



# ¿Son los signos neurológicos blandos relevantes en la esquizofrenia? Una revisión de la evidencia actual.

Are soft neurological signs relevant in schizophrenia? A review of current evidence.

Jeff Huarcaya-Victoria<sup>1, 2, a</sup>

## RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno que incluye múltiples signos y síntomas en diferentes áreas (positiva, negativa, afectiva, motora, cognitiva, entre otras). De ellas, la dimensión motora ha adquirido notable importancia durante las últimas décadas. En tal contexto, los llamados signos neurológicos blandos (NSS) son de especial interés como posible expresión endofenotípica de la esquizofrenia, debido a su alta prevalencia en pacientes con este trastorno, y en sus familiares de primer grado. Estas alteraciones neurológicas están asociadas con síntomas negativos y de desorganización conductual, así como con deterioro neurocognitivo y pobre rendimiento funcional. Además, los NSS permitirían diferenciar distintos subgrupos de pacientes esquizofrénicos, con requerimientos específicos en cuanto a tratamiento, seguimiento, rehabilitación social y neurocognitiva. Asimismo, en estudios de neuroimágenes se han puesto en evidencia una gran variedad de alteraciones estructurales y funcionales, relacionadas con la heterogeneidad de los NSS. El presente artículo es una revisión actualizada de la literatura respecto al tema, intentando presentar una visión general de los estudios más representativos.

**PALABRAS CLAVE:** Signos neurológicos blandos, psicosis, esquizofrenia.

## SUMMARY

Schizophrenia is a disorder that includes multiple signs and symptoms in different areas or domains (positive, negative, affective, motor, cognitive, among others). From them, the motor dimension has acquired remarkable importance during the last decades. Among these motor disorders, the so-called neurological soft signs (NSS) are of particular interest, as they have been identified as possible endophenotypic expressions of schizophrenia, due to their high prevalence in patients with this disorder, and in their closest relatives. These neurological abnormalities are associated with negative symptoms and behavioral disorganization, besides neurocognitive impairment and poor functional performance. In addition, NSS would allow a differentiation between several subgroups of schizophrenic patients, with specific features regarding treatment, follow-up, social and neurocognitive rehabilitation. Likewise, neuroimaging studies have revealed a great variety of structural and functional alterations linked to the heterogeneity of NSS. This article is an updated review of the literature on the topic in an attempt to provide a general perspective of the most representative studies.

**KEYWORDS:** Soft neurological signs, psychosis, schizophrenia.

<sup>1</sup> Facultad de Medicina de San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Departamento de Psiquiatría, Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Lima, Perú.

<sup>a</sup> Médico residente de Psiquiatría.

## INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia presenta múltiples signos y síntomas psicopatológicos, mostrando una extraordinaria variabilidad interindividual y temporal (1). Durante las últimas décadas, se ha producido un incremento de los estudios neuroanatómicos, neuroimagenológicos, neurofisiológicos y neuropsicológicos que buscan los correlatos estructurales, funcionales, cognitivos y clínicos de un daño cerebral con el fin de hallar la etiopatofisiología de la esquizofrenia, asumiendo que es una sola (2). Sin embargo, existen limitaciones importantes, ya que algunos de los signos y síntomas reportados por autores clásicos (p. ej. Kraepelin, Bleuler o Leonhard) no se registran en los criterios modernos para el diagnóstico de la esquizofrenia (DSM-5, CIE-10), lo que limita tanto las evaluaciones clínicas como los estudios de investigación, que inciden más sobre los síntomas que sobre los signos, en perjuicio del estudio de las manifestaciones motoras (3). El escaso interés por estas manifestaciones en la esquizofrenia y en otros trastornos psiquiátricos se mantuvo hasta casi finales del siglo XX, en parte debido a la percepción de que eran causadas mayoritariamente por los fármacos antipsicóticos (4).

En cuanto se comenzó a estudiarla fisiopatología de estos trastornos motores, las alteraciones neurológicas comenzaron a ser entendidas como una expresión de la neurobiología de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos relacionados con ella, produciéndose un incremento de la investigación (4). Actualmente, existe una creciente literatura clínica y neurocientífica que sugiere que los signos motores están intrínsecamente ligados a los trastornos del espectro esquizofrénico, yendo más allá de los efectos perjudiciales del tratamiento antipsicótico (5); por tanto, es necesario investigar estos signos motores por los motivos siguientes: 1) comprobar directamente la asociación entre el comportamiento y la función cerebral en los trastornos esquizofrénicos (6); 2) comprender el neurodesarrollo en la esquizofrenia, y 3) lograr nuevos objetivos terapéuticos o tratamientos farmacológicos con menos efectos secundarios motores (7).

Desde una perspectiva clínica, las alteraciones motoras primarias en la esquizofrenia se pueden dividir en dos grandes grupos: 1) cuantitativas: enlentecimiento psicomotor, bradicinesia, acinesia y reducción de la actividad física, y 2) cualitativas: signos neurológicos blandos (*neurological soft signs*, NSS), movimientos anormales involuntarios (*abnormal involuntary*

*movements*, AIMS), y fenómenos catatónicos (5), que pueden comprenderse como un continuo. Los NSS son anomalías neurológicas menores, objetivas y sutiles que han sido provisionalmente clasificadas en las siguientes dimensiones: 1) coordinación motora, 2) secuenciación de actos motores complejos, 3) función integrativa sensorial, y 4) reflejos primitivos (8). Cada dimensión cuenta con una localización cerebral putativa y signos neurológicos individuales (Tabla 1). Desde el punto de vista neurológico, el término NSS parece ser engañoso, ya que los déficits neurológicos son sutiles, aunque no insignificantes ni indicativos de una enfermedad inofensiva (9). Se ha documentado una alta prevalencia de NSS entre diversos grupos de pacientes con esquizofrenia: 1) 78-97% en pacientes con primer episodio nunca antes medicados, 2) 48-100% en pacientes con primer episodio medicados, 3) 23% en pacientes crónicos nunca antes medicados, y 4) 39-98% en pacientes crónicamente medicados (10, 11). Existen otros estudios donde se demuestra una mayor prevalencia de los NSS en los familiares directos de los pacientes con esquizofrenia u otras psicosis relacionadas con respecto a la población general (12-14).

¿Son los signos neurológicos blandos relevantes en la esquizofrenia? Para responder esta pregunta se realizó una revisión selectiva actualizada de la literatura respecto a los NSS, la cual proporcionará una visión general de los estudios más representativos. La búsqueda bibliográfica se realizó en el motor de búsqueda PubMed, introduciendo los términos: (*neurological soft signs*) AND (*schizophrenia* OR *psychosis*). Se revisaron artículos escritos en inglés y publicados en revistas con revisión por pares. La búsqueda bibliográfica se limitó a los artículos publicados de enero de 2010 a febrero de 2017. Los artículos de años anteriores han sido ocasionalmente citados, cuando fueron relevantes para la discusión.

### Medición

Entre las diversas escalas y medidas disponibles de valoración de los NSS, la más descrita y ampliamente empleada es la *Neurological Evaluation Scale* (NES), siendo sus propiedades psicométricas óptimas (15,16). La NES incluye 26 ítems discretos, de los cuales 14 se evalúan por separado en el hemisferio derecho e izquierdo. Estos ítems se agrupan en tres subescalas establecidas *a priori*, basadas en diversas consideraciones conceptuales y neuroanatómicas (16): 1) coordinación motora, 2) secuenciación de actos motores complejos, y 3) funciones de

integración sensorial. La presencia de tres o más signos neurológicos en la NES, o en menor medida, una puntuación total de 3 o más parecerían ser valores adecuados para establecer el umbral de “normalidad” para los pacientes que sufren de psicosis (17). Para una revisión más detallada del análisis factorial de la NES, se sugiere revisar el trabajo de Sewell et al. (18). Debe considerarse que la NES fue diseñada para evaluar a adultos diagnosticados con esquizofrenia y, por lo tanto, puede carecer de sensibilidad para la evaluación de poblaciones más jóvenes, en quienes el desarrollo motor neurológico está aún en curso (19). Se requieren estudios longitudinales o amplios en rango de edad que permitan evaluar los efectos de la edad y el desarrollo neurológico sobre la expresión de los NSS.

