

**Predictores cognitivos y clínicos en el Primer Episodio  
Psicótico del diagnóstico clínico a los dos años: un estudio  
longitudinal**

**Departamento de Psicología de la Facultad de Psicología y la Educación.  
Universidad de Deusto**

**Doctorando: Javier Peña Lasa**

**Directora: Dra. Natalia Ojeda Del Pozo**

**Bilbao, abril de 2009**

---

Este trabajo se ha realizado gracias a la beca predoctoral para la *Formación de Personal Investigador* (BFI05.456) concedida por el *Departamento de educación, Universidades e Investigación del Gobierno Vasco*.

---

*A mi familia*

*A Izas, eskerrik asko guztiagatik*

## **Agradecimientos**

En primer lugar quisiera dedicar un agradecimiento especial a mi directora de tesis, la Dra. Natalia Ojeda:

... por la confianza que has depositado en mí durante todo este tiempo. Tu apoyo y ayuda incalculable durante toda esta etapa de mi formación ha mantenido mi ilusión por el trabajo diario con los pacientes y con la preparación de la tesis. Gracias Natalia, por haberme dado esta oportunidad y haberme acompañado durante todo este tiempo con tanta paciencia y cariño.

Gracias también a la Facultad de Psicología y la Educación de la universidad de Deusto, al personal de la facultad, y al Departamento de Educación, Universidades e Investigación del Gobierno Vasco por el apoyo institucional que me ha brindado durante mi formación como investigador.

Gracias también al Servicio de Psiquiatría de los Hospitales de Cruces y al Hospital Psiquiátrico de Alava y a sus equipos, que me han hecho sentir parte de un equipo sin el cual la puesta en marcha de este programa hubiera sido inviable.

Quiero dedicar también un agradecimiento especial a todas las personas que han participado en el estudio, por haber tenido la paciencia de realizar todas las pruebas de evaluación y de seguimiento de dos años y por haber hecho posible este trabajo.

Gracias a los Profs. David Schretlen y Jason Brandt por haberme acogido con tanto cariño en el Johns Hopkins Hospital durante mi estancia en Baltimore. Han hecho que mi estancia allí sea casi familiar haciéndome sentir parte de su equipo. Thank you very much.

Gracias a Izas, amigos y familiares, que en tantos momentos he abandonado durante la realización de este trabajo y que han sabido entender.



# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1 La Esquizofrenia.....	1
1.2 Etiopatogenia de la Esquizofrenia.....	4
1.2.1 Modelos Biológicos.....	4
1.2.1.1 Genética en la esquizofrenia.....	4
1.2.1.2 Teorías neurobioquímicas de la esquizofrenia.....	11
1.2.1.3 Factores de riesgo prenatales y perinatales.....	13
1.2.2 Modelos Psicológicos.....	16
1.2.2.1 Teorías Conductistas.....	17
1.2.2.2 Teorías Psicodinámicas.....	17
1.2.2.3 Dinámica Familiar.....	18
1.3 Modelos Clínicos y Curso Vital de la Esquizofrenia.....	21
1.3.1 Modelos clínicos.....	21
1.3.1.1 Esquizofrenia Tipo I y II de Crow.....	21
1.3.1.2 Esquizofrenia Positiva, Negativa y Mixta.....	22
1.3.1.3 Modelos Dimensionales.....	22
1.3.2 Curso Vital en la Esquizofrenia.....	23
1.3.2.1 Hipótesis del Neurodesarrollo.....	24
1.3.2.2 Hipótesis de la Neurodegeneración.....	27
1.3.3 Neuroimagen en la esquizofrenia.....	30
1.3.3.1 Neuroimagen estructural.....	30

1.3.3.2 Neuroimagen funcional.....	32
1.4 Neuropsicología de la Esquizofrenia.....	34
1.4.1 Perfil y magnitud del deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia.....	34
1.4.1.1 Atención y Vigilancia.....	36
1.4.1.2 Aprendizaje y Memoria.....	38
1.4.1.3 Memoria de Trabajo.....	40
1.4.1.4 Velocidad de Procesamiento.....	42
1.4.1.5 Fluidez Verbal.....	42
1.4.1.6 Funcionamiento ejecutivo.....	43
1.4.2 Relación entre el deterioro neurocognitivo y la sintomatología clínica.....	45
1.4.3 Relación entre el deterioro neurocognitivo y el desenlace funcional.....	46
1.4.4 Relación entre el deterioro neurocognitivo y calidad de vida.....	48
1.5 Evolución de los Déficits Cognitivos en la Esquizofrenia.....	51
1.5.1 Evolución de los déficits cognitivos en Primeros episodios Psicóticos.....	51
1.5.2 Evolución de los déficits cognitivos en pacientes con esquizofrenia de larga evolución o crónica y pacientes geriátricos.....	53
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>54</b>
2.1 Objetivos.....	54
2.2 Hipótesis.....	54

<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>56</b>
3.1 Diseño y Participantes.....	56
3.2 Evaluación Psicopatológica.....	57
3.3 Evaluación de Factores Premórbidos.....	60
3.4 Medidas Neuropsicológicas.....	62
3.4.1 Atención visual.....	63
3.4.2 Atención auditiva.....	64
3.4.3 Fluidez verbal.....	65
3.4.4 Memoria.....	65
3.4.5 Velocidad de procesamiento de la información.....	66
3.4.6 Funciones ejecutivas.....	68
3.4.7 Memoria de trabajo.....	69
3.4.8 Velocidad motora.....	71
3.5. Análisis Estadísticos.....	71
<b>4. RESULTADOS TRANSVERSALES.....</b>	<b>73</b>
4.1 Variables sociodemográficas del conjunto de la muestra.....	73
4.2 Comparación del rendimiento cognitivo entre el grupo control y el grupo control	75
4.3 Comparación del rendimiento cognitivo entre los grupos de PEP, Pacientes con esquizofrenia de larga evolución y grupo control.....	82



4.4 Comparación del rendimiento cognitivo entre los subdiagnósticos del grupo de PEP; pacientes con un primer episodio de esquizofrenia, primer episodio de trastorno bipolar y “otras psicosis”.....	91
4.5 Comparación del rendimiento cognitivo entre los grupos de primer episodio de esquizofrenia y pacientes con esquizofrenia de larga evolución.....	95
4.6 Diferencias de género e influencia de antecedentes familiares en el rendimiento cognitivo.....	102
4.7 Relación entre variables neuropsicológicas y características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con esquizofrenia de larga evolución.....	106
4.8 Relación entre variables neuropsicológicas y características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con PEP .....	112
<b>5. RESULTADOS LONGITUDINALES A LOS 2 AÑOS.....</b>	<b>119</b>
5.1 Resultados longitudinales en los síntomas clínicos y medidas de funcionamiento en el grupo PEP.....	119
5.2 Resultados longitudinales en las pruebas neuropsicológicas.....	121
5.3 Predictores del funcionamiento global (EEAG) y de la gravedad clínica (CGI) de los pacientes con PEP a los dos años.....	129
5.4 Predictores del diagnóstico clínico a los dos años.....	130
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>133</b>
6.1 Características de las muestras analizadas.....	134
6.2 Diferencias en el rendimiento cognitivo entre los grupos.....	136

6.3	Diferencias entre primeros episodios de esquizofrenia, primeros episodios de trastorno bipolar y otras psicosis en el rendimiento cognitivo.....	142
6.4	Diferencias de género en el rendimiento cognitivo.....	148
6.5	Diferencias de funcionamiento cognitivo entre pacientes con esquizofrenia de larga evolución con antecedentes familiares de psicosis.....	149
6.6	Relación entre el funcionamiento cognitivo y variables demográficas y clínicas..	150
6.7	Evolución longitudinal de los síntomas clínicos y funcionamiento global en los pacientes con PEP.....	154
6.8	Evolución longitudinal del funcionamiento cognitivo en los pacientes con PEP y el grupo control a los dos años.....	157
6.9	Predictores del diagnóstico clínico a los dos años de seguimiento.....	162
6.10	Limitaciones del estudio.....	164
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>166</b>
<b>8.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>167</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 4.1. Variables sociodemográficas y clínicas.....	73
Tabla 4.2. Puntuaciones directas obtenidas en las pruebas neuropsicológicas de pacientes y controles.....	79
Tabla 4.3. Puntuaciones Z obtenidas en las áreas neuropsicológicas de pacientes y controles..	81
Tabla 4.4. Puntuaciones directas obtenidas en las pruebas neuropsicológicas de pacientes con esquizofrenia de larga evolución, primeros episodios psicóticos (PEP) y controles (MANOVA).....	83
Tabla 4.5. Puntuaciones Z obtenidas en las áreas neuropsicológicas de pacientes con esquizofrenia de larga evolución, primeros episodios psicóticos (PEP) y controles.....	86
Tabla 4.6. Resultados de significación obtenidos en las pruebas neuropsicológicas de pacientes con esquizofrenia de larga evolución y primeros episodios psicóticos tras controlar la edad de inicio de la enfermedad, y los síntomas negativos (MANCOVA).....	88
Tabla 4.7. Puntuaciones Z en las áreas neuropsicológicas de pacientes con esquizofrenia de larga evolución y primeros episodios psicóticos controlada la edad de inicio de la enfermedad, y los síntomas negativos (MANCOVA).....	89
Tabla 4.8. Puntuaciones directas obtenidas en las pruebas neuropsicológicas de pacientes con primer episodio de esquizofrenia (PES), primer episodio psicótico bipolar (PEB) y otros primeros episodios psicóticos (OP); (MANOVA).....	92
Tabla 4.9. Puntuaciones Z obtenidas en las áreas neuropsicológicas de pacientes con primer episodio de esquizofrenia (PES), primer episodio psicótico bipolar (PEB) y otros primeros episodios psicóticos (OP).....	94
Tabla 4.10. Puntuaciones directas obtenidas en las pruebas neuropsicológicas de pacientes con primer episodio de esquizofrenia (PES) y pacientes con esquizofrenia de larga evolución.....	96

Tabla 4.11. Puntuaciones Z obtenidas en las áreas neuropsicológicas de pacientes con primer episodio de esquizofrenia (PES) y pacientes con esquizofrenia de larga evolución.....	98
Tabla 4.12. Resultados de significación obtenidos en las pruebas neuropsicológicas de pacientes con esquizofrenia de larga evolución y primeros episodios de esquizofrenia tras controlar la edad de inicio de la enfermedad y los síntomas de manía (MANCOVA).....	100
Tabla 4.13. Resultados de significación obtenidos en las áreas cognitivas compuestas de pacientes con esquizofrenia de larga evolución y primeros episodio de esquizofrenia controlada la edad de inicio de la enfermedad y los síntomas de manía (MANCOVA).....	101
Tabla 4.14. Rendimiento Cognitivo del grupo control. Diferencias de género.....	103
Tabla 4.15. Rendimiento Cognitivo del grupo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución. Diferencias de género.....	104
Tabla 4.16. Rendimiento Cognitivo del grupo PEP. Diferencias de género.....	104
Tabla 4.17. Historia familiar de psicosis en primer grado en pacientes con esquizofrenia.....	105
Tabla 4.18. Correlaciones entre las medidas neuropsicológicas individuales (puntuaciones directas) y las variables clínicas, sociodemográficas, y ajuste premórbido dentro del grupo de esquizofrenia de larga evolución. ....	107
Tabla 4.19. Correlaciones entre las áreas neuropsicológicas compuestas y las variables clínicas, sociodemográficas, y ajuste premórbido dentro del grupo de esquizofrenia de larga evolución.....	110
Tabla 4.20. Correlaciones entre las medidas neuropsicológicas individuales (puntuaciones directas) y las variables clínicas, sociodemográficas, y ajuste premórbido dentro del grupo de PEP.....	115
Tabla 4.21. Correlaciones entre las áreas neuropsicológicas compuestas y las variables clínicas, sociodemográficas, y ajuste premórbido dentro del grupo de PEP.....	118
Tabla 5.1. Puntuaciones obtenidas por el grupo PEP en la línea base y a los dos años de seguimiento en las medidas clínicas y de funcionamiento.....	120

Tabla 5.2. Puntuaciones directas de las pruebas neuropsicológicas obtenidas por el grupo PEP y grupo control en la línea base y a los dos años de seguimiento.....	121
Tabla 5.3. MANOVA de medidas repetidas comparando el rendimiento cognitivo en las pruebas neuropsicológicas individuales del Grupo Control y pacientes con PEP en la línea base y a los dos años de seguimiento. Efectos de grupo, tiempo e interacción grupo X tiempo.....	124
Tabla 5.4. Puntuaciones Z de las áreas neuropsicológicas obtenidas por el grupo PEP y grupo control en la línea base y a los dos años de seguimiento.....	126
Tabla 5.5. MANOVA de medidas repetidas comparando el rendimiento cognitivo en las áreas cognitivas compuestas del Grupo Control y pacientes con PEP en la línea base y a los dos años de seguimiento. Efectos de grupo, tiempo e interacción grupo X tiempo.....	126
Tabla 5.6. Regresión logística múltiple del diagnóstico a los dos años.....	131

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Etiopatogenia de la esquizofrenia.....	20
Figura 1.2. Severidad del deterioro en las áreas cognitivas en la esquizofrenia.....	36
Figura 4.1. Perfil del deterioro cognitivo de los pacientes con esquizofrenia de larga evolución y PEP en las áreas cognitivas. ....	63
Figura 4.2. Diferencias en el rendimiento neuropsicológico entre pacientes con esquizofrenia de larga evolución y primeros episodios psicóticos tras controlar la edad de inicio de la enfermedad y los síntomas negativos (MANCOVA).....	90
Figura 4.3. Perfil del deterioro cognitivo de los pacientes con primer episodio de esquizofrenia (PES), primer episodio psicótico bipolar (PEB) y otros primeros episodios psicóticos (OP)....	95
Figura 4.4. Perfil del deterioro cognitivo de los pacientes con primer episodio de esquizofrenia (PES) y pacientes con esquizofrenia de larga evolución en las áreas cognitivas compuestas....	99
Figura 4.5. Diferencias en el rendimiento neuropsicológico entre pacientes con esquizofrenia de larga evolución y primeros episodio de esquizofrenia (medias marginales) tras controlar la edad de inicio de la enfermedad y los síntomas de manía (MANCOVA).....	102
Figura 5.1. Puntuaciones clínicas y de funcionamiento de los pacientes con un PEP en la evaluación basal y a los dos años de seguimiento.....	68
Figura 5.2. Puntuaciones Z de las áreas cognitivas compuestas de los pacientes con un PEP en la línea base y a los dos años de seguimiento.....	127
Figura 5.3. Puntuaciones Z de las áreas cognitivas compuestas del grupo control en la línea base y a los dos años de seguimiento.....	128
Figura 5.4. Cambio de las puntuaciones Z de las áreas cognitivas compuestas de los pacientes con un PEP y el grupo control de la línea basal al seguimiento a los dos años.....	128

## **1. INTRODUCCIÓN**

El presente estudio tiene como finalidad determinar el perfil de deterioro neuropsicológico de pacientes que presentan un primer episodio psicótico, y compararlo con pacientes diagnosticados de esquizofrenia de larga evolución y participantes sanos. Además, se realizará un seguimiento longitudinal de dos años a los pacientes con un primer episodio psicótico y el grupo control, con el objetivo de observar la evolución del funcionamiento neuropsicológico durante el inicio de la enfermedad. Adicionalmente, se espera establecer si el rendimiento neuropsicológico basal es capaz de predecir el futuro diagnóstico clínico.

