0.24 a 0.41) con las distintas características del síndrome deficitario que se mantuvieron tras corregir por Bonferroni. Este índice de correlación y nivel de significación se mantuvo similar entre las características deficitarias y los tres factores **catatónicos**, hipercinético, volitivo e hipocinético, aunque los mayores tamaños del efecto se observaron en el factor hipocinético ^{a6}. Véase la tabla suplementaria 2 del artículo a6.

En el subgrupo de pacientes deficitarios, se observó que todos los índices dimensionales de las **alteraciones motoras primarias (AMP)** (signos catatónicos y extrapiramidales), excepto la acatisia, fueron más severos (rango z de -2.63 a -3.11) con un nivel de significación alto (rango p de 0.007 a 0.002) que se mantuvo tras aplicar la corrección de Bonferroni. Asimismo, en este subgrupo, se observó que los índices categoriales de los signos parkinsonianos, la discinesia y los signos catatónicos fueron más frecuentes aunque tan sólo se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa con los signos parkinsonianos ($c^2 = 5.64$, $df = 1$, $p = 0.039$), significación que desapareció tras corregir por Bonferroni ^{a6}. Véase tabla 3 del artículo a6.

Tras excluir del análisis aquellos pacientes con puntuaciones altas en sintomatología negativa y desorganizada, que podían ser fuentes secundarias de síntomas deficitarios, no hubo un cambio sustancial en el patrón o en el tamaño del efecto de

las asociaciones entre los síntomas y los factores del déficit con las alteraciones motoras primarias ^{a6}.

Los 5 factores de los **SNM** fueron más severos y prevalentes en los pacientes con síndrome deficitario en su valoración tanto dimensional como categorial. Respecto a la valoración dimensional de los factores, se obtuvieron correlaciones significativas en todos los factores excepto con el factor sensorial, ya que se perdió su correlación tras la corrección por Bonferroni. Sin embargo, en la valoración categorial se hallaron diferencias significativas, mantenidas tras ajustarse por Bonferroni, sólo en los factores secuenciación motora ($c^2 = 9.32$, $df = 1$, $p = 0.002$) y signos de liberación ($c^2 = 9.27$, $df = 1$, $p = 0.005$) ^{a6}. Véase tabla 4 del artículo a6.

Dado que las AMP tendían a estar altamente interrelacionadas con los SNM, se examinaron las relaciones de los índices categoriales de ambas manifestaciones motoras con el síndrome deficitario. En primer lugar se realizó el análisis de forma individualizada, considerando por un lado las AMP y por otro los SNM. Posteriormente, se incluyeron en el análisis ambas alteraciones neurológicas a la vez. Al estudiar individualmente los síntomas, se observó que cuando se introducían solo las **AMP**, se obtenía una asociación entre el síndrome deficitario y los signos parkinsonianos ($OR = 3.74$, $95\% CI = 1.25-11.0$, $p = 0.018$) ^{a6}. Cuando se analizaron de forma individual los factores de los **SNM** con el síndrome deficitario, se obtuvo una asociación de este síndrome con el factor secuenciación motora ($OR = 7.01$, $95\% CI = 1.42-34.6$, $p = 0.017$) y los signos de liberación ($OR = 4.34$, $95\% CI = 1.11-17.0$, $p = 0.017$) ^{a6}. Cuando en el análisis entraron al mismo tiempo las AMP y los SNM se observó que permanecían las mismas asociaciones con el síndrome deficitario: los signos parkinsonianos ($OR = 7.41$, $95\% CI = 1.15-48.0$, $p = 0.036$), la secuenciación motora ($OR = 7.85$, $95\% CI = 1.50-41.2$, $p = 0.015$) y los signos de liberación ($OR = 5.05$, $95\% CI = 1.21-21.0$, $p = 0.026$) ^{a6}.

5.5.3. Efecto del tratamiento

La prevalencia y severidad de las AMP en los subgrupos deficitario y no deficitario de la muestra (ver la tabla suplementaria 3), así como la relación de éstas con las características del síndrome deficitario en la totalidad de la muestra fueron similares

al inicio y al año de seguimiento. Solo se detectaron leves variaciones en el tamaño del efecto entre las asociaciones de los signos parkinsonianos y catatónicos con las características del síndrome deficitario (ver la tabla suplementaria 4). Las principales diferencias estaban en las AMP que tendían a estar relacionadas con el factor de expresión emocional ^{a6}.

Al año se hallaron correlaciones estadísticamente significativas entre la discinesia y dos de los seis síntomas deficitarios, el afecto restringido ($r_s = 0.28$, $p < 0.05$) y el aplanamiento afectivo ($r_s = 0.33$, $p < 0.01$), así como con el factor de expresión emocional ($r_s = 0.27$, $p < 0.01$). Estos niveles de significación se mantuvieron tras la corrección por Bonferroni ^{a6}. Véase tabla suplementaria 4 del artículo a6.

Entre los pacientes deficitarios vs. no deficitarios tras un año de tratamiento farmacológico no se objetivaron diferencias significativas, tanto si se tenían en cuenta las dosis medias de los ATP ($U = -0.21$, $p = 0.829$), de las benzodiacepinas ($U = 0.08$, $p = 0.769$), de los antidepresivos ($U = 2.59$, $p = 0.107$) así como los dosis de los anticolinérgicos ($U = 0.30$, $p = 0.586$). Véase tabla 1 del artículo a6.

La remisión de los síntomas al año de los pacientes del subgrupo deficitario vs. los no deficitario fue diferente. Cuando analizábamos la remisión de la sintomatología global, se objetivó una diferencia significativa entre los grupos siendo menor la remisión total de los síntomas en el subgrupo deficitario ($U = 23.0$, $p < 0.001$). Sin embargo, en la remisión de la sintomatología positiva no se detectaron diferencias significativas entre grupos ($U = 1.82$, $p = 0.178$) ^{a6}.

6. DISCUSIÓN

6.1. Prevalencia de las alteraciones motoras primarias síndrome deficitario

Los pacientes de nuestra muestra con un primer episodio psicótico no tratados (PEPNT) presentaban en un 66.5% un signo motor y en un 40.5% un síndrome motor, sin incluir a los SNM.

La prevalencia de los signos individuales de la catatonía, los signos parkinsonianos, la discinesia y la acatisia fue de 31%, 20.6%, 12.2% y 6.5%, respectivamente aunque estas cifras podían variar según fuesen más estrictos o no los criterios de evaluación considerados. Asimismo, el 78% de nuestros pacientes presentaron un SNM.

Además, en el análisis de nuestros datos de PEPNTs, obtuvimos que la presencia de al menos tres de los doce signos catatónicos presentes en el DSM-IV mostraban el mejor rendimiento diagnóstico tras compararlo con otros cinco criterios distintos de clasificación para la catatonía.

Hasta lo que nosotros conocemos, se ha realizado el primer estudio de los signos parkinsonianos individuales en el que se compararon varios criterios diagnósticos, concluyendo que el signo parkinsoniano más frecuente era la rigidez.

Por último, en 102 pacientes de nuestra muestra que fueron diagnosticados de esquizofrenia, 20 (19.6%) presentaban un síndrome deficitario desde el inicio.

6.1.1. Signos catatónicos y signos extrapiramidales

La presencia en nuestros pacientes de un signo y un síndrome motor, sin tener en consideración los SNM, fue altamente prevalente y similar a la de estudios previos (Honer et al, 2005 ^{a1, a4}). Además, todos los signos o síntomas individuales de las alteraciones motoras estaban fuertemente correlacionados entre sí.

Los hallazgos de las alteraciones del movimiento se consideran características inherentes de los PEPNTs (Srinivasan et al, 2001; Honer et al, 2005 ^{a1, a4}; Ayehu et al, 2014) pudiendo llegar a ser consideradas como endofenotipos (Gottesman y

Gould, 2003). Las alteraciones motoras del espectro de la esquizofrenia y otras psicosis comprenden un amplio grupo de características motoras, comportamentales y volitivas, con diferencias en su índice de prevalencia.

6.1.2 Signos catatónicos

Dependiendo de los criterios diagnósticos empleados, hemos detectado un índice de prevalencia de los signos catatónicos que oscilaba del 10.5%, según criterios de Taylor y Fink, al 19.5%, en función del CIE-10. El 31% tenían al menos un signo catatónico y el signo más frecuente dependía del criterio de evaluación empleado en su análisis. Usando la escala MRS el signo más frecuente era la rigidez (30%) y considerando los criterios del DSM-IV era el posturas (12%).

En los últimos 20 años del siglo pasado, la prevalencia de la catatonía ha descendido del 7.8% al 1.3%. Se cree que esta bajada pudo ser debida, entre otras causas, a los cambios tanto en los criterios como en el procedimiento diagnóstico (van den Eede et al, 2005 ^{a2}). Sin embargo, últimamente se ha documentado que del 9% al 17% de los pacientes psiquiátricos que acuden a urgencias o están ingresados tienen un síndrome catatónico (Fink et al, 2010) e incluso pueden llegar hasta el 28% de los ingresados, según datos clínicos más recientes (Dealberto et al, 2013). Además, alrededor del 10% de los pacientes con una enfermedad psiquiátrica aguda, sean PEPs medicados o no medicados, como los pacientes de nuestra muestra, presentaban signos catatónicos (Rosebush y Mazurek, 2009).