Recientemente, Ojagbemi et al. han propuesto la versión abreviada de la NES. Esto es especialmente útil para el examen rápido de los NSS en entornos clínicos saturados como en el ámbito peruano, mejorando la utilidad clínica de la NES. Además, han demostrado una adecuada confiabilidad interevaluador (20,21). Otros instrumentos utilizados son: *Condensed Neurological Examination* (CNE), *Modified Quantified Neurological Scale*, *Woods Scale*, *Rossi Scale*, *Heidelberg Scale*, *Cambridge Neurological Inventory* (CNI). Para una revisión más detallada de estas escalas y sus propiedades psicométricas, se sugiere revisar el trabajo de Bombin et al. (16).

### **Factores asociados a los NSS**

Existe evidencia teórica fiable respecto a la relación entre los NSS y las variables de enfermedad en la esquizofrenia. Ciertos estudios examinaron la asociación entre los NSS y factores de riesgo; sin embargo, éstos se realizaron en pacientes crónicos medicados, lo cual podría constituir un gran factor de confusión (8). Frente a esta limitación metodológica, Peralta et al. llevaron a cabo un estudio en 177 pacientes con primer episodio de esquizofrenia y sin tratamiento, del cual se evidenció que la carga familiar para la esquizofrenia, el retraso del neurodesarrollo, el funcionamiento premórbido deteriorado y las complicaciones obstétricas parecen contribuir de forma independiente a los factores de disfunción neurológica; además, cada dimensión de los NSS se correlaciona con diferentes predictores (tabla 1) (8). En otro estudio, con una muestra menor (n=63) solo de pacientes varones crónicos medicados, se encontró que los NSS y las complicaciones obstétricas muestran una alta incidencia en los pacientes esquizofrénicos

varones, y que el grupo de pacientes con historia de complicación obstétrica exhibe mayores NSS, específicamente en la NES total y la dimensión de secuenciación de actos motores complejos (22). Solo un estudio no halló diferencias significativas en los valores de NSS entre pacientes esquizofrénicos con complicaciones obstétricas o sin ellas (23). Se destaca que en este último estudio la muestra fue incluso menor (n=46); además, no se controlaron variables sujetas a confusión, como el tratamiento antipsicótico (23). Asimismo, se ha postulado que el estrés oxidativo juega un papel importante en la determinación de los NSS en esquizofrenia. La asociación entre una baja actividad de la superóxido dismutasa, como marcador de estrés oxidativo, y niveles elevados de NSS, especialmente de signos motores en pacientes con esquizofrenia, sugiere un proceso patológico común de estas anomalías (24).

### **NSS, psicopatología y personalidad**

Al asumir que algún tipo de daño cerebral es responsable de las manifestaciones clínicas y funcionales de la esquizofrenia, así como de los NSS, se asume también una asociación entre la psicopatología y el funcionamiento neurológico (2).

### **Síntomas negativos**

Los síntomas negativos constituyen una dimensión de la esquizofrenia. Consisten en la pérdida de experiencia afectiva y expresión, así como síntomas asociados con alteración de la volición, como apatía, abulia y anhedonia (11). Estos síntomas parecen conservar importante información genético-familiar, al margen de las categorías diagnósticas, y muestran una apariencia más “orgánica” (2,25). Muchos estudios reportan una asociación entre la presencia de síntomas negativos y NSS (2, 26-35). Al respecto, Chan et al., señalaron que los pacientes con síntomas negativos prominentes mostraron peor coordinación motora y una puntuación total de NSS elevada en comparación con pacientes sin síntomas negativos prominentes (35). Además, a pesar de la mejoría general en los NSS, los pacientes con síntomas negativos aún mostraban una coordinación motora más pobre y niveles más altos de NSS frente a los pacientes sin síntomas negativos prominentes (35). Existe un estudio en el cual no se halló correlación entre los síntomas negativos y los NSS; sin embargo, es importante mencionar que la muestra en este estudio fue poco significativa (n=30) (36).

### ***Síntomas positivos***

La evidencia actual muestra que existe una pobre asociación entre los NSS y los síntomas positivos (27,29,30). En un estudio se encontró que los síntomas positivos tienden a disminuir durante la evolución de la esquizofrenia, situación que no ocurre con los síntomas negativos y los NSS, por lo que los síntomas positivos representarían marcadores de estado, mientras que los síntomas negativos y los NSS serían marcadores de rasgo (37).

### ***Desorganización conductual***

La desorganización conductual, entendida como una conducta rara, excéntrica o fantástica, al igual que los síntomas negativos, parecen conservar importante información genético-familiar (25). En diversos estudios, se evidenció que los síntomas de desorganización conductual se han asociado al valor total de la NES y a todas sus dimensiones, mientras que en otros, solo a la secuenciación de actos motores complejos e integración sensorial (2,26,28,33).

### ***Insight***

De acuerdo con la evidencia científica, solo existe un estudio sobre la posible correlación entre los NSS y el *insight* en una muestra de 241 pacientes con primer episodio psicótico (38). La asociación entre los NSS y el *insight* fue débil y, después de controlar las variables de los síntomas, la mayoría de las asociaciones se perdieron, por lo tanto, este estudio no proporciona evidencias de un vínculo directo entre la disfunción neurológica y el *insight* (38).

### ***NSS y personalidad***

Los pacientes con esquizofrenia y sus familiares no psicóticos muestran un perfil único de temperamento y carácter, que se correlaciona con los niveles de los NSS: 1) Temperamento: los puntajes totales de los NSS se correlacionan positivamente con la evitación de daño, mientras que una correlación negativa se da entre los NSS totales y la búsqueda de novedades y persistencia, 2) Carácter: los puntajes totales de los NSS se correlacionan negativamente con la autodirección y cooperación (12).

Los últimos estudios continúan reportando una asociación entre los NSS y el trastorno esquizotípico de la personalidad (39-42). Recientemente, Wang et al., hallaron que los pacientes con trastorno esquizotípico

de la personalidad tienen mayores niveles de NSS ( $1,65 \pm 2,38$ ) que los controles sanos ( $0,77 \pm 0,99$ ), pero menos que los pacientes con esquizofrenia ( $4,43 \pm 5,25$ ) (42). Además, en los hermanos sanos de pacientes con esquizofrenia se presentaron anomalías de la coordinación motora e integración sensorial, que se correlacionan positivamente con el *Schizotypal Personality Questionnaire* (SPQ) (40). Estos resultados muestran que los NSS están asociados con algunas dimensiones esquizotípicas en los hermanos de pacientes con esquizofrenia, lo que sugiere un probable valor en el estudio de población en alto riesgo de desarrollar psicosis (40, 41).