A continuación se ofrece una introducción a la esquizofrenia mediante la revisión de las teorías y hallazgos más importantes hasta la fecha, modelos etiológicos, características clínicas y presencia de déficits neuropsicológicos de la enfermedad. Posteriormente se presentan los objetivos e hipótesis del estudio, los métodos utilizados, los resultados y finalmente la discusión.

### **1.1. LA ESQUIZOFRENIA**

La esquizofrenia es la enfermedad mental que más esfuerzos y labor investigadora ha recibido a lo largo de la historia reciente. Esta patología ocasiona un deterioro profundo en el funcionamiento cognitivo, afectivo y relacional (Alptekin et al., 2005), y conlleva un menoscabo de las capacidades funcionales del paciente, tanto a nivel social, como laboral y personal. Esta limitación en la autonomía de las personas se

traduce en un enorme costo emocional, económico y de tiempo empleado, tanto para los familiares que se encargan de su cuidado, como para la administración pública y la sociedad en general (Dilla, Prieto, Ciudad y Sacristán, 2004).

La esquizofrenia es una de las principales causas de discapacidad entre los adultos jóvenes (novena causa en importancia entre personas de 15 a 44 años en todo el mundo y la cuarta en los países desarrollados (Ho, Black, y Andreasen, 2005), ya que estos pacientes normalmente viven muchos años tras el primer diagnóstico (Ho, et al., 2005).

Las tasas anuales de incidencia oscilan entre 0,04 y 0,58 por cada 1000 habitantes, y las de prevalencia se sitúan en torno al 1% en la población general (Eaton, 1999), aunque éstas últimas difieren debido al uso de diferentes criterios diagnósticos y la disparidad de la metodología empleada (Murray, Jones, Susser, Van Os, y Cannon, 2003). Adicionalmente, la esquizofrenia existe en todas las sociedades y regiones geográficas (Eaton y Chen, 2006).

En cuanto a los orígenes del término y la noción de esta enfermedad, se atribuye a Emil Kraepelin (1856-1926) la definición del término esquizofrenia, caracterizando principalmente su curso y desenlace, a partir de estudios sobre pacientes que desarrollaban demencia a una edad temprana por comparación con aquellos que iniciaban un proceso demencial tardío. Se refirió a los primeros como afectados por “demencia precoz”, que diferenció también de un tercer grupo de enfermedades a las que denominaba “enfermedad maniaco-depresiva” (Kraepelin, 1919).



Posteriormente, Eugen Bleuler (1857-1939) cambió la denominación de demencia precoz por la de esquizofrenia de y promulgó una mayor relevancia del estudio transversal de los síntomas de la enfermedad, en contraposición a su curso y desenlace. Eligió este término para poner de relieve las escisiones entre pensamientos, emoción y comportamiento y es el que permanece vigente en la actualidad.

Bleuler (1911) propuso que la anormalidad principal de la esquizofrenia era el deterioro cognoscitivo y pensaba que el trastorno del pensamiento era el síntoma central. En su modelo, por tanto, proponía la presencia de un conjunto de síntomas primarios o fundamentales (incluyendo bloqueo de asociaciones o deterioro atencional) derivados de la acción de un proceso cerebral desconocido sobre la mente. Clasificó otros síntomas, como las ideas delirantes y las alucinaciones, como accesorios o secundarios, ya que podían aparecer también en otros trastornos como en la enfermedad maniaco-depresiva. Acentuó además la idea de que los pacientes con esquizofrenia mostraban una gran heterogeneidad en sus síntomas; mientras algunos mejoraban sustancialmente, otros mostraban un curso relativamente crónico.

Cabe destacar también la contribución de Kurt Schneider (1887-1967) y su propuesta de síntomas de primer orden (sonoridad del pensamiento, voces dialogadas, voces comentadoras de la propia actividad, etc), (hoy conocidos como síntomas positivos), y síntomas de segundo orden, que representan las ocurrencias delirantes, perplejidad, empobrecimiento afectivo, distimias y engaños sensoriales (Schneider, 1946).

## 1.2. ETIOPATOGENIA DE LA ESQUIZOFRENIA

En torno a la etiopatogenia de la esquizofrenia, existen varias teorías que oscilan desde las aproximaciones más biológicas hasta las propuestas más integradoras. En la actualidad, aún no se conoce la fisiopatología que sustenta esta enfermedad. A continuación se exponen los principales modelos desarrollados hasta el momento.

### 1.2.1 Modelos Biológicos

Aunque aún no se ha determinado la asociación de los mecanismos biológicos con la fenomenología y la clínica, actualmente resultaría impensable no tener en cuenta la participación de factores biológicos en la aparición y el curso de la enfermedad. Según este modelo, los síntomas que conforman el cuadro clínico se producen por una causa orgánica bioquímica a nivel cerebral por defecto genético, metabólico, endocrino, infeccioso o traumático. Como consecuencia de este enfoque, el tratamiento va a ser biológico, haciendo hincapié en la supuesta etiología orgánica y sus expresiones. Los distintos factores biológicos abordados por este modelo son principalmente la genética y la bioquímica, aunque también se han publicado hallazgos referentes a la inmunología y factores víricos.

#### **1.2.1.1 Genética en la esquizofrenia**

Al igual que la mayoría de las las investigaciones en psiquiatría genética, la investigación en esquizofrenia comenzó con **estudios epidemiológicos** que examinaban

la transmisión familiar de la enfermedad. Los primeros estudios familiares en esquizofrenia se ubicaron en Europa, en la segunda década del siglo XX (Faraone, Glat, y Taylor, 2004). Estos trabajos mostraron que los familiares de pacientes con esquizofrenia tenían un riesgo considerablemente más alto de padecer esquizofrenia. Gottesman (1994) estima que el riesgo aproximado de padecer esquizofrenia en familiares de personas con esquizofrenia es del 5,6% para padres y madres, del 10,1% para hermanos, del 13% para hijos con uno de los padres afectados, y 46% para hijos con ambos padres afectados. Los padres mostraban menores tasas probablemente debido al hecho de que los pacientes con esquizofrenia tengan más dificultades para reproducirse. Para familiares de segundo grado el riesgo oscila entre el 2% y el 5%, y para familiares de tercer grado aproximadamente el 2,4%. Parece pues, que a mayor cercanía en el parentesco, existe un mayor número de genes compartidos, y consecuentemente una mayor probabilidad de presentar la enfermedad.

Sin embargo, estos estudios tenían varias limitaciones, ya que, entre otras cosas, carecían de grupo control y los investigadores no desconocían el diagnóstico de los sujetos, y más importante todavía, los criterios diagnósticos utilizados diferían a través de los estudios, llegando a caer en problemas de subjetividad.

Los estudios más recientes de transmisión de la esquizofrenia entre familiares han empleado técnicas más rigurosas y criterios diagnósticos más precisos, y datos neurológicos, además de las observaciones clínicas. La importancia de los criterios diagnósticos y su problemática queda perfectamente ilustrada a la hora de comparar los

datos del riesgo de familiares (Tsuang y Vandermey, 1980), que van desde el 1% hasta el 16%.

Otra línea de investigación que ha demostrado el componente genético de la esquizofrenia ha sido el **estudio de gemelos**. En este tipo de estudios se recogen datos de gemelos en los que uno de ellos padece esquizofrenia y el otro no, que se denominan gemelos discordantes para esquizofrenia. Se compara la proporción de concordancia entre gemelos monozigóticos (MZ), que poseen una carga genética idéntica, con gemelos dizigóticos (DZ), que comparten una carga genética similar a la que comparten los hermanos. Estos estudios tienen la ventaja de contar con un grupo con idéntica carga genética, además de controlar el efecto de complicaciones obstrécticas, prenatales y perinatales, no controlado en estudios de familiares.

En una revisión de estudios con gemelos, Kendler (1983) halló que la tasa de concordancia para gemelos MZ se aproximaba al 53% en control con el 15% para gemelos DZ. Pardoen y Mendlewicz (1990) encontraron que la tasa de concordancia en los gemelos MZ varía entre el 40% y el 70%, mientras que para los gemelos DZ no supera el 20%. Los gemelos MZ parecen tener el triple de probabilidades que los gemelos DZ de ser concordantes para la esquizofrenia, lo que revela una influencia estimable de la carga genética, pero a su vez, el hecho de que la concordancia entre gemelos MZ no sea del 100%, demuestra que los genes no pueden ser la única causa de la enfermedad. Cuando se compara la contribución relativa de factores genéticos y ambientales, se ha demostrado que el 60-70% de la varianza se debe a la herencia genética (Faraone et al, 2004).

Gottesman y Bertelson (1989) estudiaron si existe una susceptibilidad genética a padecer esquizofrenia que no se expresa. Según esta hipótesis, los hijos de los gemelos MZ no afectados deberían tener la misma probabilidad de manifestar esquizofrenia que los hijos de gemelos MZ afectados de esquizofrenia. Hallaron que la prevalencia de esquizofrenia entre los hijos de gemelos no afectados era de 17.4% y la de los hijos de gemelos afectados era de 16.8%. Además, el riesgo que tenían los descendientes de gemelos DZ con esquizofrenia era de 17.4%, similar al de la descendencia de gemelos MZ, pero el riesgo de la descendencia de gemelos DZ no afectados era mucho más baja, del 2.1%.

Un tercer método para examinar si los genes influyen en la esquizofrenia es comparar su prevalencia en **hijos adoptivos** con la prevalencia de sus padres adoptivos y biológicos. En uno de los primeros estudios que se realizaron en este campo, se comparó la prevalencia de esquizofrenia entre 47 hijos con madres con esquizofrenia que fueron adoptados en la infancia por personas no relacionadas biológicamente, con un grupo control de 50 niños adoptados con madres biológicas no afectadas. Se halló que el 10,6% de los hijos biológicos de madres con esquizofrenia desarrollaron esquizofrenia, mientras que ninguno de los hijos biológicos de madres no afectadas presentó la enfermedad (Heston, 1966).

En otro estudio en el que se evaluó la prevalencia de esquizofrenia y de trastornos relacionados entre los padres biológicos de niños adoptados que padecen esquizofrenia, se comprobó que el 21% de los padres biológicos padecían esquizofrenia. Sin embargo, tan sólo el 11% de los padres biológicos de niños adoptados no afectados por la esquizofrenia fueron diagnosticados de esquizofrenia o trastornos relacionados.

Además, los niños nacidos de padres no afectados y criados por padres con esquizofrenia no mostraron unas tasas de prevalencia superiores a la población general, lo que sugiere que la presencia de la enfermedad en uno de los padres por sí sólo no puede provocar la enfermedad sin la presencia de factores genéticos (Kety, 1988).

Un posible problema en el diseño de estos estudios es que durante la gestación, la madre con esquizofrenia podría transmitir o poseer un defecto fisiológico o biológico no determinado genéticamente (ej, eclampsia) que podría resultar posteriormente en esquizofrenia (McGue, Bouchard, Iacono, y Lykken, 1991). Sin embargo, incluso teniendo en cuenta estas limitaciones, se puede extraer una conclusión bastante firme, y es que la predisposición a la esquizofrenia tiene un gran componente genético.

En cuanto a los modelos de transmisión genética, Faraone y Tsuang (1985) demostraron que la explicación de la transmisión genética mediante el modelo mendeliano no es adecuada, porque según esa hipótesis, si la esquizofrenia estuviese causada por un gen dominante, el 50% de los hijos de una persona con esquizofrenia deberían padecer la enfermedad. Sin embargo, como se ha visto anteriormente, la tasa de herencia es bastante más baja. Además, si fuesen genes recesivos los que produjesen la enfermedad, se daría el caso de que todos los hijos con ambos progenitores biológicos afectados tuviesen la enfermedad. Sin embargo, sólo el 36-50% la desarrolla en estas situaciones. Quizá más importante sea el hecho de que la mayoría de las personas con esquizofrenia no tienen ningún familiar de primer grado afectado. Por lo tanto parece que el mecanismo de transmisión genética que subyace a la enfermedad es más complejo.

Una explicación más sofisticada es el modelo de “single major locus (SML)”, es decir, que un par de genes en un locus simple causa la transmisión de la enfermedad, pero no ha obtenido apoyo empírico (Faraone et al, 2004).

Otra aproximación implica un modelo poligénico, en el que los “genes de la esquizofrenia” se localizarían en dos o más loci. Hay dos tipos de modelos poligénicos: un modelo oligogénico que implica un número limitado y específico de loci; y un modelo multifactorial poligénico (MFP), que implica un amplio e inespecífico número de loci (Plomin, Pedersen, Lichtenstein, y McClearn, 1994). De acuerdo con el MFP, existen numerosos loci de riesgo intercambiables, y los genes de estos loci tienen efectos aditivos y variables en la predisposición a la esquizofrenia. Estos modelos asumen que todos tenemos cierto grado de vulnerabilidad genética a la esquizofrenia. Si el efecto combinado de varias influencias genéticas (y ambientales) llegan a cierto nivel, todavía indefinido, o traspasan cierto umbral, el resultado sería la esquizofrenia como fenotipo o el trastorno esquizofreniforme (McGue, Bouchard, Iacono, y Lykken, 1993).