El índice de prevalencia de la catatonía podía variar hasta más del doble en función del número de signos catatónicos que se tuvieron en cuenta en el diagnóstico o del criterio empleado, como se ha reflejado en nuestros resultados y en los de otros trabajos (Peralta y Cuesta, 2001c ^{a2}; Walther y Strik, 2012). Hasta hace unos años, no había acuerdo acerca del número de signos necesarios y suficientes para diagnosticar la catatonía. Se había propuesto desde uno (CIE-10) a cuatro signos (Rosebush et al, 1990 ^{a2}; Bräuning et al, 2000 ^{a2}), principalmente en base a consideraciones teóricas. Nosotros analizamos seis criterios distintos de clasificación en el diagnóstico de catatonía y observamos que el número total de signos catatónicos del DSM-IV mostraba un excelente rendimiento diagnóstico. Obtuvimos

que la presencia de al menos tres signos catatónicos era el mejor modo de discriminar entre pacientes psicóticos catatónicos y no catatónicos, lo cual estaba en la línea de algún estudio previo de nuestro grupo (Peralta y Cuesta, 2001c ^{a2}). Este hallazgo se ha visto refrendado por el hecho de que en la última revisión del DSM se ha incluido este criterio para diagnosticar la catatonía (APA, 2013).

6.1.3 Signos extrapiramidales

Las cifras de prevalencia que obtuvimos en nuestra muestra de PEPNTs para los signos extrapiramidales individuales están en la línea de lo anunciado en una revisión de estudios previos en muestras similares (Pappa y Dazzan, 2009 ^{a1, a4, a5}).

La prevalencia de los signos parkinsonianos y de la acatisia, en nuestros pacientes con un PEPNT, variaba del 4% al 25.5% y del 3.7% al 6.5%, respectivamente en función de que los criterios de evaluación sean más o menos restrictivos. La variabilidad en las cifras de prevalencia también se había documentado en estudios previos tanto en las cifras de los signos parkinsonianos (4%-27%) como de la discinesia (0%-13%) y de la acatisia (0%-8%) (Kopala et al, 1996; Puri et al, 1999; Honer et al, 2005 ^{a1, a4}; Cortese et al, 2005 ^{a4}). Estas diferencias en los índices de prevalencia probablemente eran debidas a distintos tamaños muestrales y a la falta de reconocimiento y atribución de las manifestaciones extrapiramidales.

En el trabajo que llevamos a cabo sobre la evaluación de los signos parkinsonianos obtuvimos que el índice de prevalencia de esta manifestación motora variaba hasta en 6 veces dependiendo del criterio diagnóstico empleado. Como era de esperar, el criterio NINDS posible (presencia de un signo) era el más permisivo, y el de síndrome total (presencia de los tres signos) el más restrictivo. Nosotros encontramos una moderada consistencia interna para los signos parkinsonianos nucleares, en la línea de los estudios previos (Caligiuri et al, 1993 ^{a4}; Chatterjee et al, 1995 ^{a4}). La bradicinesia y la rigidez fueron los signos individuales del parkinsonismo espontáneo más frecuentes tanto en nuestro estudio como en otros trabajos (Pappa y Dazzan, 2009 ^{a1, a4, a5}; Ayehu et al, 2014).

6.1.4 Signos neurológicos menores

Casi el 80% de los nuestros pacientes presentaban SNM, siendo este resultado consistente con el de otros estudios recientes (Mhalla et al, 2013). Por tanto, este hallazgo sugiere que la mayoría de nuestros pacientes manifestaba una disfunción neurológica. Teniendo en cuenta la evidencia existente, se proponía que los SNM no eran un subproducto de la medicación ATP o de la cronicidad, que podían estar presentes en los estados previos a la enfermedad psicótica y relacionados con la patogénesis de la enfermedad psicótica (Browne et al, 2000 ^{a3}; Dazzan y Murray, 2002 ^{a3, a6}; Dazzan et al, 2008 ^{a3}; Whitty et al, 2009 ^{a1, a3-a5}).

La multidimensionalidad de las alteraciones neurológicas en nuestra muestra fue consistente con la de investigaciones previas e indicaba una importante heterogeneidad entre los SNM (Goldstein et al, 2005 ^{a3}; Sanders et al, 2005 ^{a3}; Mhalla et al, 2013).

6.1.5 Síndrome deficitario

La prevalencia detectada del síndrome deficitario en nuestra muestra de PEPNTs era similar a la de estudios previos (Kirkpatrick et al, 2001 ^{a6}) y nuestros datos replicaban la estabilidad temporal del síndrome deficitario (Amador et al, 1999 ^{a6}).

Los pacientes con síndrome deficitario desde el inicio presentaban un peor ajuste premórbido, una mayor DUNS y DUP, más síntomas negativos y una peor remisión de la totalidad de los síntomas. Estas características premórbidas, psicopatológicas y de pronóstico de nuestros pacientes con clínica deficitaria vs. los no deficitarios sugerían que el síndrome deficitario era altamente consistente con el concepto original de este síndrome (Carpenter, 1988 ^{a6}; Buchanan et al, 1990 ^{a6}; Kirkpatrick et al, 2001 ^{a6}).

6.2 Estructura factorial y sus asociaciones con factores de riesgo y variables premórbidas, clínicas y psicopatológicas

Los signos individuales catatónicos, los parkinsonianos y la acatisia, en nuestra muestra de PEPNTs, se agruparon en siete factores motores clínicamente

interpretables y con una consistencia interna aceptable. Los factores se denominaron movimientos anormales involuntarios, hipocinesia, catatonía retardada, ecofenómenos, catatonía excitada, catalepsia y parkinsonismo.

Los 12 signos catatónicos del criterio diagnóstico DSM-IV se reunieron en tres factores con una adecuada consistencia interna llamados hipercinesia, volitivo e hipocinesia.

Los signos parkinsonianos espontáneos (bradicinesia, rigidez y temblor) se evaluaron mediante cinco criterios diagnósticos.

Los SNM individuales se estructuraron en cinco agrupaciones con una interpretación adecuada llamadas secuenciación, signos de liberación, integración sensorial, movimientos anormales y coordinación. Estos factores mostraban una alta consistencia interna.

El síndrome deficitario se agrupó en dos factores calificados como abulia y expresión emocional.

Cinco de los siete **factores motores** mostraron asociaciones estadísticamente significativas con la mayoría de las variables del estudio pero con un perfil diferenciado. El factor denominado movimientos anormales involuntarios era el que tenía un mayor número de asociaciones con las variables del estudio.

Los tres **factores catatónicos** se relacionaban con los síntomas desorganizados de forma altamente significativa. Además, estos tres factores tenían un diferente patrón de correlaciones con las manifestaciones motoras extrapiramidales. En concreto, se observó una correlación de los factores hipocinético e hipercinético con la discinesia, y del factor volitivo con los signos parkinsonianos. Solo el factor hipercinesia se relacionó con las variables externas clínicas (pobre ajuste premórbido, diagnóstico de esquizofrenia) y las psicopatológicas (síntomas negativos).

Los cinco **factores de los SNM** tenían asociaciones estadísticamente significativas con las distintas variables del estudio pero con un perfil específico. El factor secuenciación se asoció con la carga familiar de esquizofrenia, el deterioro del ajuste

premórbido y los signos parkinsonianos. Los signos de liberación se correlacionaron con las complicaciones obstétricas, los signos catatónicos y los signos parkinsonianos. El factor integración sensorial se asoció con la carga familiar para la esquizofrenia. Los movimientos anormales se correlacionaron con la carga familiar para la esquizofrenia, las complicaciones obstétricas, los signos parkinsonianos y la discinesia; y por último la coordinación con el retraso del neurodesarrollo.

Los dos **factores del déficit** se asociaron de forma significativa con la bradicinesia, la rigidez y los tres factores catatónicos, sobre todo destacándose, de estos últimos, el factor hipocinético. Además, los cinco factores de los SNM fueron más severos y prevalentes en los pacientes con síndrome deficitario. Al introducir en el análisis las AMP (signos catatónicos y extrapiramidales) y los factores de los SNM obtuvimos que un paciente con un PEPNT tenía hasta siete veces más riesgo de padecer un síndrome deficitario si el paciente presentaba signos parkinsonianos, alteraciones en la secuenciación motora y signos de liberación.

6.2.1 Signos catatónicos y signos extrapiramidales

Previos análisis factoriales de las escalas de catatonía, que incluían algunos SEP, indicaban la existencia de una multidimensionalidad de las anomalías motoras (Peralta y Cuesta, 2001b^{a1, a2}; Northoff et al, 1999^{a1, a2}; Krüger et al, 2003; Ungvari et al, 2007^{a2}), aunque los estudios se diferenciaban en cuanto al número y composición de los factores. No obstante, cada factor motor descrito en nuestros datos había sido previamente anunciado en uno o más estudios. Por ejemplo, un análisis factorial (PCA) de 20 signos catatónicos y SEP en 225 pacientes esquizofrénicos crónicos dieron lugar a 4 factores (negativo / retraimiento, automático, repetitivo / eco y agitado / resistencia) que explicaban el 49.9% de la varianza (Ungvari et al, 2007^{a2}). Dichos factores fueron parecidos a los nuestros.