### ***Estabilidad a través del curso de la enfermedad***

Los niveles de los NSS disminuyen a lo largo del curso clínico de la esquizofrenia, siendo este efecto más pronunciado en pacientes con un curso de remisión frente a aquellos que no remiten (31,43). La mayor reducción de los NSS ocurre dentro de los primeros 6 meses, sin encontrarse mejorías significativas después (44). Mayoral et al., llevaron a cabo un estudio en niños y adolescentes con primer episodio psicótico, determinando que la gravedad de los NSS es mayor respecto a los controles sanos durante el primer episodio psicótico y luego de dos años (45). Con respecto a la progresión de los NSS en el seguimiento a los dos años, el grupo de control sano mostró una disminución en el dominio de integración sensorial y el valor total de la NES. Dentro del grupo de pacientes, hubo una disminución inesperada en todos los dominios, excepto en la secuenciación de actos motores complejos. Sin embargo, a pesar de esta reducción y dos años después de la evaluación inicial, los pacientes todavía presentaban una tasa más alta de NSS (45). Desde una perspectiva clínica, la disminución de los NSS, junto con la estabilización clínica, podría ser utilizada para monitorizar la progresión del trastorno o identificar a sujetos con un riesgo incrementado para desarrollar esquizofrenia, en general, y una evolución más crónica con un curso poco favorable, en particular (43).

### ***NSS como predictores de resultado clínico***

La alta prevalencia de NSS en pacientes con primer episodio psicótico comparado con sujetos normales (35,45,46), además del hecho de que a pesar de la disminución de los NSS en la evolución de los pacientes con esquizofrenia, estos todavía presentan una tasa más alta de NSS, evidencian que estas psicosis funcionales están asociadas a una alteración

**Tabla 1.** NSS agrupados en dimensiones, localización cerebral putativa, signos neurológicos individuales y factores de riesgo. Elaborado a partir de Bombin et al. (2). Para una revisión completa de las formas de evaluación de los NSS, se sugiere revisar la referencia (15).

Dimensión de NSS	Localización cerebral putativa	Signos neurológicos individuales	Factor de riesgo	Algunas formas de evaluación de signos neurológicos individuales
Coordinación motora	Lóbulo frontal Cerebelo	- Tremor de intención - Equilibrio - Marcha - Salto - Oposición dedo-pulgar - Disdiadococinecia - Prueba dedo a nariz	- Índice del retraso del neurodesarrollo	Marcha en Tándem: Se le pide al paciente que camine en línea recta 3,65 m, y con cada paso haga contacto el pie con el talón.  Oposición dedo-pulgar: Se colocan ambas manos con las palmas hacia arriba y los dedos totalmente extendidos en los muslos, y toque con la punta de su dedo pulgar el resto de dedos empezando y terminando en el dedo índice, por un total de 10 repeticiones.
Secuenciación de actos motores complejos	Lóbulo prefrontal	- Prueba puño-canto-palma - Prueba puño-aro - Prueba de Ozeretski - Prueba Go/no-go - Golpeteo rítmico (pie o mano)	- Complicaciones obstétricas - Índice del retraso del neurodesarrollo - Cambio en el ajuste premórbido - Signos parkinsonianos	Prueba puño-canto-palma: Se le pide al paciente que use un patrón rítmico firme para tocar la mesa con un lado del puño, un lado de la mano, y la palma. Se debe repetir cada secuencia de cambio de posición 15 veces por cada mano.  Prueba de Ozeretski: Se le pide al paciente que coloque ambas manos en la mesa con una palma hacia abajo y la otra mano en forma de puño y que alterne simultáneamente, y lo repita 15 veces.
Función integrativa sensorial	Lóbulo parietal	- Extinción bilateral - Integración audiovisual - Grafestesia - Estereoagnosia - Confusión derecha-izquierda	- Carga familiar para esquizofrenia	Extinción: Se le pide al paciente que se siente con los ojos cerrados colocando la palma de sus manos sobre sus rodillas. Se le dice que se le tocará en la mejilla, en la mano, o en ambas y que deberá decir donde ha sido tocado. Si el paciente solo detecta un contacto, se le dice solo la primera vez si sintió donde fue.
Reflejos primitivos	Lóbulo frontal	- Glabellar - Maseterino - Palmomentoniano - Corneomandibular - Hociqueo - Succión - Prensión	- Complicaciones obstétricas - Índice del retraso del neurodesarrollo - Cambio en el ajuste premórbido - Síndrome catatónico - Signos extrapiramidales - Síndrome de desorganización conductual	Glabellar: Se le pide al paciente que fije su mirada en un punto a lo largo de la habitación. Se le aproxima al paciente por arriba de la frente, fuera de su campo visual, y el examinador golpetea la región glabellar 10 veces con el dedo índice y se cuentan los parpadeos completos.  Hociqueo: Se presiona el surco nasolabial con un dedo y se observa si hay contracción del musculo orbicular de la boca o si frunce los labios.

del neurodesarrollo (36). Por lo tanto, los trastornos del espectro esquizofrénico se caracterizarían por anomalías del desarrollo en el sistema nervioso central, pudiendo ser los NSS factores no específicos de vulnerabilidad y predictores del resultado clínico en muchos síndromes psiquiátricos, en general, y en individuos con alto riesgo de desarrollar psicosis, en particular, posteriormente influenciados por una gran variedad de componentes genéticos y ambientales (42,47).

En ciertos estudios se observó que los individuos con alto riesgo de desarrollar psicosis y sus familiares de primer grado mostraron más signos de deterioro neurológico en contraste con jóvenes sanos, lo que

sugiere que los NSS preceden al inicio de la psicosis y pudieran servir como marcadores de vulnerabilidad al desarrollo de psicosis (13,29,48). Asimismo, otra investigación señaló que la puntuación de la función de integración sensorial de la NES es un factor predictor clave para el desarrollo de psicosis en el seguimiento de población prodrómica (49). Petruzzelli et al., en una muestra conformada por pacientes con psicosis de inicio temprano (n=36) y controles sanos (n=36), encontraron que los NSS estaban presentes en un 46% de la muestra de pacientes, siendo significativamente mayor respecto del grupo control. Sugieren que las anomalías motrices sutiles se asocian más significativamente con la trayectoria hacia una psicosis de inicio temprano (50).

### ***NSS, rendimiento cognitivo y predicción de resultado funcional***

En diferentes estudios se encontró que altos niveles de NSS se correlacionan con un deterioro de la función cognitiva (32,34,51-53); es más, los NSS predecirían un daño en las conexiones de la red cerebral frontal-subcortical, la cual se postula que sería el substrato fisiopatológico fundamental de la disfunción cognitiva en diversos síndromes psiquiátricos (54). En un estudio reciente se encontró mayor asociación entre los NSS y el desempeño cognitivo en términos de puntuaciones finales, lo que sugiere una asociación cercana entre los componentes de rasgo de los NSS y la función cognitiva (44). El déficit de la función ejecutiva en los pacientes con esquizofrenia no está asociado con un único proceso de daño neurológico durante la vida fetal, sino que correspondería a la vía final común de varios procesos (55). Otras deficiencias han sido reportadas en diferentes funciones neurocognitivas y relacionadas con las dimensiones de los NSS: 1) coordinación motora con habilidad verbal, 2) secuenciación de actos motores complejos con el lenguaje, función ejecutiva y atención, y 3) función de integración sensorial con memoria, habilidad verbal, lenguaje y función ejecutiva (52). En los pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico, la neurocognición se encuentra parcialmente correlacionada con aquellas funciones neuropsicológicas agrupadas bajo el término de cognición social, específicamente la teoría de la mente (56). En un estudio se encontró que una deficiencia en los actos motores complejos fue la única anomalía neurológica asociada con una teoría de la mente deficitaria (56).