Sin embargo, los paradigmas hasta ahora descritos no estudian directamente el DNA. Para ello, y debido en gran medida al avance del conocimiento del genoma humano adquirido en estas dos últimas décadas, se han desarrollado los estudios de **genética molecular**. Estos estudios se están realizando para tratar de determinar el modo de herencia y para localizar el(los) gen(es) involucrados en la esquizofrenia. Esto resulta complicado debido a la falta de rasgos biológicos o marcadores genéticos específicos de la enfermedad y por la heterogeneidad clínica que manifiestan los pacientes (Ho et al, 2005). En este campo existen dos aproximaciones generales; los

estudios de ligamiento (linkage studies) y los estudios de asociación (association studies).

Los estudios de ligamiento (linkage) buscan la conexión entre una región cromosómica y el trastorno. Se basan en el hecho de que los genes que son adyacentes en el mismo cromosoma tienen más probabilidad de ser transmitidos conjuntamente a los miembros de una misma familia, lo que significa que si los miembros afectados de una familia tienen los mismos alelos marcadores, los alelos relevantes para la esquizofrenia deberían estar en la misma zona del cromosoma porque existen muchas probabilidades de que los alelos hayan sido transferidos de padres a hijos en el mismo fragmento de DNA (Green, 2003). La investigación involucra a segmentos de los cromosomas 5, 6, 8, 10, 13 y 22 (Moldin y Gottesman, 1997; Pulver, 2000). Pero hay que recordar que los estudios exitosos de ligamiento tan sólo revelan una región del DNA, y no un gen individual.

Los estudios de asociación, a diferencia de los estudios de ligamiento, buscan un gen particular debido a que el producto de ese gen particular (su proteína) se considera relevante para la enfermedad. Para ello, primero se debe identificar el gen responsable de esa determinada sustancia, por ejemplo, uno que contenga el código de la proteína usada para sintetizar esa sustancia. Después se compara ese gen entre un grupo de pacientes y un grupo control. Si los dos grupos tienen diferentes alelos de este gen, entonces se acepta la hipótesis propuesta. Estos estudios se encuentran en estadios iniciales, porque aunque se tenga una idea aproximada de cuáles pueden ser las sustancias anómalas en la esquizofrenia, todavía se desconoce en qué parte del genoma



están codificadas. Sin embargo avanzan con gran rapidez, y en un futuro próximo se espera que empiecen a obtenerse resultados esperanzadores (Green, 2003).

### **1.2.1.2 Teorías neurobioquímicas de la esquizofrenia**

La idea de una alteración química como desorden fundamental aparece muy temprano en la literatura. Por otro lado, existe un amplio volumen de investigación que sugiere la implicación de varios sistemas de neurotransmisores en los procesos fisiopatológicos de la enfermedad. Entre los neurotransmisores, son la dopamina (DA) y el glutamato (GLU) los que más atención han recibido, si bien también parecen implicados los sistemas GABAérgicos (ácido  $\gamma$ -aminobutírico), serotoninérgicos, colinérgicos y opioides.

La primera formulación de la *hipótesis dopaminérgica* proponía que la hiperactividad de la transmisión de la DA es la responsable de los síntomas positivos observados en los pacientes (Carlsson y Lindqvist, 1963). Esta hipótesis se fundamenta en el hecho de que los medicamentos antipsicóticos son antagonistas de los receptores dopaminérgicos ( $D_2$ ), es decir, que su efectividad terapéutica está muy relacionada con la capacidad para bloquear los receptores de DA. Los diferentes medicamentos antipsicóticos bloquean los receptores a la DA en diferentes grados y la magnitud del efecto terapéutico de los diversos neurolépticos es proporcional a la magnitud de su efecto antagonista de la DA (Snyder, 1976).

Otra prueba a favor de la hipótesis de una hiperactividad dopaminérgica en la esquizofrenia proviene del hallazgo efectuado con sustancias que pueden provocar

estados psicóticos transitorios similares a las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia (para una revisión del tema, ver Angrist y van Kamen, 1984; Lieberman, Kane, y Alvir, 1987). Sustancias como las anfetaminas en altas dosis y la cocaína provocan una hiperactividad catecolaminérgica (Bird et al, 1977), con un mayor efecto sobre las DA que sobre la noradrenalina (NA), que puede desencadenar cuadros psicóticos transitorios citados anteriormente.

En relación a la hiperactividad de la DA en la esquizofrenia, cabe la posibilidad de que ésta se deba a una cantidad elevada del neurotransmisor DA en determinadas áreas cerebrales, ó a un número elevado de receptores de la DA. Los hallazgos sugieren una superabundancia de receptores a la DA más que la presencia de mucha DA. Esta afirmación proviene de estudios en los que no se ha hallado que los niveles de DA sean elevados, ni tampoco los niveles de metabolitos de DA, como el ácido homovalínico (Zigmond, Bloom, Landis, Roberts, y Squire, 1999). La mayoría de estudios post mortem en esquizofrenia no han mostrado diferencias con los controles sanos en receptores D<sub>1</sub>. Un hallazgo repetido en este tipo de estudios revela un aumento de receptores D<sub>2</sub> en el cuerpo estriado en pacientes crónicos (Soares y Innes, 1999). No obstante, los estudios citados plantean un problema por el efecto de la medicación, ya que la medicación con neuroléptica se asocia habitualmente con un aumento compensatorio del número de receptores (Williamson, 2006).

A pesar de la importancia de la hipótesis, ésta ha recibido varias críticas. Por un lado, Davis (1978) plantea que aunque el efecto antagonista de los fármacos antipsicóticos sobre los receptores de la DA es rápido, del orden de horas, el efecto de estos fármacos sobre los síntomas de la esquizofrenia es relativamente lento e implica

semanas. Este lapso de tiempo es al menos parcialmente incompatible con la hipótesis de que la causa de los síntomas sea la hiperactividad de la DA. Otro problema es la diversa respuesta de los pacientes a la medicación antipsicótica, que oscila desde una enorme reducción de los síntomas hasta un efecto nulo. Hogarty, Goldberg, Schooler, y Ulrich (1974) encontraron que a pesar de estar recibiendo medicación antipsicótica, aproximadamente el 50% de los pacientes recaen en un plazo de tiempo no superior a dos años. Si bien la hipótesis de la DA proporciona una base para explicar los síntomas positivos, falla a la hora de explicar la persistencia de los síntomas negativos y cognitivos (Javitt y Laruelle, 2006).

Se han propuesto hipótesis bioquímicas alternativas, incluyendo otros sistemas de neurotransmisores, a saber, la serotonina, noradrenalina, colina y glutamato. La *hipótesis serotoninérgica* ha surgido debido a la fuerte acción antiserotoninérgica de la clozapina.

### **1.2.1.3 Factores de riesgo prenatales y perinatales**

Entre los factores de riesgo prenatales se han propuesto la hipótesis de la estacionalidad, la privación nutricional prenatal, infecciones prenatales, la incompatibilidad de Rhesus (Rh) y el estrés psicosocial materno.

La *hipótesis de la estacionalidad* propone que el hecho de nacer en una determinada época del año es un factor de riesgo para padecer la enfermedad. Los datos indican que existe un exceso de nacimientos de un 5-8% en el invierno y la primavera

tanto para la esquizofrenia como para el trastorno bipolar (Hare, Price, y Slater, 1974; Bradbury y Millar, 1985). Aparece como un hallazgo robusto, al menos en el hemisferio norte (Mortensen et al, 1999), ya que el efecto parece desaparecer o al menos debilitarse en el hemisferio sur (McGrath y Welham, 1999). La causa de este efecto es desconocida. Las posibles explicaciones a estos datos parecen circunscribirse a algún factor ambiental que fluctúa con las estaciones produciendo efectos alrededor de la fecha del nacimiento ó a infecciones estacionales (Torrey, Millar, Rawlings, y Yolken, 1997).

También se ha encontrado que el riesgo de padecer esquizofrenia es mayor entre las personas nacidas en áreas urbanas en comparación con las nacidas en áreas rurales, pero el efecto tamaño es pequeño (Marcelis, Navarro-Maten, Murria, Selten, y Van Os, 1998; Mortensen et al, 1999). Marcelis et al (1998) hallaron además, que el aumento de riesgo estaba asociado a aquellas personas nacidas en áreas urbanas y no a las personas no nacidas en áreas urbanas pero residentes en áreas urbanas. Parece, por lo tanto, que este factor de riesgo urbano actúa en una etapa temprana de la vida más que en la época cercana a la aparición de la enfermedad.

Las *hipótesis de infecciones prenatales* surgieron inicialmente de estudios económicos o poblacionales. En 1988, Mednick, Machon, Huttunen, y Bonett estudiaron la posibilidad de que la exposición al virus de la gripe durante el embarazo podría aumentar el riesgo de padecer esquizofrenia en los hijos. Para ello determinaron las tasas de esquizofrenia en la adultez de los hijos que se encontraban en el útero materno durante la epidemia de gripe del año 1957 y compararon esas tasas con un grupo control compuesto por personas nacidas en el mismo hospital durante el mismo

periodo de tiempo. Hallaron que los hijos que fueron expuestos al virus durante el primer y tercer trimestre del embarazo mostraron tasas muy similares al grupo control, mientras que aquellos expuestos durante el segundo trimestre casi doblaban las del grupo control.

Posteriormente se han realizado numerosos estudios tratando de replicar estos resultados, y si bien algunos han encontrado resultados negativos, la mayoría han hallado un aumento del riesgo de padecer esquizofrenia en personas expuestas al virus de la gripe durante el segundo trimestre del embarazo (O'Callaghan, Sham, Takei, Glover, y Murray, 1991; Torrey et al, 1997; Barr, Mednick, y Munck-Jorgenson, 1990). En aquellos estudios en los que se ha examinado el efecto de género, se ha hallado una asociación mayor o exclusiva en mujeres (Kennedy y Kemp, 1989; Takei et al, 1994; Izumoto, Inoue, y Yasuda, 1999) aunque no se ha ofrecido todavía una explicación satisfactoria a estos datos.

En otra investigación, Brown, Schaefer et al. (2000) investigaron la influencia de la exposición a la rubéola durante el embarazo y hallaron que aquellos sujetos expuestos (la mayoría de los cuales lo fueron en el primer trimestre) tenían un riesgo mayor de desarrollar psicosis no afectivas. El efecto tamaño de la asociación de la rubéola prenatal y la esquizofrenia parece ser mucho mayor que el hallado para el virus de la gripe y la esquizofrenia.

La *hipótesis de la deprivación nutricional/malnutrición* surge de un estudio realizado durante la hambruna holandesa de la segunda guerra mundial. Se halló que la malnutrición materna durante el inicio de la gestación aumentaba el riesgo de padecer

esquizofrenia. Parece que las tasas de esquizofrenia de aquellas personas expuestas doblaban las tasas de las personas no expuestas, y el riesgo se asociaba tan sólo con la exposición durante las fases iniciales del embarazo, y no con las etapas tardías (Susser et al, 1996). Esta exposición también se ha asociado con un aumento del riesgo de padecer trastorno esquizoide de la personalidad (Hoek et al, 1996) y trastornos afectivos (Brown, Van Os, et al. 2000).

La *hipótesis de la incompatibilidad de Rhesus (Rh)* fue descrita por primera vez por Hollister, Laing, y Mednick (1996), y hallaron que la tasa de esquizofrenia se triplicaban cuando las madres con Rh-negativo daban a luz a hijos con Rh-positivo, en comparación con aquellos casos en los que eran compatibles. La incompatibilidad del factor Rh puede producir hipoxia en el feto, así como altos niveles de bilirrubina, lo que podría afectar negativamente sobre el desarrollo del cerebro (Shapiro, 2003).

Otra de las hipótesis propuestas ha sido la *hipótesis del estrés psicosocial materno*, según la cual, la ocurrencia de éste durante el embarazo y el primer año de vida puede incrementar el riesgo de padecer esquizofrenia. Sin embargo, los estudios son inconsistentes al respecto, ya que mientras algunos dan cuenta de dicho hallazgo (Myhrman, Rantakallio, Isohanni, Jones, y Partanen, 1996), otros informan no haber encontrado dicho efecto (Selten et al, 2003).

### 1.2.2 Modelos Psicológicos

Estos modelos consideran los factores ambientales, de aprendizaje o interpersonales como los agentes causales de la enfermedad. Entre ellos, históricamente

los dos más importantes han sido la aproximación conductista y la orientación psicodinámica.

### **1.2.2.1 Teorías Conductistas**

Este modelo no contempla la influencia de factores innatos ni de procesos inconscientes, sino que acentúa el efecto de las experiencias de aprendizaje. Los teóricos del aprendizaje proponen que el niño que posteriormente desarrolla esquizofrenia, aprende de sus progenitores reacciones irracionales y formas de pensar. Según estos autores, el factor explicativo fundamental es el “aprendizaje desadaptativo”, sugiriendo que la esquizofrenia implica un conjunto de conductas desadaptativas que se van aprendiendo a lo largo del tiempo mediante los mecanismos de castigo y refuerzo. Con el avance de los procesos de aprendizaje, las conductas del individuo resultarían cada vez más desadaptativas.

### **1.2.2.2 Teorías Psicodinámicas**

Todos los modelos psicodinámicos se basan en la idea de que los síntomas psicóticos tienen significado en esta patología.

Según Freud (1937), la esquizofrenia se debe a fijaciones del desarrollo que se producen en una etapa anterior a la aparición de la neurosis. Planteó que en la esquizofrenia, la desintegración del yo representa una regresión a una etapa en la que el yo no estaba establecido o empezaba a hacerlo, y que este déficit madurativo impide la transferencia, siendo la base de la curación. En la visión psicoanalítica clásica, el defeco

del yo afectaría a la interpretación de la realidad y el control de los impulsos sexuales y agresivos.

Sullivan (1956) consideraba que la esquizofrenia era una alteración de las relaciones interpersonales. Él creía que la ansiedad experimentada por el paciente crea una sensación de falta de relación que conlleva distorsiones paratáxicas, que son persecutorias. Por ello, la esquizofrenia sería un método adaptativo para evitar esa ansiedad de desintegración del sentido de sí mismo.

Para Klein (1952), el esquizofrénico en potencia abusa del alejamiento, la escisión y la identificación proyectiva. Nunca superan la posición depresiva, permaneciendo fijados en lo paranoide, y es a la situación a la que regresan posteriormente en situaciones de estrés.

### **1.2.2.3 Dinámica Familiar**

El enfoque común de este modelo parte del binomio familia-ambiente, y las escuelas pertenecientes a este enfoque consideran los patrones de comunicación y de relación dentro del sistema familiar como los factores causales de la enfermedad. Los problemas familiares podrían alterar el desarrollo cognitivo y afectivo del niño (Strauss y Carpenter, 1981).