Nuestro factor llamado **movimientos anormales involuntarios** mostraba el mayor número de asociaciones significativas con los factores de riesgo (los antecedentes psiquiátricos familiares de esquizofrenia, las complicaciones obstétricas), las variables clínicas (el funcionamiento premórbido, la edad de comienzo de la enfermedad, la DUP, el diagnóstico de esquizofrenia, la respuesta al tratamiento) y

las psicopatológicas (los síntomas negativos y desorganizados). Este patrón de asociaciones indicaba que este factor podía representar un marcador de severidad de enfermedad y disfunción del neurodesarrollo lo cual estaba en consonancia con estudios previos (Pappa y Dazzan, 2009^{a1, a4, a5}).

El patrón de asociación del factor **hipocinesia** con las variables clínicas (el funcionamiento premórbido y el diagnóstico de esquizofrenia) y las variables psicopatológicas (los síntomas de distorsión de la realidad y negativos) sugería la representación del extremo final motor del síndrome negativo de la esquizofrenia (Peralta y Cuesta, 1999^{a1, a2, a4}).

Ninguno de los factores motores mostraba una asociación significativa con los síntomas positivos, tales como alucinaciones o delirios. Sin embargo, la mayoría de las manifestaciones motoras estaban relacionadas con los síntomas negativos o los desorganizados. Estos hallazgos desafiaban el viejo concepto de que las alteraciones motoras eran secundarias a los síntomas positivos. Todo ello sugería que una disfunción motora podía formar parte de una manifestación integral del comportamiento en la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos relacionados (Peralta et al, 2001^{a1}; Peralta y Cuesta, 2011^{a4, a6}).

6.2.2 Signos catatónico

Estudios previos de análisis factoriales de los signos catatónicos mostraban una alta variabilidad en el número de factores, oscilando de uno (Oulis et al 1997^{a2}) a seis (Peralta y Cuesta, 2001b^{a1, a2}). Esta variación en el número de los factores podía ser atribuida a una evaluación de los signos catatónicos en muestras diferentes, con procedimientos estadísticos e instrumentos de valoración dispares. Se consideraba que una de las mayores fuentes de variabilidad era el instrumento usado en la evaluación, ya que las escalas variaban de forma significativa en términos de número y tipo de signos incluidos.

La mayoría de trabajos previos agrupaban los signos catatónicos en dos factores, hiperkinético o catatonía positiva, e hipocinético o catatonía negativa (McKenna et al, 1991^{a1, a2}; Northoff et al, 1999^{a1, a2}), los cuales tenían una composición similar a la observada en nuestros datos. Sin embargo, nuestro factor volitivo no había sido

descrito previamente. Este factor incluía signos aparentemente contradictorios (ecofenómenos y mutismo / negativismo) que podían ser conceptualizados como alteraciones en la actividad del yo o trastornos del comportamiento en la interacción entre los pacientes y los otros. Este hallazgo podría relacionarse con la conceptualización que hizo Jaspers de la catatonía, en 1913, como fenómenos contrapuestos (Fink et al, 2010). Además, el fenómeno clásico de la parabulia reflejaba la asociación de este tipo de fenómenos.

En su conjunto, los signos catatónicos estaban particularmente asociados con los síntomas desorganizados y la discinesia, y carecían de especificidad para el diagnóstico de esquizofrenia. Esta última asociación apoyaba la realidad clínica y la idea de un diagnóstico del síndrome catatónico alejado del espectro esquizofrénico (Taylor y Fink, 2003 ^{a2}). Recientemente en el DSM-5 se ha clasificado a la catatonía como una entidad clínica diferenciada de la esquizofrenia (APA, 2013).

Investigaciones previas sugerían una asociación de las características de la catatonía con algunas manifestaciones extrapiramidales como los signos parkinsonianos y la discinesia (Northoff et al, 1999 ^{a1, a2}; Peralta y Cuesta, 1999 ^{a1, a2, a4}; Ungvari et al, 2007 ^{a2}; Walther y Strik, 2012) y con los síntomas negativos (Peralta y Cuesta, 1999 ^{a1, a2, a4}; Salokangas et al, 2003 ^{a2}; Ungvari et al, 2005 ^{a2}; Walther y Strik, 2012). Nosotros encontramos que los signos catatónicos tenía una clara asociación con la discinesia y una asociación débil con los signos parkinsonianos y el síndrome negativo, lo cual podría parcialmente apoyar la consideración de la catatonía como un trastorno neurológico (Rogers, 1985 ^{a1, a2, a4, a5}).

En base a los distintos patrones de asociación observados, tanto en estudios previos como en el nuestro, se podría argumentar que mientras la asociación del síndrome catatónico con la discinesia podría ser debida a una disfunción extrapiramidal primaria subyacente, la asociación del síndrome catatónico con los signos parkinsonianos y los síntomas negativos podría estar influenciada por el efecto de la medicación ATP y / o la cronicidad. Nosotros encontramos una falta de asociación entre los signos catatónicos y la acatisia, lo cual sugiere que este tipo de fenómenos podrían estar mediados por diferentes procesos patofisiológicos.

6.2.3 Signos parkinsonianos

En nuestro conocimiento, no se había realizado antes el análisis de los signos parkinsonianos individuales a través de cinco criterios diagnósticos diferentes. Se observó que el criterio diagnóstico probable de NINDS (la presencia de 2 de los 3 signos parkinsonianos) presentaba un mayor número de asociaciones con las variables del estudio. Se halló un perfil de asociaciones diferenciado entre los signos parkinsonianos ya que la bradicinesia se asociaba con los síntomas negativos, la rigidez con los SNM y el temblor con la discinesia. Además, tanto la bradicinesia como la rigidez se relacionaban con una mal ajuste premórbido. Asimismo, se detectó que los distintos criterios diagnósticos se relacionaban más consistentemente con la discinesia que con el resto de alteraciones neurológicas.

La asociación detectada entre la bradicinesia y los síntomas negativos podía deberse a un solapamiento entre las definiciones (Peralta y Cuesta, 1999 ^{a1, a2, a4}). Este hallazgo podía explicar la asociación entre los signos parkinsonianos espontáneos y los síntomas negativos en este y otros estudios realizados en pacientes con PEPNTs (Caligiuri et al, 1993 ^{a4}; Chatterjee et al, 1995 ^{a4}; Peralta et al, 2000 ^{a4}; Honer et al, 2005 ^{a1, a4}). También la bradicinesia, al igual que la rigidez, se correlacionaba con una puntuación alta en el ajuste premórbido. Esta asociación sugiere que las alteraciones premórbidas podían predisponer a estas alteraciones motoras (Honer et al, 2005 ^{a1, a4}; Peralta y Cuesta, 2011 ^{a4, a6}).

El criterio NINDS probable parecía ser el más válido ya que fue el que mejor capturó las relaciones entre los signos parkinsonianos individuales y las variables clínicas. Los pacientes que cumplían este criterio, respecto a los que no lo cumplían, tenían un peor ajuste premórbido, una mayor sintomatología negativa, más manifestaciones motoras, discinesia y SNM, así como una peor respuesta al tratamiento. Todo sugería que la presencia de estos signos parkinsonianos podía ser un marcador de severidad (King et al, 1991; Peralta y Cuesta, 2011 ^{a4, a6}).

La asociación de la discinesia con los diferentes criterios diagnósticos de los signos parkinsonianos sugería la hipótesis de que los signos parkinsonianos primarios podían formar parte de un componente neuromotor en la esquizofrenia. Estas

manifestaciones motoras probablemente eran debidas o a cambios morfológicos en los ganglios basales (Hirjak et al, 2015) o a alteraciones específicas en la actividad dopaminérgica neuronal subcortical (Pappa y Dazzan, 2009^{a1, a4, a5}). Además, se consideraba que la presencia de los signos parkinsonianos espontáneos predecía el desarrollo de manifestaciones motoras involuntarias, tales como discinesia tardía o espontánea (Tenback et al, 2006). Este hallazgo sugería que la presencia de síntomas motores podría ser un factor de vulnerabilidad para el desarrollo de alteraciones del movimiento más severas tras el uso prolongado de tratamientos (Peralta y Cuesta, 2011^{a4, a6}).

6.2.4 Signos neurológicos menores

Los SNM, en nuestros pacientes con un PEPNT, fueron evaluados con la escala NES. Los cinco factores obtenidos eran similares a los factores originales de la NES. En nuestros datos, los factores empíricos respecto a los originales obtenían una mayor validez predictiva de las variables del estudio (factores de riesgo, premórbidas, psicopatológicas, signos motores).