Cabe destacar que el rendimiento cognitivo no es el mismo en todos los pacientes con psicosis. Ochoa et al. encontraron que, de un grupo de 62 pacientes con primer episodio psicótico, mediante un análisis de conglomerados se pueden obtener tres subgrupos, cada uno de los cuales muestra un rendimiento cognitivo diferente: 1) alta contribución del neurodesarrollo, siendo este subgrupo muy asociado con un peor ajuste premórbido, más complicaciones obstétricas, más NSS y peor rendimiento cognitivo, 2) alta contribución genética, con un mejor rendimiento cognitivo que el subgrupo anterior, y 3) baja contribución del neurodesarrollo, quienes tienen el mejor rendimiento cognitivo de estos tres subgrupos (57).

La trayectoria del resultado funcional puede ser explicada por un modelo de cascada: a mayores niveles de NSS se encontraría mayor daño

neurocognitivo; las habilidades neurocognitivas están significativamente relacionadas con los síntomas negativos, lo que contribuiría en última instancia al pobre resultado funcional (35,54). A su vez, mayores déficits neurológicos en la coordinación motora están asociados con síntomas psiquiátricos más severos, lo que predeciría un pobre resultado funcional (58). En esta parte, destaca el concepto de esquizofrenia deficitaria, pues los pacientes con este tipo de esquizofrenia muestran niveles elevados de NSS y un resultado funcional final peor que los pacientes con esquizofrenia no deficitaria (59). Ciertos autores postulan que los NSS tendrían un rol como marcadores tempranos de vulnerabilidad de pobre resultado funcional en diversos trastornos psiquiátricos (37,54,60), por lo que la integración de la evaluación de los NSS en los programas de tamizaje y rehabilitación puede ser beneficiosa para los pacientes con esos trastornos.

### ***NSS y neuroimagen***

La mayoría de los estudios de los NSS se han centrado en la valoración clínica; sin embargo, los hallazgos recientes de los estudios de neuroimagen estructural y funcional han mostrado que los NSS pueden estar asociados con alteraciones cerebrales específicas (61-65). Gay et al., realizaron el primer estudio de morfología cortical y NSS, mostrando que los pacientes con esquizofrenia y NSS (n=19) presentan una disminución de la sulcación cortical en comparación con pacientes con esquizofrenia y NSS no significativos (n=25)(66). Además, al realizar el análisis exploratorio regional, se reveló una correlación entre las dimensiones de los NSS y distintos surcos corticales regionales. La participación de estas regiones integradoras del cerebro es coherente con la contribución de procesos neurocognitivos complejos en los NSS, que requiere la integración de diversas áreas y sistemas cerebrales (66).

En un reciente metaanálisis, en el cual se incluyeron 6 estudios de resonancia magnética nuclear cerebral (RMNc) estructural y 15 estudios de RMNc funcional, se encontró que los NSS están asociados: 1) estructuralmente, con atrofia en el giro precentral, el cerebelo, el giro frontal inferior y el tálamo, y 2) funcionalmente, con una activación alterada en el giro frontal inferior, putamen bilateral, el cerebelo y el giro temporal superior (62). Estos hallazgos corroboran que los NSS son una manifestación de la alteración del circuito cerebelo-tálamo-prefrontal en esquizofrenia y otros trastornos psicóticos relacionados (62,67).

Otro circuito comprometido es el fronto-parietal bilateral, compuesto por las cortezas premotora y parietal superior, específicamente involucrado con la secuenciación de actos motores complejos (68,69).

Durante la evolución del trastorno, estos cambios estructurales cerebrales guardarían relación con los NSS: en los pacientes en los cuales los NSS disminuyen, solo se revelan cambios localizados en el lóbulo frontal izquierdo, el cerebelo y el giro cingulado; en cambio, los pacientes que mantienen persistentemente niveles elevados de NSS muestran una reducción pronunciada de la sustancia gris del clastro sublobar, cerebelo, lóbulo frontal y el giro frontal medial (63).

### *NSS y tratamiento antipsicótico*

Existen estudios en los cuales se determinó que la medicación antipsicótica no es un factor significativo en los puntajes de los NSS, por lo que los efectos adversos de la medicación no explicarían la presencia de NSS (70,71). Respecto a la posible influencia del tratamiento antipsicótico y la mejoría de los NSS, en una investigación se encontró que la secuenciación de actos motores muestra una estabilidad significativa, independiente del grado de respuesta al tratamiento antipsicótico (70). Cuesta et al., realizaron un estudio longitudinal con el fin de señalar el efecto de los antipsicóticos en los NSS en un grupo de pacientes con primer episodio psicótico nunca tratados previamente; los NSS mejoraron significativamente en un seguimiento de 6 meses, independientemente del tratamiento asignado; sin embargo, solo el 7,8% logró una mejoría fiable y clínicamente significativa (72). Así, aunque diversos estudios señalan la independencia de los NSS con respecto al tratamiento antipsicótico en pacientes con esquizofrenia, cabe destacar que los resultados son difíciles de interpretar y que no está claro aún el efecto que ejercen los antipsicóticos en los NSS, dados los problemas metodológicos (p. ej. pacientes con características clínicas diferentes) (71). Por otro lado, existen estudios, como el de Emsley et al., en donde se confirmó, parcialmente, que los NSS mejoran con los antipsicóticos (44).

En lo concerniente a la respuesta del tratamiento antipsicótico, un estudio mostró que los pacientes con esquizofrenia que no respondieron al tratamiento antipsicótico tenían niveles más altos de NSS (73), lo cual podría explicarse por el polimorfismo del gen que expresa el receptor de dopamina D1 (DRD1) (60). Asimismo, una capacidad de unión reducida del DRD1 en la corteza prefrontal puede disparar una

cascada de eventos: NSS, daños neurocognitivos y mayores niveles de síntomas negativos, para concluir en una resistencia antipsicótica, lo que empeoraría el resultado funcional final de estos pacientes (60).

### *NSS como endofenotipo*

Un endofenotipo puede definirse como una construcción interna no observable a simple vista, que podría explicar la relación entre los síntomas clínicos y síndromes, por un lado, y los genes putativos, por el otro, a través de una cadena causal (74). Los potenciales endofenotipos deben cumplir una serie de criterios: 1) Asociarse con la enfermedad en la población, 2) Ser hereditarios, 3) Ser independientes del estado (manifestarse en un individuo estando la enfermedad activa o no), 4) Co-segregarse de la enfermedad dentro de las familias, y 5) Encontrarse en los miembros no afectados de la familia en una tasa mayor que en la población general (75).

Respecto al criterio de asociación con la enfermedad en la población, se ha identificado la alta prevalencia de los NSS en pacientes con esquizofrenia, en contraste con la población general (10,11). Además, la distribución de los NSS en los familiares de primer grado sanos de los pacientes también es elevada cuando la comparamos con personas control sanas (12-14,44,76). Un metaanálisis reciente demostró que los parientes de primer grado sanos menores de 21 años de pacientes con esquizofrenia tienen habilidades motoras más pobres que otros jóvenes de familias no afectadas, lo que sugiere que los déficits motores durante el desarrollo pueden representar un potencial endofenotipo para la esquizofrenia (19).

Respecto al criterio de heredabilidad de los NSS, un estudio actual muestra una heredabilidad moderada pero significativa según la versión abreviada de la CNI, especialmente en la dimensión de coordinación motora, por lo que se sugiere que los NSS podrían ser heredables y, por lo tanto, un endofenotipo potencialmente informativo (77). Estudios anteriores corroboran la heredabilidad de los NSS (76).

Respecto al criterio de independencia del estado, existía la interrogante de si los NSS estaban más relacionados con marcadores de estado o de rasgo a lo largo del trastorno esquizofrénico (76). Sin embargo, un estudio último permitiría resolver esta duda. Emsley et al., llevaron a cabo un estudio longitudinal en pacientes con un primer episodio de trastorno del espectro esquizofrénico nunca antes tratados

(n=126), encontrando que las asociaciones entre NSS, psicopatología y funcionamiento fueron mayores en las puntuaciones finales de la NES (marcador de rasgo) que las puntuaciones de cambio (marcador de estado) a lo largo del curso evolutivo del trastorno (44).