Bateson, Jackson, Haley, y Weakland (1956) desarrollaron el concepto de “doble vínculo”, un patrón de comunicación en el que los hijos reciben mensajes parentales contradictorios acerca de su comportamiento, actitudes y sentimientos. Según esta



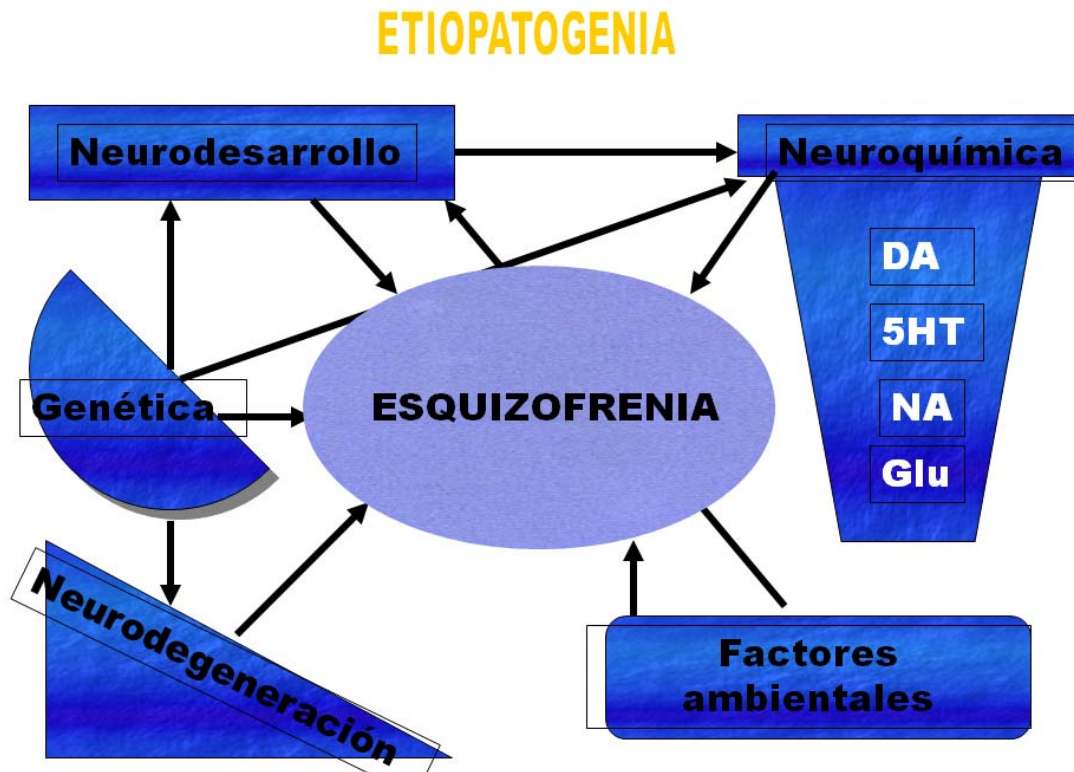
hipótesis, los niños se retraen a un estado psicótico para escapar de la confusión creada por el doble mensaje. El problema surge cuando el niño tiene que atender a esas demandas mutuamente exclusivas, aunque no puede huir de esa situación y tampoco puede clarificar o desambiguar la situación, ya que se le niega la posibilidad de reconocer la contradicción de la paradoja.

Por otro lado, Lidz, Fleck, y Cornelison (1965) describieron dos patrones anormales de comportamiento familiar. En uno de los tipos familiares, con una escisión entre progenitores, se da una relación demasiado estrecha entre un progenitor y un hijo del sexo opuesto. En el otro tipo de familia, se observaría una lucha de poder entre ambos progenitores y el dominio de uno de ellos a raíz de una relación sesgada entre un hijo y uno de los progenitores. La dinámica de estrés a la que se ve sometida la persona con limitadas capacidades adaptativas daría como resultado la esquizofrenia, esto es, un estilo de vida que se impone el paciente para intentar escapar de esos conflictos intrafamiliares.

Posteriormente se desarrolló la noción de “Emoción Expresada” (EE) de los familiares, que consiste en un comportamiento crítico, hostil, y excesivamente participativo o implicado hacia la persona que padece esquizofrenia. Koenigsberg y Handley (1986) lo describieron como el grado en que los familiares expresan actitudes hostiles y de implicación excesiva sobre un paciente a la hora de discutir con un interlocutor acerca de la enfermedad del paciente y sobre el ambiente familiar. Parece que en familias con un alto grado de EE se observa altas tasas de conductas desadaptativas, carga subjetiva, y una alta tasa de recaídas de esquizofrenia.

La Figura 1.1 resume de manera gráfica una posible integración de factores etiopatogénicos de la esquizofrenia.

Figura 1.1. Etiopatogenia de la esquizofrenia



### 1.3 MODELOS CLÍNICOS Y CURSO VITAL DE LA ESQUIZOFRENIA

#### 1.3.1 Modelos clínicos

##### **1.3.1.1 Esquizofrenia Tipo I y II de Crow**

A principios de los años 80 Crow (1980) propuso un modelo según el cual la esquizofrenia podía dividirse en dos tipos clínicos, a los que llamó Tipo I y Tipo II. La esquizofrenia de Tipo I se caracteriza por la predominancia de síntomas positivos como ideación delirante y alucinaciones, trastornos formales del pensamiento, buena respuesta al tratamiento farmacológico, exacerbación de los síntomas con la administración de anfetaminas, alteración de la transmisión dopaminérgica, aparición más aguda y buen pronóstico. La esquizofrenia de Tipo II, en cambio, se caracteriza por la predominancia de síntomas negativos, como el embotamiento afectivo, pobreza del lenguaje, falta de voluntad, respuesta poco favorable al tratamiento farmacológico, mal ajuste premórbido, aparición insidiosa, alteraciones estructurales cerebrales (atrofia cerebral y ensanchamiento ventricular) y peor pronóstico en general.

Algunas de las limitaciones de este modelo son la falta de especificidad, ya que se comparten algunas características, o la falta de estabilidad. Finalmente el propio autor abandonó este modelo y propuso otro de psicosis única en el que la transmisión se ejercía a través de un único gen del lenguaje y que aparecía como consecuencia de alteraciones en el neurodesarrollo de la lateralización cerebral (Crow, 1986; 2000).

### **1.3.1.2 Esquizofrenia Positiva, Negativa y Mixta**

En un trabajo posterior al de Crow (1980), Andreasen y Olsen (1982) proponen un modelo nuevo, además de desarrollar nuevos instrumentos de evaluación de los síntomas positivos y negativos, que son la SANSS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) (Andreasen, 1983) y la SAPS (Scale for the Assessment of Positive Symptoms) (Andreasen, 1984). Sus resultados iniciales sugirieron la existencia de dos grupos, esquizofrenia positiva y negativa, que se distinguían por alteraciones estructurales cerebrales, ajuste premórbido y funcionamiento cognitivo. Pero posteriormente observaron que la mayoría de los pacientes no podían ser incluidos exclusivamente en uno de los grupos, ya que compartían características. La solución fue añadir un tercer grupo, el de mixtos. Este grupo comparte características de los dos grupos anteriores. Este enfoque dimensional dejó atrás los enfoques categoriales, debido, entre otras razones, a que la mayoría de pacientes podían ser incluidos en el grupo mixto, y a la diversificación sintomatológica de los pacientes en el curso longitudinal de la enfermedad.

### **1.3.1.3 Modelos Dimensionales**

El enfoque categorial, que incluye a los pacientes en un grupo u otro, atribuye procesos fisiopatológicos y etiológicos diferentes, mientras que en el modelo dimensional, las personas que pertenecen a diferentes dimensiones pueden compartir características comunes, como son los síntomas.

Strauss, Carpenter, y Bartko (1974) propusieron un modelo tridimensional: a) dimensión positiva (delirios, alucinaciones, catatonía y algunos trastornos formales del pensamiento), b) dimensión negativa (embotamiento afectivo, alogia, apatía y anhedonia) y c) desorganizada (trastornos formales del pensamiento, conducta extraña y afectividad inapropiada).

Bilder, Mukherjee, Rieder, y Pandurangi (1985) plantearon también un modelo con tres dimensiones de síntomas: a) síntomas negativos (embotamiento afectivo, apatía y anhedonia), b) distorsión de la realidad (delirios y alucinaciones), y c) desorganización del pensamiento (alteraciones del curso y contenido del pensamiento, alteraciones de la atención). Estos modelos dimensionales han sido replicados y analizados mediante análisis factoriales, cuyos resultados sugieren la independencia de los factores entre sí, y su asociación con marcadores biológicos, y medidas clínicas y pronósticas (Peralta, De León, y Cuesta, 1992; Andreasen, Arndt, Alliger, Miller, y Flaum, 1995; Liddle, 1987).

### 1.3.2 Curso Vital en la Esquizofrenia

La mayoría de las personas que desarrollan un trastorno psicótico de esquizofrenia van a padecer una enfermedad crónica. La gravedad de los síntomas positivos, negativos, cognitivos y del estado de ánimo, es muy variable, así como la severidad de las limitaciones en las áreas vocacionales y sociales. El resultado a largo plazo varía desde una recuperación sustancial hasta la ocurrencia de episodios psicóticos recurrentes con recuperación interepisódica (Perkins, Miller-Andersen, y Lieberman, 2006). En un estudio multicéntrico de seguimiento de 15 años a pacientes con un primer episodio se

observó que el desenlace vocacional y social, medido mediante el DAS-WHO, era entre bueno y excelente para el 33% de la muestra, aceptable para el 23% y pobre para el 44% (Harrison et al., 2001).

Con todo, existen datos en la literatura que apoyan tanto la posibilidad de un trastorno del neurodesarrollo, como de un trastorno neurodegenerativo.

### **1.3.2.1 Hipótesis del Neurodesarrollo**

El modelo dominante de la esquizofrenia durante el pasado siglo fue el concepto Kraepeliano de demencia precoz. Sin embargo, en los últimos años ha ganado terreno la idea de que lo que subyace a la enfermedad es un proceso anormal del desarrollo neuronal. La idea básica de esta teoría es que durante el proceso de maduración del cerebro, éste padece algún tipo de lesión cuyas secuelas se van a ir manifestando a lo largo del ciclo vital, entre las cuales se ven a observar los síntomas que caracterizan el cuadro clínico de la enfermedad (Weinberger, 1987). En esta proposición, el término lesión no debe entenderse como una lesión única que es la causa última de la enfermedad. Se refiere a una condición que interfiere con el desarrollo normal del Sistema Nervioso Central (SNC) y que irremediablemente producirá una alteración en él.

Se han propuesto al menos tres formulaciones del desarrollo: aquellas que proponen una alteración en el cerebro prenatal o perinatal, otras que implican anomalías en el cerebro peri-adolescente, y las que argumentan procesos neuroregresivos progresivos posteriores a la aparición de la enfermedad (Keshavan,

Gilbert, y Diwadkar, 2006). Por otro lado, las consecuencias se van a ir manifestando en función de la interacción de la lesión y el proceso de desarrollo, así que la aparición de las manifestaciones clínicas no va a ser inmediata a la lesión.

Además, existe la posibilidad de un efecto acumulativo, ya que todo el desarrollo se va a sustentar en un cerebro ya dañado y susceptible a alteraciones. Así, la aparición de los síntomas estaría determinada por un proceso patológico inactivo hasta dicha afloración (Weinberger, 1987). Por tanto, existe un periodo de tiempo en el que aún existiendo una alteración, determinados síntomas no se manifiestan porque las estructuras cerebrales implicadas en dicho funcionamiento no han madurado aún. Sólo cuando surgen exigencias externas o ambientales para que entren en juego determinadas habilidades dependientes de aquellas estructuras dañadas durante el desarrollo, sólo entonces, es cuando se manifiestan las limitaciones propias de la enfermedad.

La mayor evidencia de un desarrollo alterado proviene de observaciones de la conducta premórbida, capacidad neurocognitiva premórbida, y anomalías físicas menores. Estos factores incluyen déficits sutiles en habilidades intelectuales generales, déficits selectivos en varias áreas cognitivas como la atención, el lenguaje o la memoria, así como anomalías físicas menores (malformaciones en las orejas y el paladar, o dismorfología facial) que indican un desarrollo temprano alterado (Keshavan, 2004).

Estas últimas anomalías podrían proporcionar pistas relevantes acerca del periodo en el que surge la enfermedad. Dworkin et al. (1993) hallaron que aquellos niños que tenían padres con anomalías físicas menores desarrollan trastornos del

espectro de la esquizofrenia con mayor frecuencia que otro tipo de psicopatología. Además, también se ha documentado una mayor presencia de anomalías físicas menores entre personas con un alto riesgo de padecer esquizofrenia en comparación con personas sanas, aunque no predicen los síntomas psicóticos (Lawrie et al., 2001). Sin embargo, estos datos no responden a la pregunta de la localización anatómica cerebral donde se gesta la patología.

El hecho de que las alteraciones premórbidas sean generalizadas (McCabe, 2008) sugiere que la esquizofrenia podría no estar caracterizada por una lesión focal, sino más bien por una desconexión corticocortical generalizada. Los estudios de neuroimagen en primeros episodios, indican una reducción significativa del volumen de la materia gris en el cortex asociativo heteromodal, tálamo, cerebelo y ganglios basales (Sentón, Dickey, Frumin, y McCarley, 2001). Este hallazgo sugiere que las alteraciones estructurales cerebrales están presentes ya en las fases tempranas de la enfermedad (Van Haren, Cahn, Hulshoff Pol, y Kahn, 2008). Estudios con familiares de primer grado también han arrojado datos de reducción de la materia gris en áreas cerebrales (cortex prefrontal, temporal tálamo), además de un ensanchamiento ventricular, falta de asimetría cerebral y reducción en el volumen total de la materia blanca (Lawrie, 2004).

Otras evidencias de afectación del desarrollo cerebral durante las fases tempranas provienen de estudios que han descubierto anomalías en el dermatoglifo (Rosa, Fananas, Bracha, Torrey, y Van Os, 2000) o signos neurológicos menores en adultos con esquizofrenia (Heinrichs y Buchanan, 1988).