Estudios previos, que usaron igualmente la escala NES, encontraron un número de soluciones factoriales que iban de 2 (Picchioni et al, 2006^{a3}) a 5 (Krebs et al, 2000^{a3}) factores. Nuestra estructura no era directamente comparable con la de estos estudios ya que el número de ítems que se incluía en el análisis fue diferente. No obstante, los cinco factores hallados sugerían una heterogeneidad dentro de los SNM y eran semejantes a uno o más de los descritos en estudios previos (Krebs et al, 2000^{a3}). Tras examinar la validez entre los factores derivados empíricamente y los originales de la escala NES, vimos que los factores empíricos explicaban una varianza adicional en las variables predictivas respecto a las originales. Por tanto, en nuestros resultados se obtuvo una manera de usar la escala NES sin modificar sustancialmente su estructura inicial, ya que a la estructura original se le añadían los signos de liberación frontal. Esta agrupación adicional ya se había propuesto previamente (Dazzan y Murray, 2002^{a3}).

Los factores de la NES tenían un patrón de asociación diferente con la carga familiar para la esquizofrenia y las complicaciones obstétricas. Este resultado podía reflejar

la presencia de diferentes mecanismos etiopatogénicos: uno genético para los factores de integración sensorial y coordinación, uno ambiental para los factores de signos de liberación y secuenciación, y uno mixto (genético y ambiental) para el factor de movimientos anormales. Este hallazgo se apoyaba en uno previo que explicaba que los SNM se relacionaban con los factores ambientales y genéticos, lo que sugería que el mecanismo etiopatogénico implicado en el trastorno psicótico podía ser bien captado por la disfunción neurológica (Picchioni et al, 2006^{a3}). Todo ello ponía de relieve la necesidad de estudios teniendo en cuenta los diferentes mecanismos causales para ayudar a delimitar el estatus de los SNM como candidatos para endofenotipos en la esquizofrenia (Chan y Gottesman, 2008^{a3}).

La asociación encontrada entre los SNM y el deterioro en el ajuste premórbido podría explicarse en base a un proceso de maduración anormal antes de o en los inicios de la enfermedad (Mhalla et al, 2013). Esto sugería que la alteración neurológica era la expresión de una vulnerabilidad, un desorden del neurodesarrollo con bases genéticas, obstétricas e hitos específicos del desarrollo. Además, estos hallazgos estaban en la línea de los estudios de cohortes desde el nacimiento y de población de alto riesgo, que mostraban déficits neuromotores y del desarrollo en niños, que más tarde padecerían una esquizofrenia (Walker, 1994^{a6}). Dada la estrecha relación entre el deterioro premórbido y la disfunción neurológica en los estados precoces de enfermedad, consideramos que la disfunción neurológica podría ser un factor a tener en cuenta en los estados de alto riesgo para desarrollar una esquizofrenia y otras psicosis.

Nuestros datos muestran un complejo patrón de asociación entre los SNM y los síndromes psicopatológicos. Solo el síndrome catatónico estaba relacionado de forma independiente con algunas anormalidades neurológicas. Estos resultados contradecían los hallazgos previos que relacionaban los SNM con los síntomas negativos (Bombin et al, 2005^{a3}; Whitty et al, 2009^{a1, a3-a5}; Mhalla et al, 2013). Esta diferencia pudo deberse a que en nuestro caso controlamos en el análisis tanto los factores de riesgo como el nivel premórbido. Además, en nuestra muestra había ausencia de tratamiento ATP y de cronicidad.

La relación observada entre algunos factores de los SNM y el síndrome catatónico o los signos extrapiramidales planteaba dos hipótesis relacionadas sobre la naturaleza de tal asociación. Primera, los SNM sutiles y los síndromes motores observables son los extremos opuestos de un continuo de severidad de la disfunción motora. Segunda, los SNM, el síndrome catatónico y los signos extrapiramidales son aspectos de un síndrome motor más global. Estas dos hipótesis eran compatibles con una disfunción subyacente en los ganglios basales, junto con distintos patrones de desconexión córtico-estriatal, lo que refleja la diversidad clínica de las alteraciones del comportamiento motor de la esquizofrenia (Keshavan et al, 2003^{a3}; Scheuerecker et al, 2008^{a3}). Además, en los últimos años se han descrito cambios morfológicos dentro del núcleo caudado, putamen y globo pálido, en los pacientes esquizofrénicos con un índice alto de SNM (Hirjak et al, 2015).

6.2.5 Síndrome deficitario

El subgrupo de pacientes con síndrome deficitario en nuestros pacientes con un PEPNT se caracterizó por más síntomas negativos, un mal ajuste premórbido en la infancia y la adolescencia, una duración mayor de la psicosis no tratada así como de los síntomas negativos no tratados, un peor funcionamiento psicosocial y una peor resolución de la sintomatología global.

La alta estabilidad temporal observada tanto de los síntomas deficitarios como de la estructura factorial del síndrome deficitario fue similar a la de otros estudios (Kimhy et al, 2006^{a6}; Nakaya et al, 2008^{a6}). Estos hallazgos confirmaban que la categorización déficit vs. no déficit era replicable y fiable desde el primer ingreso, en pacientes con un PEPNT, y permitía la identificación de pacientes con características clínicas consistentes.

Las alteraciones premórbidas que acompañaban a las características deficitarias sugerían que el mal funcionamiento previo podía representar el comienzo de los síntomas deficitarios, y más específicamente de la esquizofrenia deficitaria (Buchanan et al, 1990^{a6}). Nuestros datos se unen a los de estudios previos de síntomas negativos persistentes (Kelley et al, 1992^{a6}; Malla et al, 2004^{a6}; Hovington et al, 2012) y síndrome deficitario (Strauss et al, 2012^{a6}) en los cuales el deterioro en

el funcionamiento desde la infancia a la adolescencia era una de las características principales. Por tanto, este hallazgo sugería que el deterioro premórbido podía representar o bien el inicio de una enfermedad esquizofrénica o bien un factor de ultra alto riesgo para el trastorno (Yung et al, 2004 ^{a6}). Además, también se ha sugerido que la presencia de un síntoma negativo de intensidad moderada (mayor o igual de 3) podía ser suficiente para identificar un pobre funcionamiento doce meses después del PEP (Hovington et al, 2012).

Nuestros pacientes con síndrome deficitario tenían una duración tres veces mayor de los síntomas negativos no tratados y dos veces mayor de la duración de la psicosis no tratada que los del subtipo no deficitario. En nuestro conocimiento este hallazgo no había sido descrito antes para los pacientes con esquizofrenia deficitaria y era consistente con la evidencia de un fuerte vínculo entre la DUI y los síntomas negativos (Larsen et al, 1996; Perkins et al, 2005 ^{a6}). Por otro lado, la remisión de los síntomas positivos fue similar entre los pacientes deficitarios y los no deficitarios de nuestra muestra. Este hallazgo fue consistente con la noción de que síntomas psicóticos positivos y deficitarios representan diferentes procesos de enfermedad (Buchanan et al, 1998 ^{a6}). Además, al año, los pacientes con esquizofrenia deficitaria respecto a los no deficitarios tenían una falta de remisión total de la sintomatología y un peor funcionamiento. Este hallazgo era esperable ya que existía alguna redundancia entre las definiciones del síndrome deficitario, remisión sintomática y funcionamiento teniendo en cuenta la escala GAF del DSM-IV.

Al menos el 65% de los pacientes con déficit presentaban un síndrome motor espontáneo siendo las puntuaciones de estas AMP (excepto para acatisia) más severas y frecuentes. Todo ello sugería que las AMP estaban consistentemente relacionadas con la esquizofrenia deficitaria y las características deficitarias de los pacientes esquizofrénicos (Farrow et al, 2005 ^{a6}; Walther et al, 2009). No obstante, la asociación del síndrome deficitario con algunas de las características de los signos catatónicos (por ejemplo, hipercinético, volitivo) y parkinsonianos (por ejemplo, rigidez) no eran debidas a similitudes fenomenológicas, ya que estas manifestaciones eran dispares entre sí.

Se analizaron correlaciones del síndrome deficitario con los índices dimensionales y categoriales de las AMP y de los SNM obteniéndose asociaciones más fuertes en los índices dimensionales. Esto fue lo esperado debido al bajo poder estadístico de la aproximación categorial. Los índices categoriales de la puntuación total de los signos parkinsonianos, la secuenciación motora y los signos de liberación estaban independientemente relacionados con el síndrome deficitario, observándose entre 5 y 7 veces más probabilidades de estar presentes en el subgrupo deficitario que en el no deficitario.

Teniendo en cuenta la estructura factorial de los síntomas deficitarios, se analizó su asociación con las manifestaciones motoras. Se encontró que los SNM mostraban más y más fuertes correlaciones con el factor de expresión emocional que con el factor abulia. Además, el índice de integración sensorial y el de coordinación motora se correlacionaban de distinta forma con el factor de expresión emocional, lo cual apoyaba la hipótesis de un perfil neurocognitivo diferente para este factor (Kirkpatrick y Fisher, 2006^{a6}). La falta de asociación entre el factor abulia y el factor volitivo catatónico sugería que eran fenómenos cualitativamente distintos.