Otro hallazgo que apoya la teoría de los NSS como endofenotipo para la esquizofrenia es que estas anomalías neurológicas podrían no solo ser sensibles, sino también específicas para la distinción de individuos a lo largo del continuo de psicosis en general respecto a los individuos sanos (45,46). Se requieren más estudios en los que se compare con otros trastornos mentales para poder confirmar esta probable especificidad en la esquizofrenia. Los NSS podrían ser, además, un buen candidato de endofenotipo en pacientes con esquizofrenia deficitaria; sin embargo, se requieren estudios multicéntricos con grandes muestras para aclarar esta hipótesis (59,78). Finalmente, se ha señalado que existen aún criterios que no se cumplen para considerar a los NSS como endofenotipos útiles en esquizofrenia, por lo que algunos autores han propuesto el concepto de “endofenotipo compuesto” como una forma de combinar los NSS con otros marcadores de neurodesarrollo alterado (p. ej. deficiencias neuropsicológicas, anomalías físicas menores y deficiencia en el reconocimiento emocional) (33,79).

### ***NSS en otros trastornos psiquiátricos y su relación con la esquizofrenia***

#### ***Síndrome de Asperger***

Mayoral et al., realizaron el primer estudio que comparaba la severidad de los NSS entre pacientes con síndrome de Asperger (n=29), pacientes con primer episodio psicótico (n=30) y controles sanos (n=30), encontrando que los NSS eran más prevalentes en el síndrome de Asperger que en los controles sanos; además, no se encontraron diferencias significativas en el puntaje total del NES en los pacientes con síndrome de Asperger y los pacientes con primer episodio psicótico (80). Recientemente, Hirjak et al., realizaron un estudio con el propósito de evaluar y comparar los niveles de NSS en pacientes con esquizofrenia y síndrome de Asperger, de donde se desprenden dos hallazgos principales: 1) Los pacientes con esquizofrenia mostraron puntajes de NSS significativamente más elevados en la subescala de coordinación motora cuando se compararon con pacientes con síndrome de Asperger, y 2) Los pacientes con esquizofrenia podrían distinguirse de

aquellos con síndrome de Asperger solo en la subescala de coordinación motora (81). Estos resultados discordantes respecto a la posible especificidad de los NSS pudieran deberse a diferencias en variables demográficas en los participantes de ambos estudios, por lo que se necesitan estudios longitudinales con muestras más amplias. En los estudios de neuroimagen se observó que, aunque los pacientes con síndrome de Asperger muestran un LGI reducido en las áreas fronto-temporales, estos patrones atróficos no se asocian con los NSS (71). Niveles altos de NSS en estos pacientes se asocian con un mayor grosor cortical en las regiones fronto-temporales, lo cual posiblemente refleje un mecanismo compensatorio con el fin de mantener una adecuada función sensoriomotora y del lenguaje, quizá debido al patrón atrófico mencionado (71).

#### ***Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)***

Los NSS ayudarían a diferenciar entre los pacientes con esquizofrenia en los que se asocia un TOC y aquellos con esquizofrenia pura, en términos de localización y gravedad, especialmente en la dimensión de secuenciación de actos motores complejos, coordinación motora e integración sensorial (grafestesia), ya que los pacientes con un patrón “esquizo-obsesivo” muestran mayores niveles de estas dimensiones de los NSS (82-85). Asimismo, los NSS podrían tener un valor de endofenotipo en la investigación de mecanismos etiológicos específicos subyacentes al grupo “esquizo-obsesivo” de las esquizofrenias (82, 83). Al comparar los NSS en pacientes con TOC y población sana, se hallan resultados discordantes. Tripathi et al., llevaron a cabo un estudio en la India con una muestra de 135 personas (45 pacientes con esquizofrenia, 45 pacientes con TOC y 45 controles sanos), en el cual se encontró que los NSS fueron más severos en los pacientes con esquizofrenia que en aquellos con TOC; además, no se observaron diferencias en los NSS cuando se compararon pacientes con TOC frente a controles sanos (86). Estos resultados, junto con los de otros estudios, no apoyan la hipótesis de que los NSS indiquen anomalías del neurodesarrollo cerebral asociadas al TOC, pudiendo ser específico para la esquizofrenia (86, 87). Sin embargo, en un estudio con una muestra más grande de población china (100 pacientes con TOC y 101 controles sanos) y mejor control de variables de confusión, se encontró que los pacientes con TOC mostraron puntuaciones significativamente más altas en la coordinación motora y el total de NSS que los controles sanos (88). Por lo tanto, se requieren estudios con muestras mayores de

población y mejor control de variables de confusión (p. ej. muestra de pacientes nunca antes medicados) para validar cualquiera de los resultados citados.

### **Trastorno afectivo bipolar**

Ciertos estudios reportan una mayor prevalencia y puntuaciones de los NSS en pacientes bipolares que en grupos de control. De igual manera, los NSS fueron más frecuentes en hermanos sanos de dichos pacientes en comparación con los controles. Estos resultados sugieren que estas anomalías neurológicas son marcadores de vulnerabilidad del trastorno afectivo bipolar (89). En cuanto a la utilidad de los NSS para diferenciar a los pacientes con trastorno afectivo bipolar de los que padecen esquizofrenia, existe información contradictoria. Según un estudio, existe un mayor deterioro neurológico en pacientes esquizofrénicos en comparación con pacientes bipolares y controles sanos; por tanto, la NES permitiría diferenciar a dichos grupos de pacientes (28). Sin embargo, otro estudio indicó que los NSS no pueden diferenciar la esquizofrenia del trastorno afectivo bipolar (90).

### **CONCLUSIONES**

Los NSS son un hallazgo frecuente en los trastornos psicóticos, en general, y en el espectro esquizofrénico, en particular. Actualmente reciben notable interés de la comunidad científica, puesto que se les ha postulado como un posible endofenotipo para la esquizofrenia. Existe relevante evidencia sobre la correlación entre los NSS y los síntomas negativos, desorganización conductual, deterioro neurocognitivo y pobre resultado funcional en los pacientes con esquizofrenia. Los estudios de neuroimagen muestran una gran variedad de alteraciones estructurales y funcionales, lo cual podría corroborar la hipótesis de que los NSS reflejan tanto una disfunción cerebral generalizada como disfunciones localizadas específicas para algunos signos neurológicos particulares. La evaluación de los NSS puede ser obtenida de forma rápida, confiable y económica, aspectos importantes especialmente en el contexto peruano, donde los recursos para pruebas más elaboradas de estudios bioquímicos o de neuroimagen son limitados. La investigación clínica de los NSS en los trastornos del espectro esquizofrénico puede contribuir en la definición de un subconjunto específico de pacientes (p. ej. esquizofrenia refractaria al tratamiento) con un curso distinto de enfermedad y requisitos específicos en cuanto al tratamiento, seguimiento, rehabilitación social y neurocognitiva. Sin embargo, debemos tener presente que los estudios

hechos en otros trastornos mentales muestran resultados bastante contradictorios, por lo que de momento no podemos hablar de especificidad de los NSS para las psicosis, en general, y la esquizofrenia, en particular.