### 1.3.2.2 Hipótesis de la Neurodegeneración

Las características degenerativas de la enfermedad ya fueron descritas por Kraepelin (1919). Kraepelin sostuvo que la esquizofrenia se distinguía del resto de las psicosis en el deterioro progresivo de su curso, el cual se caracterizaba por la aparición de síntomas floridos que culminaba con un estado de afectación cognitiva severa, similar a un estado demencial. Por definición, un trastorno neurodegenerativo es una enfermedad progresiva del sistema nervioso que se inicia por procesos bioquímicos específicos, a menudo con una base genética subyacente, que conlleva una histopatología con manifestaciones clínicas asociadas (Hardy y Gwinn-Hardy, 1998). La aparición de los síntomas clínicos dependería así de la interacción existente entre la fisiopatología subyacente, los procesos madurativos normales, la capacidad individual para ofrecer respuestas de neuroplasticidad adaptativas, y la reserva cognitiva (Jarskog y Gilmore, 2006). Por tanto, los trastornos neurodegenerativos podrían permanecer “silenciados” clínicamente hasta que ocurra un daño fisiopatológico que supere un determinado umbral.

Pantelis et al. (2003) han realizado estudios de neuroimagen estructural longitudinales con pacientes prodrómicos con alto riesgo de desarrollar psicosis, y han hallado una pérdida progresiva de materia gris en el cortex frontal inferior, temporal medial y cingulado, pero sólo en aquellos que posteriormente evolucionaron a un trastorno psicótico. En otros estudios en los que se han examinado pacientes con esquizofrenia de aparición temprana, se han identificado cambios volumétricos cerebrales progresivos comparados con sujetos sanos normales, incluyendo ensanchamiento de los ventrículos laterales (Rapoport, Giedd, Kumra, 1997) y pérdida

de materia gris en el cortex frontal, temporal y parietal (Gogtay et al., 2004; Thompson et al., 2001).

En estudios similares con pacientes que presentaban un primer episodio se ha identificado un progresivo ensanchamiento ventricular, una pérdida progresiva de volumen cortical en los hemisferios cerebrales (DeLisi et al., 1997), y en el volumen de la materia gris cerebral (Cahn et al., 2002). También se han asociado la pérdida progresiva de materia gris cortical y ensanchamiento ventricular, con la severidad de los síntomas clínicos en pacientes varones con esquizofrenia (Mathalon, Sullivan, Lim, y Pfefferbaum, 2001).

Se han realizado varios estudios longitudinales en pacientes con un primer episodio psicótico, y en ellos se ha observado que el ensanchamiento ventricular y la pérdida de materia gris cortical se correlaciona con un peor desenlace funcional (Cahn et al., 2002). Gur et al. (1998) llevaron a cabo un estudio longitudinal con primeros episodios psicóticos, pacientes previamente tratados y un grupo control, y hallaron que la pérdida de volumen cortical frontal se asociaba con una menor mejoría de los síntomas negativos y con una mayor mejoría en síntomas positivos. Aunque también informaron de una reducción significativa en el lóbulo temporal, ésta aparecía en igual extensión en la muestra sana, por lo que no es posible determinar si se debe a la patología o al envejecimiento normal. En los pacientes previamente tratados con antipsicóticos típicos y atípicos (dosis equivalente diaria de clorpromacina = 601,7 mg/kg), la reducción del volumen cortical se asociaba con un mayor declive cognitivo. Davis et al. (1998) encontraron, de manera similar, un ensanchamiento ventricular en aquellos pacientes que mostraban un peor resultado.

Por último, cabe destacar que en la esquizofrenia de inicio temprano se ha encontrado una correlación entre la pérdida progresiva de la circunvolución temporal superior derecha con un peor desenlace clínico (Jacobsen et al., 1998), y la pérdida cortical fronto-temporal con una peor sintomatología positiva y negativa, y con un mayor deterioro neurocognitivo (Thompson et al., 2001).

Se han propuesto una serie de mecanismos que podrían subyacer a los cambios neuroprogresivos hallados en la esquizofrenia, entre los cuales destacan la excitotoxicidad del glutamato (Goff y Coyle, 2001), el estrés oxidativo (Mukerjee, Mahadik, Scheffer, Correnti, y Kelkar, 1996), la sensibilización neuroquímica (Lieberman, Sheitman, y Kinon, 1997) y una activación alterada de la apoptosis (Benes, 2004).

De los datos presentados parece desprenderse la idea de que existe una correlación entre los déficits estructurales cerebrales progresivos y un peor desenlace clínico y cognitivo. Sin embargo, estos hallazgos no han sido replicados en todos los estudios (Van Haren et al., 2003).

### 1.3.3 Neuroimagen en la esquizofrenia

#### **1.3.3.1 Neuroimagen estructural**

Los estudios de neuroimagen estructural han proporcionado resultados prometedores e interesantes, a la vez que contradictorios e inconsistentes. El aumento del tamaño de los ventrículos laterales y del tercer ventrículo parece ser el hallazgo más replicado (Shenton, Dickey, Frumin, y McCarley, 2001; Crespo-Farroco, Arango, Bernardo, y Parellada, 2003; Hulshoff Pol, Schnack, Bertens, van Haren, van der Tweel et al., 2002). En ocasiones se ha criticado el sesgo de este hallazgo condicionado por los hechos de que son las estructuras que requieren una metodología más sencilla para la medición y que el aumento ventricular podría darse por alteraciones en otras partes del cerebro (Crespo Facorro et al., 2003). También podría existir un componente familiar en el aumento ventricular (Weinberger, De Lisi, Neophytides, y Wyatt, 1981). Por otro lado, el aumento de tamaño ventricular (en concreto del tercer ventrículo) no se ha podido relacionar con otras variables clínicas, incluyendo la edad de aparición de la enfermedad, el número de hospitalizaciones, el tratamiento previo, ajuste premórbido o subtipo de esquizofrenia (Boronov et al., 1985; Williamson, 2006).

*Volumen Cerebral y Sustancia Gris Total.* Ward, Friedman, Wise, y Schulz (1996) hallaron en un meta-análisis que la reducción en el tamaño cerebral y craneal era pequeño, aunque significativo. En cuanto a la sustancia gris cortical total, Zipursky, Lim, Sullivan, Brown, y Pfefferbaum, (1992) encontraron una reducción total pequeña, del 7%, que variaba en función de la región estudiada. Indican también que las áreas

frontales y frontotemporales son las que mayor reducción mostraban, mientras que las parietales muestran la menor reducción. Además, el volumen total de sustancia gris correlacionaba débilmente con los síntomas negativos manifestados por los pacientes.

*Lóbulo Frontal.* Existen estudios que ponen de manifiesto una reducción del volumen en la materia gris en pacientes crónicos y de sustancia blanca en primeros episodios (Harvey et al., 1993), en la sustancia blanca (Breier et al., 1992). Otros estudios proponen una reducción volumétrica de la circunvolución inferior bilateral (Buchanan, Vladar, Barta, y Pearson, 1998) y materia gris prefrontal dorsolateral (Gur et al., 2000), la cual se asociaba con un peor rendimiento en tareas de atención y funcionamiento ejecutivo y con una mayor gravedad de síntomas negativos (Gur et al., 2000). También se ha encontrado una reducción del bulbo olfatorio en pacientes con esquizofrenia (Turetsky et al., 2000).

*Lóbulos Temporales.* Shenton et al. (2001) hallaron una reducción del volumen del lóbulo temporal en el 61% de los estudios revisados que afectaba con mayor intensidad a la amígdala, al hipocampo y a la región parahipocámpica (Razi et al., 1999). Por otro lado, Barta, Pearlson, Powers, Richards, y Tune (1990) asocian un menor volumen de la circunvolución temporal superior izquierda con la gravedad de las alucinaciones auditivas. Onitsuka et al., (2004) obtuvieron resultados similares, según los cuales, las alucinaciones se asociaban con volúmenes más pequeños del giro temporal medio y superior izquierdo. Por otro lado, Velakoulis et al. (2002) informan de una reducción progresiva del volumen del lóbulo temporal medio a lo largo del curso de la enfermedad.

*Ganglios Basales.* Los resultados obtenidos no son consistentes. Algunos muestran un aumento (Bryant, Buchanan, Vldar, Breier, y Rothman, 1999), mientras que otros informan de lo contrario, es decir, una reducción (Lawrie et al., 1999). Tal y como han sugerido Chakos et al (1994), la exposición a la medicación antipsicótica podría interefrir y actuar como variable de confusión. Estos autores encontraron que el aumento del volumen del núcleo caudado es secundario al efecto de los antipsicóticos típicos.

*Tálamo.* Al igual que con los ganglios basales, no hay unanimidad respecto a las alteraciones del tálamo. Se ha encontrado una reducción del volumen talámico en pacientes con primer episodio (Ettinger et al., 2001). De manera más concreta, Kemether et al. (2003) encontraron que las personas con esquizofrenia mostraban una reducción del volumen de subregiones talámicas (núcleos mediodorsales y pulvinar).

### **1.3.3.2 Neuroimagen funcional**

Los estudios iniciales se centraron en el cortex frontal, en lo que se describió como hipofrontalidad, y éste ha sido el hallazgo más replicado mediante la técnica de tomografía por emisión de positrones (PET). Este patrón de hipofrontalidad ha sido más consistentemente replicado en pacientes crónicos, con predominio de síntomas negativos, y con una larga trayectoria de tratamiento con fármacos antipsicóticos (Wolkin et al., 1992).

*Funciones Ejecutivas-Memoria de trabajo.* Para la evaluación de la función cerebral frontal de los pacientes durante la toma del PET, las pruebas neuropsicológicas

más empleadas incluyen el test de la Torre de Londres, y el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (López-Ibor y López-Ibor, 2003). Sin embargo, la ejecución adecuada de estos tests requiere también de la participación activa y adecuada de otras estructuras corticales y subcorticales (Tien, Schlaepfer, Orr y Pearlson, 1998). Para la evaluación de la memoria de trabajo, se ha utilizado frecuentemente la versión A-X del Continuous Performance Test, (CPT, Conners, 1995).

*Atención.* En estos estudios publicados, cuando la demanda de atención aumentaba porque exigía procesos cognitivos controlados, se observó que los patrones de actividad cerebral en los pacientes con esquizofrenia diferían más de aquellos normales, que cuando se demandaban procesos de atención automáticos (Ortuño et al., 2002; Ojeda et al., 2002). Así, los autores observaron un patrón disfuncional por déficit de activación prefrontal dorsolateral, motora suplementaria y cíngular, además de un patrón compensatorio con una sobreactivación orbitofrontal.

*Memoria.* Crespo-Farroco et al. (2001) hallaron que los pacientes con esquizofrenia muestran un patrón de activación diferente a los sujetos sanos en tareas de reconocimiento de material novedoso frente a tareas que requieren material aprendido. Concretamente, diferían de los sujetos controles en su patrón de activación de regiones del cíngulo anterior, tálamo derecho y cerebelo bilateral. Cuando además trataban de recordar palabras previamente bien aprendidas, también mostraban una menor activación de la corteza prefrontal, área motora suplementaria, tálamo y cerebelo. Los autores interpretan estos hallazgos en términos de una desconexión en los circuitos córtico-talámico-cerebelosos.

## 1.4. NEUROPSICOLOGÍA DE LA ESQUIZOFRENIA

Aunque la consideración de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia existe desde hace un siglo con las aportaciones de Kraepelin (1919), tan sólo en las últimas dos décadas se ha contribuido concienzudamente en determinar y clarificar la extensión y la naturaleza de dichas alteraciones (Harvey y Sharma, 2002b).

### 1.4.1 Perfil y magnitud del deterioro cognitivo asociado a la esquizofrenia

La evidencia más objetiva que apoya la importancia de los déficits cognitivos en la esquizofrenia proviene de los resultados de los pacientes en pruebas neuropsicológicas. Estos resultados sugieren en su mayoría, (Heinrichs y Zakzanis, 1998), una afectación moderada o grave. El deterioro mostrado en algunas áreas (vigilancia, fluidez verbal o funciones ejecutivas) puede alcanzar 2 desviaciones estándar por debajo de la media de controles sanos (Heinrichs y Zakzanis, 1998). Por otro lado, hay estudios que sugieren que el 27% de los pacientes (y el 85% de la población general) no muestra deterioro clínico neuropsicológico (Palmer et al., 1997). Sin embargo, Kremen, Seidman, Faraone, Toomey, y Tsuang (2000) demostraron que estos pacientes que se encuentran “dentro de los límites normales” tienen un funcionamiento premórbido más alto. De esta manera demuestran que el funcionamiento cognitivo se encuentra muy por debajo de aquel que cabría esperar dado el nivel premórbido y el nivel educativo de sus progenitores. En otro estudio similar, Wilk, Gold, McMahon, Iannone, y Buchanan (2005) hallaron que los pacientes ejecutaban peor las tareas de memoria y velocidad de procesamiento visual, mientras que obtenían puntuaciones superiores en comprensión



verbal y organización perceptual en comparación con el grupo control. Proponen que el hecho de puntuar dentro de los valores normales de la población general no descarta que exista deterioro cognitivo en comparación con su capacidad premórbida y estimación de funcionamiento cognitivo, y sugieren que éste es una característica central de la enfermedad. Además, los resultados de estudios con gemelos monocigóticos discordantes para esquizofrenia, han señalado que la mayoría de afectados rinden peor que sus hermanos gemelos no afectados (Goldberg et al. 1990).

El deterioro cognitivo es difuso y generalizado, aunque no todas las áreas muestran la misma severidad en el deterioro. Según la revisión realizada por Harvey y Keefe (1997), las áreas más severamente dañadas son memoria verbal, funcionamiento ejecutivo, atención o vigilancia, fluidez verbal y velocidad motora (2-3 desviaciones estándar por debajo de la media de controles sanos). Las áreas que presentan un daño moderado son atención sostenida, memoria a largo plazo, habilidades visuomotoras y memoria de trabajo (1-2 desviaciones estándar). Por último, las áreas que están levemente dañadas serían las habilidades perceptivas, las escalas globales de inteligencia (verbal y manipulativa) y memoria de reconocimiento (0,5-1 desviaciones estándar).