Curiosamente, los SNM (Obiols et al, 1999^{a6}; Prasad et al, 2009^{a6}) y las AMP (Walker et al, 1994^{a6}; Mittal et al, 2008^{a6}) han sido observadas en niños y adolescentes con riesgo elevado para esquizofrenia. Estos hallazgos han demostrado que había una progresión longitudinal premórbida de las AMP que era paralela a los síntomas negativos en este tipo de pacientes (Mittal et al, 2008^{a6}). Por lo tanto, era bastante probable que las anomalías motoras observadas en los pacientes de nuestra muestra de PEPNTs ya existiesen durante el periodo premórbido. El patrón de asociaciones de los síntomas deficitarios con los síntomas negativos premórbidos, el pobre funcionamiento premórbido, el empeoramiento en el ajuste premórbido y el deterioro neurológico, sugiere que los síntomas deficitarios junto con otros marcadores de sutiles pero persistentes alteraciones del neurodesarrollo podían compartir un fundamento neurobiológico común.

En los últimos años, se había hipotetizado que el circuito prefrontal dorsolateral-ganglio basal-tálamo-cortical estaba implicado en el síndrome deficitario (Fischer et al, 2012). Esta idea se basaba en que un paciente con síndrome deficitario o

síntomas negativos persistentes se caracterizaba por alteraciones neurológicas más severas, incluidas las funciones sensorimotoras (Galderisi y Maj, 2009^{a6}). Además, conexiones disfuncionales de las estructuras del córtex prefrontal-dorsolateral con las áreas motoras corticales y con los ganglios basales estaban asociadas con una reducida actividad volitiva en los pacientes esquizofrénicos (Bracht et al, 2013). Todo ello sugería que estos individuos podían activar circuitos corticales implicando las áreas motoras suplementarias para compensar las alteraciones de los ganglios de la base.

6.3 Efecto del tratamiento

Las manifestaciones motoras, catatónicas y extrapiramidales, de los pacientes con PEPNT tuvieron una respuesta diferente al tratamiento ATP, tras mantenerse 4 semanas. Por un lado, algunas manifestaciones mejoraban, otras empeoraban y otras no se modificaban.

Además, ésta era la primera vez que se publicaba un estudio sobre las diferencias fenomenológicas de las manifestaciones extrapiramidales primarias vs. las secundarias en una muestra con las anteriores características. En concreto, el síndrome extrapiramidal primario presentaba una mayor severidad en la rigidez, una menor salivación, una mayor severidad en los movimientos discinéticos del tronco, una mayor severidad global en la discinesia y una menor sensación subjetiva de acatisia.

Asimismo, tras un año de tratamiento, en los pacientes diagnosticados de esquizofrenia, se sugirió que el síndrome deficitario podía expresar un mayor riesgo de alteraciones motoras secundarias ya que se detectó una asociación entre las alteraciones motoras primarias (signos catatónicos y parkinsonianos, excepto la acatisia) y las distintas características que configuran el síndrome deficitario (síntomas, factores e índices de severidad global).

6.3.1 Signos catatónicos y signos extrapiramidales

Los factores hallados tras agrupar los signos catatónicos y extrapiramidales mostraron un diferente patrón de respuesta a la medicación ATP. Se obtuvo que en

el factor catalepsia no se objetivaron cambios significativos y en el factor parkinsonismo se vio un empeoramiento. En los otros cinco factores (movimientos anormales, hipocinesia, catatonía excitada, ecofenómenos y catatonía retardada) se observó que tras introducir el tratamiento ATP mejoraban sustancialmente.

El hecho de que el factor denominado catalepsia no cambiara de forma significativa con la medicación ATP era congruente con que los signos que componían este factor (persistencia de posturas impuestas, oposicionismo, obediencia automática, excesiva colaboración) habitualmente responden satisfactoriamente a la terapia electroconvulsiva y / o benzodiazepinas como el loracepam (Pommepeuy y Januel, 2002; Raveendranathan et al, 2012).

El empeoramiento del factor parkinsonismo con la medicación fue diferente entre los distintos grupos de tratamiento. El grupo de pacientes que recibió tratamiento con risperidona tuvo un empeoramiento mayor que el grupo de pacientes tratado con olanzapina. El incremento del factor parkinsonismo después del tratamiento con risperidona, se podía justificar por el hecho de que los efectos secundarios extrapiramidales suelen ser dosis dependiente, siendo frecuente que aparezcan signos parkinsonianos en dosis mayores de 6 mg al día (Chouinard et al, 1993^{a1}; Marder y Meibach, 1994^{a1}).

Las diferencias halladas de la respuesta al tratamiento en los factores motores de nuestra muestra de PEPNTs podrían ser debidas a la existencia de una disfunción dopaminérgica desigual en el circuito nigroestriatal. Por un lado, la existencia de algún tipo de hiperdopaminergia que ocasionaba una alteración que se compensaba con la medicación. Por otro lado, el factor parkinsonismo podría ser la expresión de un estado hipodopaminérgico que empeoraba con los fármacos que inducían un bloqueo en los receptores dopaminérgicos D₂. La falta de asociación entre el factor parkinsonismo y otras manifestaciones motoras apoyaba la idea de que las alteraciones motoras surgían desde diferentes mecanismos. Sin embargo, la coexistencia de varios tipos de trastornos motores sugería que los mecanismos implicados eran más complejos que una simple hipo o hiperdopaminergia (Obeso et al, 2002^{a1, a4, a6}; Utter y Basso, 2008^{a1}; Graybel, 1997^{a1}; Villar-Menéndez et al, 2014). A este respecto, la disfunción neuromotora en la esquizofrenia podía implicar

a múltiples circuitos fronto-subcorticales (Andreasen et al, 1998 ^{a1}) y sistemas de neurotransmisores (Mehler-Wex et al, 2006 ^{a1}), los cuales también podrían estar potencialmente implicados en las manifestaciones no motoras de este trastorno.

6.3.2. Signos catatónicos

Los signos catatónicos presentes en los pacientes de nuestra muestra de PEPNTs respondían bien a los ATP, independientemente del tipo de fármaco que se usase. Se observó que la respuesta al tratamiento era dependiente de la remisión de los síntomas psicóticos positivos.

Este hallazgo podía parecer controvertido ya que tradicionalmente la eficacia de los ATP para la catatonía ha sido puesta en duda. Algunos autores han argumentado que el uso de los ATP en los signos catatónicos los empeoraba (Taylor y Fink, 2003 ^{a2}). Sin embargo, la evidencia científica que apoyaba esta argumentación era escasa (van den Eede y Sabbe, 2003 ^{a2}).

De hecho, y aunque este tema ha sido poco analizado, unos pocos estudios sugerían que tanto los ATP típicos (Peralta y Cuesta, 1999 ^{a1, a2, a4}; Peralta y Cuesta, 2011 ^{a4, a6}) como los atípicos tales como risperidona (Valevski et al, 2001 ^{a2}) y olanzapina (Martényi et al, 2001 ^{a2}) podían mejorar los signos catatónicos. Nuestros resultados sugerían que, en PEPNTs, el uso de ATP como tratamiento de los signos catatónicos reducía la intensidad clínica aunque sin diferencias entre los fármacos típicos y atípicos. Además, la mejoría de los signos catatónicos fue paralela a la desaparición de los síntomas psicóticos.

Estos hallazgos planteaban la existencia de un mecanismo común entre los signos catatónicos y los síntomas positivos de la enfermedad. Por consiguiente, se sugería un estado pre-existente hiperdopaminérgico en el sistema nigroestriatal (Kapur et al, 2005 ^{a1, a2}) que podría ser equilibrado por los ATP mediante el bloqueo de los receptores D₂. Dado que este tipo de fármacos también se usan en los trastornos bipolares y la depresión psicótica, es posible especular que los ATP podrían ser eficaces en el tratamiento del síndrome catatónico en las psicosis afectivas. Sin embargo, se ha sugerido que los signos catatónicos en los trastornos afectivos responden mejor a los tratamientos ATP que al síndrome catatónico de la

esquizofrenia, lo cual sugería mecanismos subyacentes diferentes para los signos catatónicos en estos trastornos (Ungvari et al, 2010^{a1, a2}).

6.3.3 Síndrome extrapiramidal

6.3.3.1. Espontáneos vs. secundarios

En nuestro conocimiento, este fue el primer estudio en el que se analizaron las diferencias fenomenológicas en una muestra de PEPNTs. Se observó una diferencia en la expresión de los SEP espontáneos vs. secundarios a las cuatro semanas de la introducción de los tratamientos ATP.

Los pacientes con síndromes extrapiramidales espontáneos presentaban más severidad en rigidez y en movimientos discinéticos de tronco y extremidades, y menos salivación. Por otro lado, los sujetos con síndromes extrapiramidales inducidos por fármacos describieron una sensación de inquietud interna más intensa que aquellos que presentaban alteraciones espontáneas. Esta diferente fenomenología no se veía influida por la medicación concomitante como ya habían referido otros autores (Holloman y Marder, 1997^{a5}).