### **Correspondencia:**

Jeff David Huarcaya Victoria  
Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen -  
Departamento de Psiquiatría  
Av. Grau 800. Cercado de Lima, Perú.  
Teléfono: 511324-2983 / 511324-2980  
Correo electrónico: jeff.huarcaya@unmsm.edu.pe

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Cuesta MJ, Peralta V. Going beyond classic descriptions to future phenomenology of schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(10): 1010-1012. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.2126
2. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: Two decades later. *Schizophr Bull*. 2005; 31(4): 962-977. doi: 10.1093/schbul/sbi028
3. Kendler K. Phenomenology of schizophrenia and representativeness of modern diagnostic criteria. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(10): 1082-1092. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.1976
4. Campos M. Trastornos motores y síntomas deficitarios en primeros episodios psicóticos no tratados con antipsicóticos. Tesis doctoral. Pamplona: Departamento Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra; 2015.
5. Hirjak D, Thomann PA, Kubera KM, Wolf ND, Sambataro F, Wolf RC. Motor dysfunction within the schizophrenia-spectrum: A dimensional step towards an underappreciated domain. *Schizophr Res*. 2015; 169(1-3): 217-233. doi: 10.1016/j.schres.2015.10.022
6. Walther S. Psychomotor symptoms of schizophrenia map on the cerebral motor circuit. *Psychiatry Res*. 2015; 233(3): 293-298. doi: 10.1016/j.psychres.2015.06.010
7. Compton MT, Fantes F, Wan CR, Johnson S, Walker EF. Abnormal movements in first-episode, nonaffective psychosis: dyskinesias, stereotypies, and catatonic-like signs. *Psychiatry Res*. 2015; 226(1): 192-197. doi: 10.1016/j.psychres.2014.12.048
8. Peralta V, de Jalón EG, Campos MS, Basterra V, Sanchez-Torres A, Cuesta MJ. Risk factors, pre-morbid functioning and episode correlates of

- neurological soft signs in drug-naive patients with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychol Med.* 2011; 41(6): 1279-1289. doi: 10.1017/S0033291710001856
9. Hüfner K, Frajo-Apor B, Hofer A. Neurology issues in schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep.* 2015; 17(5): 32. doi: 10.1007/s11920-015-0570-4
  10. Dutta M, Nath K, Baruah A, Naskar S. A clinical study of neurological soft signs in patients with schizophrenia. *J Neurosci Rural Pract.* 2016; 7(3): 393-399. doi: 10.4103/0976-3147.181481
  11. Walther S, Strik W. Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2012; 66(2): 77-92. doi: 10.1159/000339456
  12. Galindo L, Pastoriza F, Bergé D, Mané A, Picado M, Bulbena A, et al. Association between neurological soft signs, temperament and character in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Peer J.* 2016; 4: e1651. doi: 10.7717/peerj.1651
  13. Solanki RK, Swami MK, Singh P, Gupta S. Identification of vulnerability among first-degree relatives of patients with schizophrenia. *East Asian Arch Psychiatry.* 2012; 22(3): 118-125.
  14. Neelam K, Garg D, Marshall M. A systematic review and meta-analysis of neurological soft signs in relatives of people with schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2011; 11: 139. doi: 10.1186/1471-244X-11-139
  15. Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale (NES): A structured instrument for the assessment of neurological signs in Schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1989; 27(3): 335-350. doi: 10.1016/0165-1781(89)90148-0
  16. Bombin I, Arango C, Buchanan R. Assessment tool for soft signs. *Psychiat Ann.* 2003; 33(3): 170-176. doi: 10.3928/0048-5713-20030301-06
  17. Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A, Calvo R, García M, Serrano F. Neurological soft-signs in psychosis: threshold criteria for discriminating normal controls and for predicting cognitive impairment. *Schizophr Res.* 2002; 58 (2-3): 263-271. doi: 10.1016/S0920-9964(01)00390-5
  18. Sewell RA, Perry EB Jr, Karper LP, Bell MD, Lysaker P, Goulet JL, et al. Clinical significance of neurological soft signs in schizophrenia: factor analysis of the Neurological Evaluation Scale. *Schizophr Res.* 2010; 124(1-3): 1-12. doi: 10.1016/j.schres.2010.08.036
  19. Burton BK, Hjorthoj C, Jepsen JR, Thorup A, Nordentoft M, Plessen KJ. Research Review: Do motor deficits during development represent an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016; 57(4): 446-456. doi: 10.1111/jcpp.12479
  20. Ojagbemi A, Emsley R, Gureje O. Proposing the short neurological evaluation scale. *Acta Neuropsychiatr.* 2016. doi: 10.1017/neu.2016.55
  21. Ojagbemi A, Emsley R, Gureje O. Exploratory factor structure of the neurological evaluation scale in black Africans with first episode schizophrenia. *Data Brief.* 2016; 6: 471-475. doi: 10.1016/j.dib.2015.12.039
  22. Bersani G, Clemente R, Gherardelli S, Bersani FS, Manali G. Obstetric complications and neurological soft signs in male patients with schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr.* 2012; 24(6): 344-348. doi: 10.1111/j.1601-5215.2011.00636.x
  23. Mrad A, Mechri A, Slama H, Mokni S, Letaief M, Gha L. Correlations between obstetric complications and neurological soft signs in Tunisian patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010; 64(6): 645-648.
  24. Raffa M, Fendri C, Ben Othmen L, Slama H, Amri M, Kerkeni A, et al. The reduction of superoxide dismutase activity is associated with the severity of neurological soft signs in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2012; 39(1): 52-56. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.005
  25. Peralta V, Goldberg X, Ribeiro M, Sanchez-Torres AM, Fañanás L, Cuesta MJ. Familiarity of psychotic disorders: A polysociologic study in multiplex families. *Schizophr Bull.* 2016; 42(4): 975-983. doi: 10.1093/schbul/sbv192
  26. Ojagbemi A, Akpa O, Esan O, Emsley R, Gureje O. The confirmatory factor structure of neurological soft signs in Nigerians with first episode schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2015; 589: 110-114. doi: 10.1016/j.neulet.2015.01.040
  27. Hembram M, Simlai J, Chaudhury S, Biswas P. First rank symptoms and neurological soft signs in schizophrenia. *Psychiatry J.* 2014; 2014: 931014. doi: 10.1155/2014/931014
  28. Rigucci S, Dimitri-Valente G, Mandarelli G, Manfredi G, Comparelli A, De Filippis S, et al. Neurological soft signs discriminate schizophrenia from bipolar disorder. *J Psychiatr Pract.* 2014; 20(2): 147-153. doi: 10.1097/01.pra.0000445250.20875.0e
  29. Mittal VA, Dean DJ, Bernard JA, Orr JM, Pelletier-Baldelli A, Carol EE, et al. Neurological soft signs predict abnormal cerebellar-thalamic tract development and negative symptoms in adolescents at high risk for psychosis: a longitudinal perspective. *Schizophr Bull.* 2014; 40(6): 1204-