Figura 1.2. Severidad del deterioro en las áreas cognitivas en la esquizofrenia (Harvey et al. 2002)

<i>Leve</i>	<i>Moderada</i>	<i>Severa</i>
Percepción	Distraibilidad	Vigilancia
Memoria (reconocimiento)	Memoria (evocación)	Aprendizaje
Denominación	Memoria de Trabajo	Funciones Ejecutivas
	Visuoespacial	Fluidez Verbal
		Psicomotricidad

A continuación se muestran las alteraciones halladas en cada área específica:

#### **1.4.1.1 Atención y vigilancia**

Parece que la atención en los pacientes se encuentra afectada de forma difusa y marcada. Se han aplicado numerosos paradigmas experimentales en la evaluación de la atención, tales como el enmascaramiento retroactivo (backward masking), escucha dicótica, recuerdo inmediato de series, tareas de tiempo de reacción, *Span of Apprehension Tests* (SPAN), y Continuous Performance Test (CPT) (Bombín, 2004). Las funciones cognitivas implicadas en estas tareas son el almacenamiento sensorial, procesamiento de la información, atención sostenida o vigilancia (se refiere a la capacidad para mantener la atención durante un determinado periodo de tiempo), atención dividida (implica procesos de distribución o división de la atención de forma simultánea) y atención selectiva (capacidad de atender a estímulos en presencia de distractores).

Las tareas de recuerdo inmediato de series de números o letras muestran un deterioro moderado en los pacientes con esquizofrenia (Aleman et al., 1999). Además, el deterioro se encuentra presente tanto en tareas con presencia de distractores, como en aquellas en las no se utilizan distractores, sugiriendo la existencia de deterioro de las funciones más básicas de atención y memoria inmediata (Oltmans y Neale, 1975; Arango, Bartko, Gold, y Buchanan, 1999).

Las tareas de SPAN y enmascaramiento retroactivo evalúan el procesamiento visual de carácter automático en las etapas iniciales. En este tipo de tareas, los pacientes con esquizofrenia ofrecen un rendimiento peor que los controles, especialmente si aumenta el número de distractores, lo que podría indicar un enlentecimiento del proceso de almacenamiento visual (Davidson y Neale, 1974). El enmascaramiento retroactivo, por su parte, implica la identificación de estímulos visuales presentados mediante un taquitoscopio, los cuales son seguidamente enmascarados por otros estímulos. En este tipo de tareas, los pacientes con esquizofrenia necesitan un intervalo de tiempo mayor entre el estímulo diana y el enmascarador para poder identificar el estímulo diana de manera correcta (Knight, 1992; Nuechterlein y Dawson, 1994).

Los pacientes también rinden de manera deficiente en tareas simples de tiempos de reacción que requieren una respuesta motora simple ante la presencia de estímulos visuales o auditivos. En las situaciones en las que el intervalo entre estímulos es corto y predecible, rinden de manera similar a los controles, pero su rendimiento empeora de manera significativa cuando los intervalos se prolongan (Nuechterlein y Dawson, 1984).

En las pruebas de escucha dicótica, en las que se mide atención selectiva, se les presenta simultáneamente estímulos verbales diferentes a cada oído mediante unos auriculares, y se pide a los pacientes que atiendan a uno ignorando el efecto distractor del otro. Los pacientes con esquizofrenia cometen más errores de omisión, indicando una mayor vulnerabilidad a la distracción (Helmsey y Richardson, 1980). También se han hallado diferencias respecto a los controles sanos en su rendimiento en el Test de Stroop (Arango et al., 1999; Chan, Yip, y Lee, 2004) y la parte A del Trail Making Test (Arango et al., 1999).

Probablemente la prueba más utilizada para la evaluación de la atención en la esquizofrenia es el Continuous Performance Test (CPT; Conners, 1995). Esta prueba evalúa atención sostenida, y los pacientes con esquizofrenia presentan un rendimiento disminuido en todos los parámetros cognitivos evaluados mediante este test (Walker, 1981; Javitt, Shelley, Silipo, y Lieberman, 2000).

#### **1.4.1.2 Aprendizaje y Memoria**

Las habilidades implicadas en el funcionamiento de la memoria incluyen, entre otras, aquellas asociadas al aprendizaje de material nuevo, retención y recuerdo de la información aprendida a través del tiempo, y el reconocimiento del material anteriormente presentado. En general, los pacientes con esquizofrenia presentan un mayor deterioro en la capacidad de aprendizaje respecto a la fijación inmediata del material (Aleman, Hijman, De Haan y Kahn, 1999).

El deterioro hallado en la *memoria declarativa o episódica* es uno de los más severos y replicados. Además, la capacidad para aprovecharse de estrategias semánticas se encuentra reducida en la esquizofrenia (Saykin et al., 1991). La memoria declarativa o episódica consiste en la codificación, almacenamiento y recuperación del material biográfico vivido en primera persona. Los pacientes muestran dificultades en la estructuración semántica de la información, llegándose a plantear este déficit como el más notable entre los presentes en la esquizofrenia (Aloia, Gourovitch, Weinberger, y Goldberg, 1996).

Además, tienden a recordar menos información que las personas sanas en el recuerdo libre, es decir, en aquella condición en la que se le pida que reproduzca la información previamente presentada sin pistas ni claves de ningún tipo (Paulsen et al., 1995). Los hallazgos referentes a la habilidad para el reconocimiento son más contradictorios, ya que algunos estudios informan de un deterioro leve en comparación con el hallado para el recuerdo (Calev, 1984; Saykin et al., 1991), mientras que otros indican que el deterioro es grave (Mohamed, Paulsen, O'Leary, Arndt, y Andreasen, 1999).

Los estudios sobre el deterioro en la *memoria procedimental* son escasos. La memoria procedimental, que consiste en la adquisición, almacenamiento y reproducción de movimientos o procedimientos adquiridos durante la vida, parece hallarse deteriorada levemente en la enfermedad. Los pacientes muestran un enlentecimiento en el aprendizaje motor, y más errores que las personas sanas (Kern et al., 1998).

La *memoria semántica* hace referencia a la red de asociaciones y conceptos en que se apoya nuestro conocimiento del mundo, es decir, al significado de los conceptos y las relaciones entre ellos. Parece que en los pacientes, la red semántica se encuentra menos desarrollada o con un número de conexiones inferior al que presentan las personas sanas (Harvey y Sharma, 2002a), tanto por una organización anormal, como por una reducción del tamaño del lexicón (Chen, Chen, y Lieh-Mak, 2000). Mediante el uso de escalas multidimensionales y técnicas de clustering, se ha hallado que a las redes semánticas en la esquizofrenia les falta organización y asociaciones lógicas (Aloia et al., 1996).

La relevancia del deterioro en memoria verbal se acentúa cuando se revisan los hallazgos que, consistentemente relacionan éstos déficits con el rendimiento social, adaptativo y ocupacional de los pacientes (Green, Kern, y Heaton, 2004).

En cuanto a la memoria visual, si bien los estudios no son tan numerosos, éstos indican que el deterioro no es tan pronunciado como en la memoria verbal (Aleman et al., 1999; Heinrichs y Zakzanis, 1998).

Aunque se ha sugerido que los déficits mnésicos en la esquizofrenia son desproporcionados en comparación con el resto de áreas cognitivas (Tamley, McKenna, Mortimer, Hammond, y Baddeley, 1992), estos déficits también se encuentran presentes en patologías afectivas, por lo que carecen de especificidad (Sackeim et al., 1992).

#### **1.4.1.3 Memoria de Trabajo**

La memoria de trabajo, también llamada memoria operativa, se refiere a la capacidad para mantener activamente (a la vez que es procesada) una limitada cantidad de información durante un periodo breve de tiempo (Baddeley y Hitch, 1974). En su conceptualización de la memoria de trabajo, Baddeley y Hitch (1974) propusieron la existencia de tres componentes; el ejecutivo central, y dos componentes subordinados, a saber, la agenda visuoespacial y el bucle fonológico. Éstos serían los responsables de la memoria inmediata, la repetición activa, la distribución de los recursos atencionales, almacenamiento a más largo plazo y manipulación de representaciones cognitivas complejas. Dado que su adecuado funcionamiento depende en gran medida de procesos atencionales y ejecutivos, se puede encontrar bajo el epígrafe de déficits atencionales o disfunción ejecutiva. Tradicionalmente se han utilizado pruebas como Dígitos Inversos y Letras y Números del (Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos-III) (WAIS-III) para evaluar la memoria de trabajo.

Se han encontrado alteraciones en la memoria de trabajo tanto en pacientes con esquizofrenia, como en familiares y en pacientes del espectro esquizofrénico (Spitzer, 1993; Gold, Carpenter, Randolph, Goldberg, y Weinberger, 1997). De hecho, algunos autores describen la memoria de trabajo como un componente básico de los déficits cognitivos en la esquizofrenia (Goldman-Rakic, 1994; Silver, Feldman, Bilker, y Gur, 2003). Se ha sugerido también que los circuitos neuronales que incluyen las regiones corticales prefrontales están relacionados con la memoria de trabajo (Callicott et al., 1999; Goldman-Rakic, 1994) y que éstos podrían verse alterados significativamente en la esquizofrenia (Callicott et al., 1999).

La alteración en la memoria de trabajo no parece estar relacionada con la sintomatología (Stratta, 1997; Perry et al., 2001), si bien algunos autores han encontrado una correlación significativa con la presencia de mayor sintomatología positiva (Carter et al., 1996).

#### **1.4.1.4 Velocidad de Procesamiento**

Muchas pruebas neuropsicológicas requieren que el sujeto procese la información rápidamente y éste puede verse comprometido por un deterioro en la velocidad de procesamiento de la información. Un ejemplo de este tipo de tarea sería el subtest Clave de Números del WAIS-III (Wechsler, 2001). También es sensible a los efectos secundarios de la medicación y síntomas extrapiramidales (Keefe y Eesley, 2006).

Recientemente, Brebion, David, Bressany y Pilowsky (2006) han subrayado que el enlentecimiento en la velocidad de procesamiento es un importante predictor del deterioro en la memoria verbal en los pacientes con esquizofrenia. Por otro lado, Van Beilen et al. (2004) informan que era la lentitud en velocidad de procesamiento la que predecía la dificultad en fluidez verbal en pacientes con esquizofrenia, y no en los sujetos sanos.

#### **1.4.1.5 Fluidez Verbal**

En tareas de fluidez verbal, tanto la fonológica (capacidad para producir el máximo número posible de palabras que empiecen por una determinada letra en un



determinado periodo de tiempo) como la semántica (capacidad para producir el máximo número posible de palabras que se incluyan en una determinada categoría en un determinado periodo de tiempo), los pacientes con esquizofrenia producen menos palabras que los sujetos sanos. Además, también producen frecuentemente palabras inadecuadas, como frutas en vez de vegetales (Keefe y Eesley, 2006).

El deterioro en la fluidez verbal no se ha limitado sólo a los pacientes, ya que también se ha encontrado un déficit similar en familiares de pacientes con esquizofrenia lo que podría ser un marcador familiar para la esquizofrenia (Chen, Chen, Chan, Lam, y Lieh-Mak, 2000). Algunos autores hablan de un deterioro más acusado en la fluidez semántica que en la fonológica. Por ejemplo, Bokar y Goldberg (2003) recogieron 13 estudios en un meta-análisis, hallando que el tamaño del efecto era mayor para la fluidez semántica que para la fonológica ( $d=1,23$  y  $d=1,01$ , respectivamente). Otro meta-análisis más reciente realizado con 84 estudios (Henry y Crawford, 2005) ha hallado resultados similares en relación a la magnitud del deterioro diferencial de la fluidez semántica en comparación con la fonológica.

#### **1.4.1.6 Funcionamiento ejecutivo**

Las funciones ejecutivas, término acuñado por Lezak (1995), se refieren a las capacidades para formular objetivos, planear cómo conseguirlos y llevar a cabo satisfactoriamente los planes planteados. Se considera un constructo para resolver problemas, incluyendo la formulación de estrategias, evaluación de su utilidad, selección de la mejor estrategia evitando los efectos negativos de información irrelevante, y descarte de las estrategias que pierden su utilidad. Las funciones

ejecutivas se han conceptualizado como un sistema de orden superior que dirige el resto de funciones ejecutivas.

Las estructuras implicadas en las funciones ejecutivas son las áreas prefrontales y sus conexiones recíprocas con otras áreas corticales y subcorticales, tales como los ganglios basales, la amígdala, el diencefalo y el cerebelo (Nelly y Best, 1989; Stuss y Benson, 1986). Las pruebas neuropsicológicas más utilizadas para evaluar las funciones ejecutivas han sido las pruebas de fluidez verbal, el Halstead Category Test, La Torre de Hanoi, la Torre de Londres, y el Wisconsin Card Sorting Test (WCST).

Probablemente la prueba más utilizada para evaluar las funciones ejecutivas en la esquizofrenia haya sido el WCST. La mayor parte de los estudios que han utilizado el WCST han mostrado que los pacientes con esquizofrenia cometen más perseveraciones y completan menos categorías que los sujetos sanos (Morrison-Stewart et al., 1992; Arango et al., 1999). Los estudios realizados con el Test de Categorías demuestran que los pacientes con esquizofrenia tienen dificultades a la hora de abstraer y contrastar hipótesis (Heaton, Baade, y Jonson, 1978).

Los estudios que han evaluado el rendimiento en el WCST con técnicas de neuroimagen sugieren una reducción del flujo sanguíneo en la esquizofrenia en el cortex dorsolateral prefrontal durante la ejecución de dicha tarea (Goldberg et al., 1987; Weinberger, De Lisi, Neophytides, y Wyatt, 1981; Parellada et al., 1994).

El rendimiento tan pobre que muestran los pacientes con esquizofrenia en el WCST (Goldberg, Weinberger, Berman, Pliskin, y Podd, 1987) y la reducción de la actividad en el cortex prefrontal dorsolateral durante la ejecución de este test, llevó a la

elaboración de la hipótesis de la hipoactivación frontal en la esquizofrenia. También se consideró la semejanza que mostraban los pacientes con esquizofrenia con aquellos pacientes que habían padecido un daño cerebral a nivel del lóbulo frontal. Ambos presentan un cuadro similar en la medida en que incluye deficiencias en planificación, mal ajuste social, limitada autoconciencia, embotamiento afectivo y anhedonia (Weinberger, 1987).

#### 1.4.2 Relación entre el deterioro neurocognitivo y la sintomatología clínica

Se podría argumentar que si los déficits neurocognitivos estuviesen causados por los síntomas de la enfermedad, entonces los primeros deberían desaparecer cuando los éstos desapareciesen. Sin embargo, no es eso lo que se ha encontrado en los pacientes con esquizofrenia, es decir, que no se ha descubierto ningún cambio en el rendimiento cognitivo cuando los síntomas psicóticos remiten (Harvey, Keefe, et al., 1990).