La relación entre los síndromes extrapiramidales y los ATP en los pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos relacionados se considera mucho más compleja de lo previamente admitido (Friedman, 2004). De hecho, la existencia de manifestaciones motoras primarias en los pacientes tratados con ATP era altamente conocida (Rogers, 1985^{a1, a2, a4, a5}), así como el hecho de que las medicaciones ATP podían enmascarar o mejorar las alteraciones motoras primarias (Peralta y Cuesta, 2010^{a4-a6}). Por lo tanto, un punto de vista más lógico respecto a la relación entre los ATP y los síndromes extrapiramidales podría ser que estos fármacos interactuasen con o modificasen el trastorno motor de base en la enfermedad (Whitty et al, 2009^{a1, a3-a5}). En este contexto, estos hallazgos podrían aportar luz en la naturaleza primaria vs. la secundaria de los síndromes extrapiramidales observados en los pacientes con trastornos del especto de la esquizofrenia tratada con ATP. Como consecuencia de todo ello, creemos que conocer las diferencias en la expresión fenomenológica entre las manifestaciones motoras espontáneas y las secundarias es de relevancia clínica.

6.3.3.2. Signos parkinsonianos

Hasta lo que nosotros sabemos, este fue el primer estudio que se realizó de los signos parkinsonianos individuales espontáneos en una muestra de PEPNTs. En este análisis encontramos que una pobre respuesta global al tratamiento ATP estaba débilmente relacionada con los signos parkinsonianos individuales pero de manera significativa con la puntuación total de los signos parkinsonianos así como con los criterios diagnósticos SAS y NINDS para probable parkinsonismo espontáneo.

Los pocos estudios que habían examinado la relación entre la respuesta al tratamiento y los signos parkinsonianos espontáneos han revelado resultados dispares (Chatterjee et al, 1995 ^{a4}; McCreddie et al, 2002 ^{a4}; Peralta y Cuesta, 2011 ^{a4, a6}), probablemente a causa de las definiciones distintas de la respuesta al tratamiento y de los signos parkinsonianos.

Un hecho bien establecido es que los pacientes con altos índices de síntomas negativos responden mal a la medicación ATP y desarrollaban más efectos secundarios neurológicos (Strous et al, 2004 ^{a4}; Oyebode, 2008). En base a nuestros datos, y los previos de este grupo, se podría considerar que el vínculo entre los síntomas negativos y la respuesta al tratamiento, en parte, podría estar mediado por los signos parkinsonianos primarios (Peralta et al, 2000 ^{a4}). Teniendo en cuenta la existencia de signos parkinsonianos espontáneos en pacientes con esquizofrenia se podría explicar por qué en una proporción importante de los pacientes diagnosticados de signos parkinsonianos inducidos por fármacos, estos signos no remiten después de la discontinuación de la medicación ATP (Jiménez-Jiménez et al, 1996 ^{a4}). Habitualmente, estos casos solían ser interpretados como que tenían un parkinsonismo preclínico, pero una explicación alternativa podría ser que la medicación desenmascarase los signos parkinsonianos de base de la enfermedad (Peralta y Cuesta, 2011 ^{a4, a6}). Por tanto, si los signos parkinsonianos no son explorados antes de comenzar con el tratamiento ATP, estos signos espontáneos (a menudo subclínico) puede aparecer sin haber sido detectado, y sólo al ser exacerbados por la medicación ATP, el clínico será consciente de estas manifestaciones, los cuales serán normalmente diagnosticadas como inducidos por fármacos.

6.3.4. Síndrome deficitario

Tras mantener un año el tratamiento farmacológico, en nuestra muestra, los pacientes esquizofrénicos con síndrome deficitario tenían una falta de remisión de la sintomatología global así como un mal funcionamiento, en comparación con los pacientes que no tenían estas características.

Dado que los fármacos ATP podían mejorar o descubrir alteraciones neurológicas pre-existentes, así como causar de nuevo manifestaciones motoras (Peralta y Cuesta, 2010^{a4-a6}), las disfunciones motoras valoradas en el seguimiento podían ser debidas a una mezcla compleja de características primarias y secundarias. Esto plantea la interesante cuestión de si el síndrome deficitario conlleva un mayor riesgo de desarrollar alteraciones motoras secundarias a los fármacos. Nuestros datos estaban en la línea de los estudios realizados por otros autores (Telfer et al 2011^{a6}) y todos ellos apoyarían esta hipótesis.

7. LIMITACIONES

Los estudios contenidos en esta tesis tienen varias limitaciones que se exponen a continuación:

1. La muestra está formada por pacientes ingresados con un primer episodio psicótico agudo no tratado (PEPNT), por lo que se debe ser cauto a la hora de generalizar los resultados a pacientes con un primer episodio psicótico (PEP) que no precisen hospitalización.
2. Algunas variables del estudio, como las premórbidas o los factores de riesgo, se han valorado retrospectivamente, lo cual puede afectar a la fiabilidad. No obstante, para minimizar este sesgo se usaron instrumentos semiestructurados y estandarizados, y se recogió la información de la madre del paciente, de familiares cercanos y de la historia clínica.
3. La evaluación de las manifestaciones motoras se realizó de forma transversal, como es habitual en este tipo de valoraciones, pero se realizó un seguimiento de 6 meses con tres evaluaciones para determinar dichas alteraciones longitudinalmente. No obstante, hubiera sido deseable un periodo de seguimiento más prolongado dada la relevancia encontrada de las alteraciones motoras.

8. IMPLICACIONES

8.1. Implicaciones actuales

Explorar el síndrome catatónico, los SEP, los SNM y el síndrome deficitario desde el comienzo de la sintomatología psicótica es importante porque estas manifestaciones clínicas tenían una prevalencia alta y eran independientes de la medicación ATP y de la cronicidad, pudiendo estar presentes antes de la aparición de la verdadera psicosis.

Es fundamental saber si existen o no síntomas motores antes de iniciar un tratamiento ATP ya que los pacientes que desde el inicio mostraban manifestaciones neurológicas tenían una peor respuesta a los fármacos y una mayor predisposición a desarrollar efectos secundarios.

Se debe considerar la existencia de un síndrome deficitario y por ende una peor evolución ante la presencia de complicaciones obstétricas, un mal ajuste premórbido, un mal funcionamiento social y de alteraciones motoras, tales como manifestaciones parkinsonianas, discinéticas o presencia de SNM.

Se propusieron cambios en la evaluación de algunas de las manifestaciones motoras con el objetivo de mejorar su diagnóstico:

1. La presencia de 3 o más signos catatónicos de los 12 presentes en el DSM-IV fue suficiente para realizar el diagnóstico de síndrome catatónico. Este criterio recientemente ha sido incluido en el DSM-5.
2. La presencia de dos de los tres signos nucleares parkinsonianos caracterizaban mejor este tipo de manifestaciones espontáneas.
3. La subescala de signos de liberación fue una mejora diagnóstica en la evaluación de los SNM a través de la NES.

Las correlaciones obtenidas entre la mayoría de las AMP, los SNM y el síndrome deficitario sugerían la implicación de los ganglios de la base en la patofisiología de estas alteraciones.

8.2. Implicaciones futuras

Trabajos futuros relacionados con los hallazgos de esta tesis doctoral podrían ser los siguientes:

1. Realizar un seguimiento de los pacientes durante más tiempo para comprobar la estabilidad de los hallazgos, así como aumentar el tamaño de la muestra para obtener una potencia estadística mayor.
2. Evaluar el efecto específico de los tratamientos en las diferentes manifestaciones motoras. Esto nos permitiría estudiar el efecto de los distintos fármacos ATP en los neuroreceptores cerebrales ya que su perfil diferenciado puede influir en las manifestaciones motoras.
3. Examinar los SEP espontáneas con instrumentos de medida objetivos para confirmar los hallazgos relacionados con sus correlatos funcionales y de estructuras neuroanatómicas.
4. Incluir estudios de neuroimagen para clarificar los correlatos neuroanatómicos de las alteraciones motoras tanto espontáneas como secundarias en pacientes con un PEP no medicado con ATP.
5. Obtener un mayor número de pacientes con un PEPNT con características deficitarias y evaluarlos con instrumentos de medida más sensibles a las AMP con el objetivo de clarificar esta relación.
6. Intentar definir una nueva categorización dentro de los subtipos del espectro de la esquizofrenia basada en las alteraciones motoras primarias.