1215. doi: 10.1093/schbul/sbt199
30. Smit I, Koen L, Niehaus DJ, Jordaan E, Botha UA. Neurological soft signs as an endophenotype in an African schizophrenia population - a pilot study. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*. 2012; 15(2): 124-127. doi: <http://dx.doi.org/10.4314/ajpsy.v15i2.17>
31. Prikryl R, Ceskova E, Tronerova S, Kasperek T, Kucerova HP, Ustohal L, et al. Dynamics of neurological soft signs and its relationship to clinical course in patients with first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2012; 200(2-3): 67-72. doi: 10.1016/j.psychres.2012.03.008
32. Docx L, Morrens M, Bervoets C, Hulstijn W, Franssen E, De Hert M, et al. Parsing the components of the psychomotor syndrome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2012; 126(4): 256-265. doi: 10.1111/j.1600-0447.2012.01846.x
33. Aksoy-Poyraz C, Poyraz BÇ, Turan Ş, Arıkan MK. Minor physical anomalies and neurological soft signs in patients with schizophrenia and their siblings. *Psychiatry Res*. 2011; 190(1): 85-90. doi: 10.1016/j.psychres.2011.04.023
34. Chan RC, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Wang Y. Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2010; 36(6): 1089-1104. doi: 10.1093/schbul/sbp011
35. Chan RC, Geng FL, Lui SS, Wang Y, Ho KK, Hung KS, et al. Course of neurological soft signs in first-episode schizophrenia: Relationship with negative symptoms and cognitive performances. *Sci Rep*. 2015; 5: 11053. doi: 10.1038/srep11053
36. Gunasekaran V, Venkatesh VM, Asokan TV. A study of soft neurological signs and its correlates in drug-naive patients with first episode psychosis. *Indian J Psychol Med*. 2016; 38(5): 408-413.
37. Behere RV. Dorsolateral prefrontal lobe volume and neurological soft signs as predictors of clinical social and functional outcome in schizophrenia: A longitudinal study. *Indian J Psychiatry*. 2013; 55(2): 111-116. doi: 10.4103/0019-5545.111445
38. Hill M, Crumlish N, Whitty P, Clarke M, Browne S, Gervin M, et al. The relationship between insight and neurological dysfunction in first-episode psychosis. *Eur Psychiatry*. 2012; 27(3): 200-205. doi: 10.1016/j.eurpsy.2011.01.002
39. Theleritis C, Vitoratou S, Smyrnis N, Evdokimidis I, Constantinidis T, Stefanis NC. Neurological soft signs and psychometrically identified schizotypy in a sample of young conscripts. *Psychiatry Res*. 2012; 198(2): 241-247. doi: 10.1016/j.psychres.2012.03.007
40. Chan RC, Wang Y, Zhao Q, Yan C, Xu T, Gong QY, et al. Neurological soft signs in individuals with schizotypal personality features. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010; 44(9): 800-804. doi: 10.3109/00048674.2010.482920
41. Mechri A, Gassab L, Slama H, Gaha L, Saoud M, Krebs MO. Neurological soft signs and schizotypal dimensions in unaffected siblings of patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010; 175(1-2): 22-26. doi: 10.1016/j.psychres.2008.10.013
42. Wang X, Cai L, Li L, Yang Y, Zhu X. Neurological soft signs in Chinese adolescents with schizophrenia and schizotypal personality traits. *Int J Devl Neuroscience*. 2016; 53: 53-57. doi: 10.1097/YPG.0000000000000144
43. Bachmann S, Degen C, Geider FJ, Schröder J. Neurological soft signs in the clinical course of schizophrenia: results of a meta-analysis. *Front Psychiatry*. 2014; 5: 185. doi: 10.3389/fpsy.2014.00185
44. Emsley R, Chiliza B, Asmal L, Kilian S, Olivier MR, Phahladira L, et al. Neurological soft signs in first-episode schizophrenia: State-and trait-related relationships to Psychopathology, cognition and antipsychotic medication effects. *Schizophr Res*. 2017; 9964(17): 30047-6. doi: 10.1016/j.schres.2017.01.034
45. Mayoral M, Bombín I, Castro-Fornieles J, González-Pinto A, Otero S, Parellada M, et al. Longitudinal study of neurological soft signs in first-episode early-onset psychosis. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012; 53(3): 323-331. doi: 10.1111/j.1469-7610.2011.02475.x
46. Chan RC, Xie W, Geng FL, Wang Y, Lui SS, Wang CY, et al. Clinical Utility and Lifespan Profiling of Neurological Soft Signs in Schizophrenia Spectrum Disorders. *Schizophr Bull*. 2016; 42(3): 560-570. doi: 10.1093/schbul/sbv196
47. Demirel OF, Demirel A, Kadak MT, Emül M, Duran A. Neurological soft signs in antisocial men and relation with Psychopathy. *Psychiatry Res*. 2016; 240: 248-252. doi: 10.1016/j.psychres.2016.04.094
48. Tamagni C, Studerus E, Gschwandtner U, Aston J, Borgwardt S, Riecher-Rössler A. Are neurological soft signs pre-existing markers in individuals with an at-risk mental state for psychosis? *Psychiatry Res*. 2013; 210(2): 427-431. doi: 10.1016/j.psychres.2013.06.016
49. Francesconi M, Minichino A, Carrión RE, Chiaie RD, Bevilacqua A, Parisi M, et al. Psychosis Prediction in secondary mental health services. A broad, comprehensive approach to the “at risk mental state” syndrome. *Eur Psychiatry*. 2016; 40: 96-104. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.09.002

50. Petruzzelli MG, Margari L, Craig F, Campa MG, Martinelli D, Pastore A, et al. Markers of neurodevelopmental impairments in early-onset psychosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11: 1793-1798. doi: 10.2147/NDT.S83904
51. Arabzadeh S, Amini H, Tehrani-Doost M, Sharifi V, Noroozian M, Rahiminejad F. Correlation of neurological soft signs and neurocognitive performance in first episode psychosis. *Psychiatry Res*. 2014; 220(1-2): 81-88. doi: 10.1016/j.psychres.2014.07.044
52. Mellacqua Z, Eyeson J, Orr KD, Morgan KD, Zanelli J, Lloyd T, et al. Differential relationship between neurological and cognitive dysfunction in first episode psychosis patients and in healthy individuals. *Schizophr Res*. 2012; 142(1-3): 159-164. doi: 10.1016/j.schres.2012.09.016
53. Solanki RK, Swami MK, Singh P. An examination of relationship between neurological soft signs and neurocognition. *Asian J Psychiatr*. 2012; 5(1): 43-47. doi: 10.1016/j.ajp.2011.12.006
54. Minichino A, Francesconi M, Carrión RE, Chiaie RD, Bevilacqua A, Parisi M, et al. From neurological soft signs to functional outcome in young individuals in treatment with secondary services for non-psychotic disorders: a path analysis. *Psychol Med*. 2017; 5: 1-12. doi: 10.1017/S0033291716003056
55. Gay O, Plaze M, Oppenheim C, Gaillard R, Olié JP, Krebs MO, et al. Cognitive control deficit in patients with first-episode schizophrenia is associated with complex deviations of early brain development. *J Psychiatry Neurosci*. 2016; 41(6). doi: 10.1503/jpn.150267
56. Romeo S, Chiandetti A, Siracusano A, Troisi A. An exploratory study of the relationship between neurological soft signs and theory of mind deficits in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2014; 218(1-2): 7-11. doi: 10.1016/j.psychres.2014.04.01
57. Ochoa S, Huerta-Ramos E, Barajas A, Iniesta R, Dolz M, Baños I, et al. Cognitive profiles of three clusters of patients with a first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2013; 150(1): 151-156. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.054
58. Fong TC, Ho RT, Wan HY, Au-Yeung FS. Psychiatric symptoms mediate the effects of neurological soft signs on functional outcomes in patients with chronic schizophrenia: A longitudinal path-analytic study. *Psychiatry Res*. 2017; 249: 152-158. doi: 10.1016/j.psychres.2017.01.023
59. Peralta V, Moreno-Izco L, Sanchez-Torres A, García de Jalón E, Campos MS, Cuesta MJ. Characterization of the deficit syndrome in drug-naive schizophrenia patients: the role of spontaneous movement disorders and neurological soft signs. *Schizophr Bull*. 2014; 40(1): 214-224. doi: 10.1093/schbul/sbs152
60. Minichio A, Francesconi M, Carrión RE, Bevilacqua A, Parisi M, Rullo S, et al. Prediction of functional outcome in young patients with a recent-onset psychiatric disorder: Beyond the traditional diagnostic classification system. *Schizophr Res*. 2016; 9964(16)30595-3. doi: 10.1016/j.schres.2016.12.019
61. Chan RC, Huang J, Zhao Q, Wang Y, Lai YY, Hong N, et al. Prefrontal cortex connectivity dysfunction in performing the Fist-Edge-Palm task in patients with first-episode schizophrenia and non-psychotic first-degree relatives. *Neuroimage Clin*. 2015; 9: 411-417. doi: 10.1016/j.nicl.2015.09.008
62. Zhao Q, Li Z, Huang J, Yan C, Dazzan P, Pantelis C, et al. Neurological soft signs are not "soft" in brain structure and functional networks: Evidence from ALE meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2014; 40(3): 626-641. doi: 10.1093/schbul/sbt063
63. Kong L, Bachmann S, Thomann PA, Essig M, Schröder J. Neurological soft signs and gray matter changes: a longitudinal analysis in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2012; 134(1): 27-32. doi: 10.1016/j.schres.2011.09.015
64. Bersani G, Quartini A, Paolemili M, Clemente R, Iannitelli A, Di Biasi C, et al. Neurological soft signs and corpus callosum morphology in schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2011; 499(3): 170-174. doi: 10.1016/j.neulet.2011.05.046
65. Heuser M, Thomann PA, Essig M, Bachmann S, Schröder J. Neurological signs and morphological cerebral changes in schizophrenia: An analysis of NSS subscales in patients with first episode psychosis. *Psychiatry Res*. 2011; 192(2): 69-76. doi: 10.1016/j.psychresns.2010.11.009
66. Gay O, Plaze M, Oppenheim C, Mouchet-Mages S, Gaillard R, Olié JP, et al. Cortex morphology in first-episode psychosis patients with neurological soft. *Schizophr Bull*. 2013; 39(4): 820-829. doi: 10.1093/schbul/sbs083
67. Mouchet-Mages S, Rodrigo S, Cachia A, Mouaffak F, Olié JP, Meder JF, et al. Correlations of cerebello-thalamo-prefrontal structure and neurological soft signs in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2011; 123(6): 451-458. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01667.x
68. Zemankova P, Lungu O, Huttlova J, Kerkovsky M, Zubor J, Lipova P, et al. Neuronal substrate and effective connectivity of abnormal movement sequencing in schizophrenia. *Prog*

- Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2016; 67: 1-9. doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.01.003
69. Hirjak D, Wolf RC, Kubera KM, Stieltjes B, Thomann PA. Multiparametric mapping of neurological soft signs in healthy adults. *Brain Struct Funct*. 2016; 221(3): 1209-1221. doi: 10.1007/s00429-014-0964-9
70. Ojagbemi A, Esan O, Emsley R, Gureje O. Motor sequencing abnormalities are the trait marking neurological soft signs of schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2015; 600: 226-231. doi: 10.1016/j.neulet.2015.06.028
71. 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. doi: 10.1016/j.psychres.2012.07.049
72. 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): 144-150. doi: 10.1016/j.schres.2012.05.019
73. Chiliza B, Asmal L, Kilian S, Phahladira L, Emsley R. Rate and Predictors of non-response to first-line antipsychotic treatment in first-episode schizophrenia. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2015; 30(3): 173-182. doi: 10.1002/hup.2469
74. Chan RC, Gottesman II, Ge X, Sham PC. Strategies for the study of neuropsychiatric disorders Using endophenotypes in developing countries: a potential databank from China. *Front Hum Neurosci*. 2010; 4: 207. doi: 10.3389/fnhum.2010.00207
75. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(4): 638-646. doi: 10.1176/appi.ajp.160.4.636
76. Chan RC, Xu T, Heinrichs RW, Yu Y, Gong QY. Neurological soft signs in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010; 34(6): 889-896. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.11.012
77. Xu T, Wang Y, Li Z, Huang J, Lui SS, Tan SP, et al. Heritability and familiarity of neurological soft signs: evidence from healthy twins, patients with schizophrenia and non-psychotic first-degree relatives. *Psychol Med*. 2016; 46(1): 117-123. doi: 10.1017/S0033291715001580
78. Albayrak Y, Akyol ES, Beyazyüz M, Baykal S, Kuloglu M. Neurological soft signs might be endophenotype candidates for patients with deficit syndrome schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015; 11: 2825-2831. doi: 10.2147/NDT.S91170
79. Compton MT, Chan RC, Walker EF, Buckley PF. Minor physical anomalies: potentially informative vestiges of fetal developmental disruptions in schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*. 2011; 29(3): 245-250. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2010.10.006
80. Mayoral M, Merchán-Naranjo J, Rapado M, Leiva M, Moreno C, Giráldez M, et al. Neurological soft signs in juvenile patients with Asperger syndrome, early-onset psychosis, and healthy controls. *Early Interv Psychiatry*. 2010; 4(4): 283-290. doi: 10.1111/j.1751-7893.2010.00197.x
81. Hirjak D, Wolf RC, Koch SC, Mehl L, Kelbel JK, Kubera KM, et al. Neurological abnormalities in recent-onset schizophrenia and asperger-syndrome. *Front Psychiatry*. 2014; 5: 91. doi: 10.3389/fpsy.2014.00091
82. Focseneanu BE, Dobrescu I, Marian G, Rusanu V. Neurological soft signs in early Stage of schizophrenia associated with obsessive-compulsive disorder. *J Med Life*. 2015; 8: 74-81
83. Thomas N, Tharyan P. Soft neurological signs in drug-free people with schizophrenia with and without obsessive-compulsive symptoms. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011; 23(1): 68-73. doi: 10.1176/appi.neuropsych.23.1.68
84. Tumkaya S, Karadag F, Oguzhanoglu NK. Neurological soft signs in schizophrenia and obsessive compulsive disorder spectrum. *Eur Psychiatry*. 2012; 27(3): 192-199. doi: 10.1016/j.eurpsy.2010.03.005
85. Malhotra DS, Borade DP, Sharma DP, Satija DY, Dr Gunjan. A qualitative study of neurological soft signs in obsessive compulsive disorder and effect of comorbid psychotic spectrum disorders and familiarity on its expression in Indian population. *Asian J Psychiatr*. 2017; 25: 6-12. doi: 10.1016/j.ajp.2016.06.020
86. Tripathi R, Soni A, Tyagi A, Mehta S, Gupta S. Comparative study of neurological soft signs in patients with schizophrenia or obsessive-compulsive disorder, and healthy controls. *East Asian Arch Psychiatry*. 2015; 25(2): 64-72.
87. Jaafari N, Baup N, Bourdel MC, Olié JP, Rotge JY, Wassouf I, et al. Neurological soft signs in OCD patients with early age at onset, versus patients with schizophrenia and healthy subjects. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2011; 23(4): 409-416. doi: 10.1176/jnp.23.4.jnp409
88. Peng ZW, Xu T, Miao GD, He QH, Zhao Q, Dazzan P, et al. Neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder: the effect of co-morbid psychosis and evidence for familiarity. *Prog*

- Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2012; 39(1): 200-205. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.06.015
89. Mrad A, Krir MW, Ajmi I, Gaha L, Mechri A. Neurological soft signs in euthymic bipolar I patients: A comparative study with healthy siblings and controls. Psychiatry Res. 2016; 236: 173-178. doi: 10.1016/j.psychres.2015.11.047
90. Zhao Q, Ma YT, Lui SS, Liu WH, Xu T, Yu X, et al. Neurological soft signs discriminate schizophrenia from major depression but not bipolar disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013; 43: 72-78. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.12.006

Recibido: 18/04/2017

Aceptado: 09/12/2017