La mayoría de los estudios que han investigado la relación entre los síntomas positivos y los déficits cognitivos han demostrado que la severidad de las alucinaciones u otros síntomas positivos no está relacionada con la gravedad del deterioro cognitivo (Addington, Addington y Maticka-Tyndale, 1991; Davidson et al., 1995). Además, los estudios que han evaluado a los pacientes durante el brote psicótico y después de éste han informado que el deterioro cognitivo permanece estable mientras está presente el brote y después de éste (Harvey, Docherty, Serper, y Rasmussen, 1990). De hecho, la presencia de los déficits cognitivos ya antes de la aparición de los primeros signos de la esquizofrenia en áreas como la memoria a corto plazo (Harvey, Winters, Weintraub, y Neale, 1981) y la atención (Cornblatt, Obuchowski, Roberts, Pollack, y Erlenmeyer-

kimling, 1999) indican que probablemente las alteraciones cognitivas no están causadas por la presencia o gravedad de los síntomas positivos como los delirios y las alucinaciones.

Sin embargo, la relativa independencia existente entre los síntomas positivos y los déficits cognitivos se ha visto esporádicamente puesta en entredicho, ya que algunos estudios han hallado correlaciones positivas entre los síntomas positivos y la memoria de trabajo (Carter et al., 1996), distraibilidad auditiva (Walker y Lewine, 1988), deterioro en el procesamiento auditivo (Rubin et al., 1995) y monitorización (Keefe, Arnold, Bayen, McEvoy, y Wilson, 2002).

En cuanto a los síntomas negativos, a diferencia de los positivos, varios estudios plantean que éstos se relacionan con los déficits cognitivos (Addington et al., 1991; Strauss, 1993; Tamlyn et al., 1992). Sin embargo, esta relación podría deberse, al menos parcialmente, por la superposición de los conceptos y las medidas utilizadas, ya que algunas de las definiciones de síntomas negativos contienen aspectos cognitivos. Por ejemplo, tanto la medida neurocognitiva fluidez verbal como el síntoma negativo espontaneidad y fluidez en la conversación, miden la velocidad a la que los pacientes generan el habla.

#### 1.4.3 Relación entre el deterioro neurocognitivo y el rendimiento funcional

El deterioro de la *atención* puede derivar en dificultades para seguir y mantener conversaciones sociales e incapacidad para responder y seguir instrucciones importantes relativas al tratamiento, terapia o funciones en el trabajo. Además, las actividades que

pueden parecer simples como leer o ver la televisión se convierten en laboriosas o imposibles (Harvey y Feefe, 1997). Green (1996) ya apuntó que la vigilancia se asocia con varios aspectos del desenlace funcional, como los déficits sociales, el funcionamiento social y la adquisición de habilidades.

Parece crucial la capacidad para almacenar y recuperar información (*memoria*) en las tareas relacionadas con el trabajo, relaciones sociales y actividades de la vida diaria. Por ejemplo, Bryson y Bell (2003) han hallado que la memoria verbal se asocia con una mejoría en el rendimiento laboral, mientras que Jaeger, Czobor, y Berns (2003) descubrieron, además, que predice la capacidad para funcionar de manera independiente en el trabajo y en la escuela. En un estudio reciente (Rempfer, Hamera, Brown, y Cromwell, 2003) hallaron que la memoria verbal se asocia a la habilidad para hacer compras, medida ésta última en una situación real, in vivo. La memoria visual se ha correlacionado de manera moderada con la situación laboral (Gold, Wilk, McMahon, Buchanan, y Luck, 2003), el éxito en programas de rehabilitación psicosocial (Mueser, Bellack, Douglas, y Wade, 1991), funcionamiento social (Dickerson, Boronow, Ringel, y Parente, 1999). Sin embargo, su correlación con la capacidad funcional es mayor (Twamley et al., 2003).

Los déficits en la *memoria de trabajo* se han asociado con el rendimiento funcional, más concretamente con el status laboral alcanzado por el paciente (Mcgurk y Meltzer, 2000) y con el tiempo de permanencia en el trabajo (Gold et al., 2002). Además, el grado en que se benefician de la rehabilitación de habilidades sociales es menor entre los pacientes que muestran un deterioro en la memoria de trabajo (Smith, Hull, Huppert, y Silverstein, 2002).

La *velocidad de procesamiento de la información* se ha asociado con un elenco de características clínicamente importantes en la esquizofrenia, tales como las actividades de la vida diaria (Evans et al., 2003), permanencia en el trabajo (Gold, Goldberg, McNary, Dixon, y Lehman, 2002) y la capacidad para vivir autónomamente (Brekke, Raine, Ansel, Lencz, y Bird, 1997).

El deterioro en la *fluidez verbal* puede dañar el funcionamiento social y vocacional, ya que hace que la comunicación sea más difícil y torpe. Por ejemplo, Dickerson et al. (1999) hallaron que la fluidez verbal predice los cambios en el desenlace social y comunitario. En estudios similares, se ha descubierto que la fluidez verbal se asocia con la capacidad de autonomía en las áreas vocacionales y académicas, tras controlar el efecto de los síntomas negativos (Jaeger et al., 2003), además de las habilidades para resolver los problemas de la vida diaria (Revheim et al., 2006).

Las alteraciones de las *funciones ejecutivas* se derivan en limitaciones en el funcionamiento comunitario (Green, 1996), y actividades vocacionales y de la vida diaria (Velligan, 2000), como las habilidades de autocuidado y relaciones interpersonales. También se han relacionado con un peor contacto con la familia, menos ayudas económicas y con un aumento en el riesgo de un desenlace negativo (Evans et al., 2004).

#### 1.4.4. Relación entre el deterioro neurocognitivo y calidad de vida

La afirmación de que las personas con esquizofrenia padecen un deterioro importante en su calidad de vida ha sido previamente relatado (Alptekin, Akvardar, Kivircik, Dumlu, Işık, et al., 2005). Los déficits cognitivos, junto con la psicopatología contribuyen, a la discapacidad y a la pobre calidad de vida, incluyendo el estatus ocupacional (Green, 1996) y el estatus social (Dickerson, Ringel, Parente, 1998). Si bien la literatura previa ha descrito la correlación entre estas variables, el modo en que interactúan, y la contribución específica de estos déficits en la calidad de vida, no está todavía esclarecido.

Algunos autores han observado que existe una relación entre la calidad de vida y otras variables clínicas, tal como la psicopatología general (Heslegrave, Awad, Voruganti, 1997; Wegener, Redoblado-Hodge, Lucas, Fitzgerald, Harris, et al., 2005), trastornos afectivos (Dickerson et al., 1998; Smith, Hull, Goodman, Hedayat-Harris, Willson, et al., 1999), o la presencia de síntomas positivos o negativos (Addington y addington, 2000). Otros estudios han examinado también la influencia de los factores sociodemográficos, tales como la edad, el sexo y la educación, junto con el estatus clínico (Sota y Heinrichs, 2004; Alptekin et al., 2005; Hansson, Middelboe, Merinder, Bjarnason, Bengtsson-Tops, et al., 1999), hallando una interacción significativa entre estas variables y la calidad de vida. Sin embargo, los resultados respecto a variables neuropsicológicas no son concluyentes. Mientras que algunos estudios han encontrado una interacción significativa entre déficits cognitivos y una peor calidad de vida (Matsui, Sumiyoshi, Arai, Higuchi, y Kurachi, 2007; Sota y Heinrichs, 2004; Alptekin et al., 2005; Aksaray, Oflu, Kaptanoğlu, y Bal, 2002), otros publican hallazgos negativos (Heslegrave et al., 1997; Wegener et al., 2005). Una posible explicación para estas diferencias podrían ser las diferencias metodológicas y la selección de factores

cognitivos incluidos en cada estudio. Publicaciones recientes (Ojeda, Peña, Sánchez, Elizagárate, y Ezcurra, 2008; Dickinson, Ramsey, y Gold, 2007; Sánchez, Ojeda, Peña, Elizagárate, Yoller, et al., en prensa) sugieren que la velocidad de procesamiento juega un papel muy importante en la interacción entre cognición, síntomas clínicos y discapacidad en la esquizofrenia. Y estas son variables que no estaban incluidas en la literatura previa de predicción de calidad de vida en la enfermedad.

Ritsner (2007) consideró el rol de las variables sociodemográficas, incluyendo edad, sexo, educación en calidad de vida, junto con variables clínicas y neuropsicológicas. Halló que un mejor funcionamiento cognitivo (funcionamiento ejecutivo, atención, memoria y habilidades motoras) estaba significativamente asociado con una mayor calidad de vida, independientemente de otros factores relacionados. Sota y Heinrichs (2004) informaron de que la edad, el género y las variables neuropsicológicas (funcionamiento ejecutivo y memoria verbal) se asociaban con la calidad de vida, mientras que los síntomas clínicos (positivos o negativos) no lo hacían.

Sin embargo, los estudios previos no han considerado el rol específico de la discapacidad funcional sobre la calidad de vida, y como otras variables influyen en la calidad de vida además de la discapacidad funcional.



## 1.5. EVOLUCIÓN DE LOS DÉFICITS COGNITIVOS EN LA ESQUIZOFRENIA

El curso de los déficits neuropsicológicos conlleva implicaciones tanto a nivel práctico como teórico, y está directamente relacionado con el debate existente entre las hipótesis del neurodesarrollo y la neurodegeneración. Según la primera, el deterioro cognitivo se mantendría estable a lo largo del curso de la enfermedad, mientras que la segunda predeciría que el deterioro sería progresivo, siguiendo un curso insidioso. El procedimiento ideal para determinar el curso de los déficits cognitivos sería un estudio longitudinal controlado con muestras de primeros episodios (Elliot & Sahakian, 1995).

### 1.5.1. Evolución de los déficits cognitivos en Primeros Episodios Psicóticos (PEP)

La mayor evidencia que apoya la importancia de los déficits cognitivos en la esquizofrenia proviene de la grave afectación que muestran los pacientes en los tests cognitivos en las fases iniciales de la enfermedad.

En el estudio de Andreasen (2004) se sugiere que el rendimiento cognitivo de los pacientes con primer episodio se encuentra deteriorado desde la aparición de la enfermedad, y que podría estar presente antes de la aparición de los síntomas clínicos. Describen un rendimiento cognitivo estable tras dos años de evolución, con una leve mejoría en atención, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento de la información.

A los 9 años, en cambio, el curso cognitivo empieza a presentar un deterioro lento, pero progresivo, que afecta a todas las áreas cognitivas analizadas, siendo más acusado en velocidad de procesamiento de la información, memoria y velocidad psicomotriz. Además, sugieren que el curso del deterioro no es paralelo al de otras medidas, como volumen cerebral o cronificación de los síntomas negativos.

Stirling et al. (2003) hicieron un seguimiento a una muestra de 49 pacientes con psicosis durante unos 10 y 12 años. Proponen la posibilidad de que exista un patrón diferencial de rendimiento y curso evolutivo para diferentes áreas cognitivas. No encuentran diferencias significativas en pruebas como Rompecabezas o Historias del WAIS-III o en memoria visual respecto al rendimiento en el primer brote, pero en el seguimiento muestran deterioro. También indican que el pobre rendimiento inicial en fluidez verbal, memoria de caras y funciones ejecutivas tiende a mejorar y estabilizarse.

Las pruebas que mostraban deterioro suelen emplearse como medidas de organización espacial y relacionarse neuroanatómicamente con la participación del lóbulo parietal y conexiones parieto-frontales del hemisferio no dominante (Lezak, 1995).

Hoff et al. (2005) realizaron un seguimiento longitudinal a 21 PEP y tan sólo 8 participantes del grupo control durante 10 años. Observaron una falta de mejoría comparado con controles en funcionamiento intelectual verbal, recuerdo demorado verbal y no verbal e inhibición (Test Stroop).

1.5.2. Evolución de los déficits cognitivos en pacientes con esquizofrenia de larga evolución o crónica y pacientes geriátricos

De acuerdo con la revisión bibliográfica realizada por Ojeda, Sánchez, Ramírez, Ballesteros y Peña (2006), existen al menos 17 estudios con muestras que no estuviesen compuestas únicamente por primeros episodios psicóticos o pacientes geriátricos. De ellos, 6 refieren estabilidad de los síntomas cognitivos, 4 informan de una mejoría, 2 empeoramiento, 3 estabilidad con leve mejoría en algunas áreas y 2 estabilidad con leve empeoramiento en algunas áreas. En general, se observa que los estudios con periodos de seguimiento de un año informan de estabilidad en el rendimiento cognitivo.

Harvey y Sharma (2002b) proponen que la gravedad del deterioro cognitivo en pacientes mayores con esquizofrenia podría ser superior al que presentan los pacientes jóvenes, y que el deterioro sería aún más marcado en pacientes institucionalizados, con larga evolución de la enfermedad, y pobre pronóstico a largo plazo. También se han publicado algunos estudios que constatan estabilidad o cambios mínimos en pacientes que han tenido un curso y pronóstico de la enfermedad satisfactorio en términos generales (Heaton, 2001).

## 2. **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### 2.1 Objetivos

Un primer objetivo de este estudio es la determinación del perfil de rendimiento cognitivo de los pacientes que presentan un Primer Episodio Psicótico (PEP), y su comparación con el rendimiento de pacientes con esquizofrenia de larga evolución y un grupo control emparejados en edad, género y nivel educativo. Un segundo objetivo es establecer el patrón de evolución del rendimiento cognitivo de los pacientes con PEP y compararlo con el del grupo control durante los dos primeros años desde la aparición de la enfermedad. El objetivo final es establecer el valor predictivo del funcionamiento cognitivo basal como predictor del diagnóstico clínico del grupo de PEP, una vez confirmado dicho diagnóstico tras los dos años del inicio de la enfermedad.

### 2.2. Hipótesis

1. Los pacientes con un primer episodio psicótico (PEP) muestran un rendimiento cognitivo superior a los pacientes con esquizofrenia de larga evolución, e inferior al que presentan las personas sanas. Los dominios cognoscitivos afectados incluyen atención, memoria, funcionamiento ejecutivo, y velocidad y destreza motora.