9. CONCLUSIONES

Tomando en consideración los objetivos, las hipótesis y los resultados hallados en una amplia muestra de pacientes con un primer episodio psicótico no tratado con antipsicóticos (PEPNT), podemos formular una serie de conclusiones que se resumen a continuación:

1. Las alteraciones motoras espontáneas son síntomas nucleares en los pacientes con un PEPNT, ya que dos de cada tres pacientes tienen como mínimo un signo motor.
2. Los signos catatónicos, los signos parkinsonianos y la acatisia se agrupan en siete factores que responden de diferente manera al tratamiento ATP, tras mantenerlo cuatro semanas, ya que mejoran la catatonía retardada, los movimientos involuntarios, la catatonía excitada, la hipocinesia y los ecofenómenos, no cambia la catalepsia y empeora el parkinsonismo, sobre todo si se es tratado con risperidona.
3. En el síndrome catatónico, la presencia de tres o más signos catatónicos de los doce que constan en el DSM-IV tiene valor diagnóstico. Además, estos doce signos catatónicos se agrupan en tres factores llamados hipercinesia, volitivo e hipocinesia que se relacionan con los síntomas desorganizados y la discinesia pero no con el diagnóstico de esquizofrenia.
4. La gravedad de los signos, síntomas y factores catatónicos mejora tras el uso de los tratamientos ATP y dicha mejoría es paralela a la desaparición de los síntomas positivos de la psicosis.
5. Los signos parkinsonianos se relacionan con mal ajuste premórbido, más sintomatología negativa, más manifestaciones discinéticas, más alteraciones de signos neurológicos menores (SNM) y una mala respuesta global al tratamiento ATP.
6. En el síndrome extrapiramidal primario, los signos parkinsonianos muestran una rigidez más severa y una menor salivación, la discinesia presenta una mayor severidad en el índice global y en los movimientos de tronco y extremidades, y la acatisia tiene una menor sensación subjetiva de inquietud interna.

7. La nueva estructura de cinco factores de la escala de evaluación de los SNM llamada NES tiene una mejor validación empírica que la original de cuatro, por lo cual a partir de este hallazgo se incluye la subescala de signos de liberación en el análisis de los SNM a través de la NES.

8. Los pacientes con un PEPNT que son diagnosticados de esquizofrenia con subtipo deficitario tienen una peor evolución ya que presentan un mal ajuste premórbido y manifestaciones motoras, tales como signos parkinsonianos, signos de liberación y alteraciones en la secuenciación motora.

BIBLIOGRAFÍA

Altman DG. *Practical statistics for medical research*. New York: Chapman and Hall; 1991.

American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition DSM-5. Arlington, VA, American Psychiatric Association; 2013.

Andreasen NC. Negative symptoms of schizophrenia: definition and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1982;43:136-144.

Ayehu M, Shibre T, Milkias B, Fekadu A. Movement disorders in neuroleptic-naïve patients with schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14:280.

Beer MD. Psychosis: from mental disorder to disease concept. *History Psychiatry* 1995;6(22):177-200.

Beer MD. Psychosis: A history of the concept. *Compr Psychiatry* 1996;37(4):27-291.

Berrios GE. *Historia de los síntomas de los trastornos mentales. La psicopatología descriptiva desde el siglo XIX*. Fondo de Cultura Económica. Primera edición electrónica; 2013.

Bocti Ch, Black DN, Waddington JL. Dyskinesia in patients with schizophrenia never treated with antipsychotics. Conceptual and pathophysiological implications. En *Mental and Behavioral dysfunction in movement disorders*. Bédard MA, Agid Y, Chouninard S, Fahn S, Korczyn AD, Lespérance P. Humana Press; 2003;489-498.

Bracht T, Schnell S, Federspiel A, Razavi N, Horn H, Strik W, Wiest R, Dierks T, Müller TJ, Walther S. Altered cortico-basal ganglia motor pathways reflect reduced volitional motor activity in schizophrenia. *Schizophr Res* 2013;143:269-276.

Buchanan RW. Persistent Negative Symptoms in Schizophrenia: An Overview. *Schizophr Bull* 2007;33(4):1013-1022.

Bürgy M. The concept of psychosis: Historical and phenomenological aspects. *Schizophr Bull* 2008;34(6):1200-1210.

Carpenter WT Jr. Clinical constructs and therapeutic discovery. *Schizophr Res* 2004;72:69-73.

Conrad K. *La esquizofrenia incipiente*. 1ª Edición en Fundación Archivos de Neurobiología; 1997.

Crow TJ. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *Br Med J* 1980;280:66-68.

Cuesta MJ, Campos MS, García-Jalón E, Sánchez-Torres AM, Peralta V. Treatment response of neurological soft signs in drug-naïve patients with a first psychotic episode. *Schizophr Res* 2012;139(1-3):144-50.

Cuesta MJ, Sánchez-Torres AM, García de Jalón E, Campos MS, Ibáñez B, Moreno-Izco L, Peralta V. Spontaneous parkinsonism is associated with cognitive impairment in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis: a 6-month follow-up study. *Schizophr Bull* 2014;40(5):1164-1173.

D'Agati E, Casarelli L, Pitzianti M, Pasini A. Neuroleptic treatments and overflow movements in schizophrenia: are they independent? *Psychiatry Res* 2012;200(2-3):970-976.

Dealberto MJ. Clinical symptoms of psychotic episodes and 25-hydroxy vitamina D serum levels in black first-generation immigrants. *Acta Psychiatr Scand* 2013;128:475-487.

Fink M, Taylor MA. The catatonia syndrome: forgotten but not gone. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:1173-1177.

Fink M, Shorter E, Taylor MA. Catatonia is not schizophrenia: Kraepelin's error and the need to recognize catatonia as an independent syndrome in medical nomenclature. *Schizophr Bull* 2010;36(2): 314-320.

Fink M. Clinical practice to change with divorce of catatonia and schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33(3):287-288.

Fischer BA, Keller WR, Arango C, Pearlson G, McMahon RP, Meyer WA, Francis A, Phil M, Kirkpatrick B, Carpenter WT, Buchanan RW. Cortical structural abnormalities in deficit versus nondeficit schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;136(1-3):51-54.

Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*. New York: Wiley; 1986.

Friedman JH. Historical perspective on movement disorders. *J Clin Psychiatry* 2004;65(suppl 9):3-8.

Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160(4):636-645.

Hirjak D, Wolf RC, Wilder-Smith EP. Motor abnormalities and basal ganglia in schizophrenia: Evidence from structural magnetic resonance imaging. *Brain Topogr* 2015;28(1):135-152.

Hovington CL, Bodnar M, Joober R. Identifying persistent negative symptoms in first episode psychosis. *BMC Psychiatry* 2012;12:224.

Janno S, Holi M, Tuisku K, Wahlbeck K. Prevalence of neuroleptic-induced movement disorders in chronic schizophrenia inpatients. *Am J Psychiatry* 2004;161(1):160-163.

Kaplan HI, Sadock BJ. Clasificación en psiquiatría y escalas de evaluación psiquiátrica. En: *Sinopsis de psiquiatría. Ciencias de la conducta. Psiquiatría clásica*. Panamericana; 2000;329-361.

King DJ, Wilson A, Cooper SJ, Waddington JL. The clinical correlates of neurological soft signs in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1991;158:770-775.

Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, Carpenter Jr, WT. Una enfermedad aparte dentro del síndrome de la esquizofrenia. En *Esquizofrenia negativa*. Coordinado por Parellada E. Psiquiatría Global, Bibliotecas Aula Médica; 2002;13-31.

Kopala LC. Spontaneous and drug-induced movement disorders in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:12-17.

Krüger S, Bagby M, Höffler J, Bräunig P. Factor analysis of the catatonia rating scale and catatonic symptom distribution across four diagnostic groups. *Compr psychiatry* 2003;44:472-482.

Larsen TK, McGlashan TH, Johannessen JO, Vibe-Hansen L. First-episode schizophrenia: II. Premorbid patterns by gender. *Schizophr Bull* 1996;22(2):257-269.

Larsen TK, Friis S, Haahr U, Johannessen JO, Melle I, Opjordsmoen S, Simonsen E, Vaglum PV, McglashanTH. Premorbid adjustment in first-episode non-affective psychosis: distinct patterns of pre-onset course. *Br J Psychiatry* 2004;185:108-115.

Mayoral M, Bombín I, Castro-Fornieles J, Longitudinal study of neurological soft signs in first-episode early-onset psychosis. *J Child Psychol Psychiatry* 2012;53(3):323-331.

McGlashan TH, Miller TJ, Woods SW. Pre-onset detection and intervention research in schizophrenia psychoses: current estimates of benefit and risk. *Schizohr Res* 2001;27:563-570

McKenna PJ, Lund CE, Mortimer AM, Biggins CA. Motor, volitional and behavioural disorders in schizophrenia 2: The “conflict of paradigms” hypothesis. *Br J Psychiatry* 1991;158:328-336.

Mhalla A, Boussaïd N, Gassab L, Gaha L, Mechri A. Minor neurological and physical anomalies in patients with first-episode psychosis. *Encephale* 2013;39(3):149-154.

Mittal VA, Dhruv S, Tessner KD, Walder DJ, Walker EF. The relations among putative biorisk markers in schizotypal adolescents: minor physical anomalies, movement abnormalities, and salivary cortisol. *Biol Psychiatry* 2007;61(10):1179-1186.

Monchablon A. Actualización en esquizofrenias. *Revista Argentina de clínica neuropsiquiátrica* 2000;8(4). ISSN 1514-9862.

Monchablon Espinoza A. Movimientos anormales en psiquiatría del adulto. *Revista Argentina de clínica neuropsiquiátrica* 2001;10(2). ISSN 1514-9862.

Northoff G, Wenke J, Krill W, Pflug B. Ball experiments in 32 acute akinetic catatonic patients: deficits of internal initiation and generation of movements. *Mov Disord* 1995;10:589-595.

Oyebode F. The neurology of psychosis. *Med Princ Pract* 2008;17:263-269.

Peralta V, Cuesta MJ, Farre C. Factor structure of symptoms in functional psychoses. *Biol Psychiatry* 1997;42(9):806-815.

Peralta V, Cuesta MJ. Manifestaciones motoras de la esquizofrenia. *Aula Médica Psiquiatría* 1999;1:92-97.

Peralta V, Cuesta MJ. Síntomas prodrómicos en la Esquizofrenia. En: *UPDATE Psiquiatría*. Vallejo Ruiloba, J. Masson 2000:67-77.

Pichot P. *Un siglo de psiquiatría*. Triacastela; 2010.

Pompey N, Januel D. Catatonia: resurgence of a concept. A review of the international literature. *Encephale* 2002;28(6):481-492.

Puri BK, Barnes TR, Chapman MJ, Hutton SB, Joyce EM. Spontaneous dyskinesia in first episode schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:76-78.

Raveendranathan D, Narayanaswamy JC, Reddi SV. Response rate of catatonia to electroconvulsive therapy and its clinical correlates. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2012;262(5):425-430.

Rogers D. Neuropsychiatry. *Br J Psychiatry* 1987;150:425-427.

Rosebush PI, Mazurek MF. Neurologic side effects in neuroleptic-naïve patients treated with haloperidol and risperidone. *Neurology* 1999;52:782-785.

Rybakowski J, Vansteelandt K, Remlinger-Molenda A, Wolfgang W, Kahn RS, Peuskens J, for the EUFEST Study Group. Extrapyramidal symptoms during treatment of first schizophrenia episode: Results from EUFEST. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014;24(9):1500-1505.

Schroder J, Niethammer R, Geider FJ, Reitz C, Binkert M, Jauss M, Sauer H. Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res* 1991;6: 25-30.

Srinivasen TN, Thara R, Padmavathi R, McCreadie RG. Relationship of extrapyramidal symptoms to age at onset and drug treatment in middle-aged and elderly schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2001;15;47(1):69-75.

Swinscow TDV. *Statistical at square one*. BMJ Publishing group. 9^a Edition; 1997

Tenback DE, van Harten PN, Slooff CJ, van Os J. Evidence that early extrapyramidal symptoms predict later tardive dyskinesia: A prospective analysis of 10.000 patients in the European Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (SOHO) study. *Am J Psychiatry* 2006;163(8):1438-1440.

Villar-Menéndez I, Díaz-Sánchez S, Blanch M, Albasanz JL, Pereira-Veiga T, Monje A, Planchat LM, Ferrer I, Martín M, Barrachina M. Reduced striatal adenosine A2A receptor levels define a molecular subgroup in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2014;51:49-59.

Waddington JL. Psychopathological and cognitive correlates of tardive dyskinesia in schizophrenia and other disorders treated with neuroleptic drugs. *Adv Neurol* 1995a;65:211-29.

Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Sequential cross-sectional and 10-year prospective study of severe negative symptoms in relation to duration of initially untreated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychol Med* 1995b;25(4):849-857.

Walther S, Koschorke P, Horn H, Strik W. Objectively measured motor activity in schizophrenia challenges the validity of expert ratings. *Psychiatry Res* 2009;169:187-190.

Walther S, Strik W. Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2012;66:77-92.

Whitehorn D, Kopala LC. Neuromotor Dysfunction in Early Psychosis. *Ann Clin Psychiatry* 2002;14(2):113-121.

RESUMEN TESIS DOCTORAL

TRASTORNOS MOTORES Y SÍNTOMAS DEFICITARIOS EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS NO TRATADOS CON ANTIPSICÓTICOS

María Soledad Campos Burgui

Directores: Dr. Víctor Peralta Martín, Dr. Manuel J. Cuesta Zorita, Dr. Juan Manuel Casas Fernández de Tejerina

Fundamentos: En la era preneuroléptica, las alteraciones motoras se consideraban un signo nuclear en los trastornos psicóticos. Sin embargo, tras la introducción de los antipsicóticos (ATP) este tipo de alteraciones generalmente se valoraron como secundarias a la medicación. En los últimos años hay una nueva corriente de estudio en la que se ha sugerido que las alteraciones motoras primarias (AMP) pueden diferenciarse de las secundarias a la medicación. Estas alteraciones están presentes incluso antes del inicio de la enfermedad psicótica pudiendo ocasionar un peor pronóstico funcional y de respuesta al tratamiento o la presencia de mayor sintomatología negativa persistente o deficitaria.

Metodología: Se reclutaron 200 pacientes con un primer episodio psicótico no tratado con ATP (PEPNT) entre los años 1998 y 2006. Se examinaron los signos catatónicos, el síndrome extrapiramidal (parkinsonianos, discinesia y acatisia), los signos neurológicos menores (SNM) y el síndrome deficitario. A las cuatro semanas de iniciar tratamiento con ATP se reevaluaron estas alteraciones motoras y al año se evaluó las características del síndrome deficitario. Además, se realizó una entrevista semiestructurada tanto a los pacientes como a los familiares de primer grado. Se examinaron factores de riesgo (complicaciones obstétricas, antecedentes psiquiátricos familiares), variables clínicas (hitos del neurodesarrollo, síntomas de hiperactividad y déficit de atención, ajuste premórbido, edad de inicio de la enfermedad y duración de la enfermedad no tratada, diagnóstico, funcionamiento y respuesta al tratamiento) y psicopatológicas (síntomas nucleares psicóticos y síndrome deficitario). Entre otros análisis estadísticos, se realizaron estudios de sensibilidad y validez diagnóstica, análisis factorial, estudio de correlaciones y regresiones controlando los posibles factores de confusión. **Resultados:** Al inicio la prevalencia para al menos un signo y un síndrome motor fue 66% y 40%, respectivamente. El 31% de los pacientes presentaron al menos un signo catatónico y el 12% cumplían criterios DSM-IV de síndrome catatónico, determinándose que la presencia de tres o más signos catatónicos tenían el mejor rendimiento diagnóstico. Al inicio y tras 4 semanas de tratamiento ATP se

detectó la presencia de un SEP en un 30.2 % y un 34.4 %, respectivamente. Inicialmente, el signo parkinsoniano más frecuente fue la rigidez (33.5%) seguido de la bradicinesia (16%) y el temblor (12%). Casi el 80 % de los pacientes con un PEPNT tenían al menos un SNM. La prevalencia al año de síndrome deficitario en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia fue del 19.6%. Los signos motores al inicio se agruparon en 7 factores clínicamente interpretables: movimientos anormales involuntarios, hipocinesia, catatonía retardada, ecofenómenos, catatonía excitada, catalepsia y parkinsonismo. Además, se determinaron 3 agrupaciones de los signos catatónicos denominadas hipercinesia, volitivo e hipocinesia, y se identificaron 5 factores en los SNM llamados secuenciación, signos de liberación, integración sensorial, movimientos anormales y coordinación. Asimismo, se describieron 2 factores en el síndrome deficitario llamado abulia y expresión emocional. Los 7 factores motores tenían un perfil de asociaciones diferenciado. Los movimientos anormales involuntarios estaban asociados con los factores de riesgo, la mayoría de las variables clínicas, los síntomas negativos y los desorganizados. Este patrón de asociación representaba un marcador de severidad y disfunción del neurodesarrollo. Los signos catatónicos fueron relacionados con la discinesia y con los síntomas de desorganización, y carecían de especificidad para el diagnóstico de esquizofrenia. Los signos parkinsonianos espontáneos tenían una rigidez más severa y una salivación menos grave en comparación con este tipo de signos secundarios a los ATP. La discinesia espontánea fue más severa globalmente, y también en los movimientos del tronco, que la debida a los ATP. Los pacientes con acatisia espontánea presentaron un malestar subjetivo menos grave que aquellos que tenían acatisia secundaria a fármacos. Al año, los grupos de déficit vs. no déficit mostraron similitudes en las características demográficas y psicopatológicas, y se relacionaban de forma independiente con los signos parkinsonianos, la secuenciación motora y los signos de liberación. **Conclusiones:** La disfunción motora primaria es una condición prevalente y heterogénea en los PEPNT. La presencia de al menos tres signos catatónicos del DSM-IV identificaba a los pacientes con síndrome catatónico lo cual se ha visto avalado en el DSM-5. La diferencia en la expresividad fenomenológica entre el síndrome extrapiramidal espontáneo y el relacionado con fármacos puede tener relevancia clínica. La carga familiar para la esquizofrenia, las complicaciones obstétricas, el retraso del neurodesarrollo, el deterioro en el funcionamiento premórbido y las manifestaciones motoras observadas (signos catatónicos y extrapiramidales) parecen contribuir de forma independiente en la disfunción neurológica. El deterioro premórbido, los síntomas deficitarios y las alteraciones neurológicas representan una tríada de manifestaciones que sugieren mayor severidad clínica y una base neurobiológica común.