2. El funcionamiento cognitivo en los pacientes se relaciona más con la sintomatología negativa que con la positiva, tanto en el primer episodio psicótico como en la esquizofrenia de larga evolución.
3. Los pacientes con un primer episodio psicótico (PEP) mostrarán un funcionamiento cognitivo estable o incluso mejoría, a los dos años de seguimiento respecto a la situación basal.
4. Todas las habilidades cognitivas mostrarán el mismo patrón de cambio o estabilidad en el curso del seguimiento en los pacientes con PEP.
5. El rendimiento cognitivo en la situación basal servirá para predecir el diagnóstico clínico final de los pacientes con PEP a los dos años de seguimiento.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1 Diseño y Participantes**

El presente trabajo es un estudio prospectivo en dos tiempos, con tres grupos de participantes; Primeros episodios psicóticos (PEP), pacientes con esquizofrenia de larga evolución y un grupo control. El grupo de PEP y el grupo control fueron evaluados a los dos años tras la evaluación basal.

Se reclutaron inicialmente para el estudio 71 pacientes diagnosticados con un primer episodio psicótico (PEP) de la Unidad de Primeros Episodios Psicóticos (UPEP) del Servicio de Psiquiatría del Hospital de Cruces. El Hospital de Cruces cubre el área hospitalaria de Vizcaya atendiendo a alrededor de 350.000 habitantes del territorio de Vizcaya y de la CAPV.

La muestra adicional de 97 pacientes con esquizofrenia de larga evolución fue reclutada a través del Hospital Psiquiátrico de Alava en Vitoria. Este hospital cubre el área de atención de alrededor de 250.000 habitantes y recibe derivaciones desde toda la CAPV, principalmente del territorio histórico de Alava. Los criterios para el diagnóstico de esquizofrenia (DSM-IV; APA, 1994) se obtuvieron mediante una entrevista clínica estructurada (SCD-I). El 100 % del grupo de pacientes con esquizofrenia se encontraba hospitalizado en el momento de su inclusión en el estudio.

En el momento de la inclusión en el estudio todos los pacientes, tanto con un PEP como con esquizofrenia de larga evolución, estaban bajo tratamiento con

medicación antipsicótica atípica. Los criterios de exclusión para ambas muestras incluyeron historia previa de falta de conciencia (>1 hora), retraso mental, afectaciones neurológicas relevantes incluyendo accidente cerebrovascular, hipertensión, y déficits sensoriales significativos. Todos los participantes tomaron parte voluntariamente en el estudio y proporcionaron un consentimiento informado. El protocolo de estudio fue aprobado por los Comités de Ética y de Investigación de ambos hospitales.

Además se reclutaron 34 participantes sanos emparejados con los grupos de pacientes en términos de edad, género y nivel educativo. Los criterios de exclusión fueron los mismos que los empleados para los pacientes y adicionalmente, ausencia de enfermedad psiquiátrica relevante.

### 3.2. Evaluación Psicopatológica

La evaluación psicopatológica fue llevada a cabo por psiquiatras colaboradores en el estudio; un único examinador en el caso de la muestra de los pacientes con primer episodio psicótico, de 3 en el caso de la muestra de pacientes con esquizofrenia. La fiabilidad interexaminadores para las escalas psicopatológicas estuvo entre 0,81 y 0,92.

Además de la entrevista SCD-I, los investigadores administraron el siguiente protocolo tanto a los pacientes con PEP como a los pacientes con esquizofrenia de larga evolución:

Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS); versión española de Peralta y Cuesta, 1994. Esta escala mide la presencia y la magnitud de síntomas positivos,

negativos y psicopatología general. La escala PANSS presenta buenos índices fiabilidad (Alfa para PANNS-P=0,73; Alfa para PANNS-N=0,83; Alfa para PANNS-PG=0,87).

Impresión Clínica Global (CGI) (NIMH, Guy, 1976); Mide la severidad y la mejoría del paciente mediante el criterio subjetivo del psiquiatra con una escala tipo Likert del 1 al 7. Las puntuaciones de 1 reflejan una situación de normalidad mientras que las puntuaciones de 7 reflejan la situación más grave. La escala tiene una fiabilidad adecuada (coeficiente de correlacion interclase de  $> 0,70$ ).

Escala de Evaluación de la Actividad Global (EEAG) (DSM-IV, APA, 1994); Esta escala mide la actividad general (psicológica, social y laboral) del paciente a lo largo de un continuo de salud-enfermedad. Se trata de una escala que proporciona una puntuación del 0 al 100, en la cual una mayor puntuación indica un mejor funcionamiento. La escala tiene una fiabilidad adecuada (correlación intra-clase = 0.86).

Escala de Young para la Evaluación de la Manía (Colom et al, 2002); Se trata de una escala que mide la presencia de síntomas maníacos como euforia, actividad sexual, hiperactividad, irritabilidad, expresión verbal y sueño. La escala tiene una fiabilidad adecuada (alfa de cronbach = 0,88).

Escala de Montgomery y Asberg para la Evaluación de la Depresión (Montgomery y Asberg, 1979); Se trata de una escala que mide la presencia de síntomas relacionados con el estado de ánimo (tristeza aparente, tristeza expresada, pensamientos pesimistas y pensamientos suicidas), ansiedad (tensión interna, dificultades de



concentración), síntomas somáticos (sueño disminuido, apetito disminuido y laxitud) y anhedonia. La escala tiene una fiabilidad adecuada (alfa de cronbach = 0,70).

Adicionalmente, las siguientes escalas de evaluación psicopatológica fueron administradas sólo a los pacientes con esquizofrenia de larga evolución:

Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS) (Overall y Gorham, 1962); Determina los cambios sufridos por los pacientes y proporciona una estimación de la gravedad de los síntomas y la subtipificación del paciente en positivo o negativo. La escala tiene una fiabilidad adecuada (alfa de Cronbach = 0,81).

Escala de Discapacidad de la Organización Mundial de la Salud (WHO-DAS) (WHO, 1983); Se trata de una escala tipo Likert de 7 ítems con opciones de respuesta del 1 al 5 que evalúa las limitaciones funcionales en referencia al último año de vida de los pacientes psiquiátricos graves. Las áreas evaluadas son las de cuidado personal, funcionamiento ocupacional, funcionamiento familiar y funcionamiento social en general. La escala tiene una fiabilidad adecuada (alfa de cronbach de 0,93).

Escala de Calidad de Vida (Heinrichs, Hanlon y Carpenter, 1984); La Escala de Calidad de Vida consta de 21 ítems evaluados mediante entrevista clínica semiestructurada, que se agrupan en las siguientes 4 categorías: funciones intrapsíquicas, relaciones interpersonales, rol instrumental y uso de objetos comunes y actividades cotidianas. Cada ítem se puntúa según una escala tipo Likert de 7 valores, que oscila entre 0 (mayor grado de disfunción) y 6 (normalidad). La escala tiene una fiabilidad adecuada (alfa de cronbach de 0,96).

Escala de Insight-David (David, 1990); Esta escala consta de 7 ítems, y proporciona una puntuación entre 0 y 14, en la cual una mayor puntuación significa una mayor conciencia de poseer una enfermedad, de que los síntomas psicóticos son producto de la enfermedad y de necesitar tratamiento. La escala tiene una fiabilidad adecuada (alfa de Cronbach = 0,71).

Escala de Depresión de Calgary (CDS) (Addington, Addington, y Schisel, 1990); Mide el nivel de depresión experimentado por los pacientes con esquizofrenia tanto en la fase aguda como en los estadios deficitarios. Está compuesta por 9 ítems y la evaluación se realiza en base al estado de la persona durante las dos últimas semanas. La escala tiene una fiabilidad adecuada (alfa de Cronbach entre 0,70 y 0,90 y fiabilidad inter-observadores = 0,90).

### 3.3 Evaluación de factores premórbidos

La evaluación de factores premórbidos de ambos grupos de pacientes se llevó a cabo mediante la administración de los siguientes instrumentos:

Escala de Ajuste Social Premórbido de Cannon-Spoor (Cannon-Spoor, Potkin, y Wyatt, 1982); Se trata de una escala que mide el ajuste premórbido de la persona a lo largo de diferentes etapas vitales. Éstas se diferencian en infancia (hasta los 11 años), adolescencia temprana (hasta los 16 años), adolescencia tardía (hasta los 16 años), y edad adulta (hasta los 16 años). Los aspectos que se enfatizan en esta evaluación

difieren en las etapas evaluadas, de tal manera que adquieren más peso aquellos aspectos que se presumen más relevantes para cada etapa del desarrollo vital. Los aspectos comunes a todas ellas son aquellos relacionados con la vida social y relacional, rendimiento o adaptación al entorno escolar o laboral. Además, se incluye una escala general donde se evalúan los intereses y el nivel de energía de la persona a lo largo de su desarrollo vital. La escala tiene una fiabilidad adecuada (coeficiente de correlación interclase = 0,74).

Vocabulario; Subtest de la Escala de Inteligencia General de Weschler para adultos-WAIS-III (Weschler, 2001); Esta prueba consiste en pedir al sujeto que explique el significado de una serie de palabras, 33 en total, que aumentan progresivamente en su nivel de dificultad. Las respuestas pueden obtener una puntuación de 0, 1, o 2 puntos, dependiendo del grado de exactitud y corrección de las respuestas. No hay límite de tiempo, y la prueba se suspende si el sujeto produce 6 respuestas consecutivas con una puntuación de cero. Esta prueba mide el conocimiento de vocabulario específico del sujeto que habitualmente refleja el proceso de escolarización recibido.

Información; Subtest de la Escala de Inteligencia General de Weschler para adultos-WAIS-III (Weschler, 2001); En este subtest el examinador realiza oralmente una serie de preguntas (28 en total) de conocimiento general sobre ciencia, geología o literatura (ej. *¿Por qué es famoso Fleming?* ó *¿Quién escribió Fausto?*). No hay límite de tiempo, y la prueba se suspende si el sujeto produce 6 respuestas incorrectas consecutivas.

### 3.4. Medidas neuropsicológicas

La evaluación neuropsicológica se llevó a cabo mediante la administración de una batería de pruebas neuropsicológicas diseñada específicamente para evaluar un amplio rango de funciones cognitivas en ambos grupos de pacientes. Las áreas cognitivas evaluadas son: atención visual, atención auditiva, velocidad de procesamiento de la información, aprendizaje y memoria (verbal y visual), memoria de trabajo, fluidez verbal, velocidad motora, y funciones ejecutivas. El orden de administración de los tests fue el mismo para todos los participantes.

Las pruebas miden las principales áreas de funcionamiento neuropsicológico y se ha procurado que cada área de funcionamiento fuese evaluada mediante más de una herramienta estandarizada. Así, se limitaron posibles explicaciones alternativas para el rendimiento obtenido en cada dominio. En los anexos del I al XV pueden encontrarse ejemplos de las hojas de respuesta de cada una de las pruebas administradas en el protocolo neuropsicológico.

A continuación se describen en mayor detalle las características de cada una de las pruebas empleadas en la evaluación, clasificadas por dominios cognitivos:

### **3.4.1. Atención visual**

El funcionamiento en esta área se estableció mediante la administración del Test de Colores y Palabras- Stroop, y del Test de Cancelación de Campanas.

Test de Colores y Palabras- Stroop (Golden, 2001); Subtest palabras. Este test mide la velocidad para leer nombres de colores. En este subtest se muestran 100 ítems (palabras) presentados en 5 columnas con 20 palabras cada una. Se presentan aleatoriamente las palabras azul, rojo y verde usando tinta de color negro. Debe completarse en el menor tiempo posible. Si comete algún error, debe corregirlo y seguir adelante. Se le conceden 45 segundos para realizar la tarea. Se registra el número de estímulos leídos correctamente en cada parte. Ver hoja de respuestas en página 203 del anexo I.

Test de Cancelación de Campanas (Gauthier, 1989); Esta prueba mide la capacidad del sujeto para la discriminación y escaneado visual entre objetos. Se presenta al sujeto una hoja compuesta por diferentes objetos en blanco y negro, como árboles, coches o guitarras, todos ellos repetidos varias veces y esparcidos aleatoriamente a lo largo de la hoja. Entre esos objetos también se muestran campanas, que son los ítems que tienen que localizar y rodear con un círculo en el menor tiempo posible, de manera que se recoge el número de omisiones y el tiempo total en segundos que tarda el sujeto en realizarlo. Ver hoja de respuestas en página 204 del anexo II.

### **3.4.2. Atención auditiva**

El funcionamiento en esta área se estableció mediante la administración de los Subtests de Dígitos-directos de la Escala de Inteligencia General de Weschler para adultos- WAIS-III y del Test Breve de Atención (BTA).

Dígitos Directos; Subtest de la Escala de Inteligencia General de Weschler para adultos-WAIS-III (Weschler, 2001). En la prueba Dígitos Directos se leen al participante una serie de listas de números que van incrementando su longitud. El participante debe repetir cada lista de números verbalmente y en el mismo orden una vez haya leído el examinador dicha lista. La prueba mide la amplitud atencional auditiva del participante. Ver hoja de respuestas en página 205 del anexo III.

Test Breve de Atención (BTA), (Schretlen, 1996); Esta prueba mide la capacidad de atención auditiva dividida. Consta de 2 partes (Parte N-números y Parte L-Letras) en las que se presentan verbalmente al sujeto las mismas 10 listas con números y letras mezclados y con un nivel de dificultad progresivamente mayor. En la primera parte el sujeto debe contar mentalmente, sin ayudarse con los dedos, la cantidad de números que le ha leído el examinador en cada lista y dar la respuesta en voz alta. En la segunda parte, deberá contar la cantidad de letras que le ha leído el examinador. Ver hoja de respuestas en página 206 del anexo IV.

### **3.4.3. Fluidez verbal**

Para la evaluación del lenguaje se ha utilizado el subtest de Evocación Subcategorial en Asociaciones del Programa Integral de Exploración Neuropsicológica- Test Barcelona (Peña-Casanova, 1990). Ver hoja de respuestas en las páginas 207 del anexo V.

Subtest de Evocación Subcategorial en Asociaciones del Programa Integral de Exploración Neuropsicológica- Test Barcelona (Peña-Casanova, 1990). Es una prueba cronometrada que mide fluidez verbal (fonológica y semántica). Para medir la fluidez semántica se pide al sujeto que genere y diga en voz alta el mayor número posible de animales en un minuto de tiempo. Para medir la fluidez fonológica, se le pide que genere el mayor número posible de palabras que empiecen por la letra en e minutos de tiempo. No se consideran válidas las respuestas que sean un nombre propio, ni las palabras relacionadas o de la misma familia de otra anteriormente dicha (ej. No sirven los diminutivos, ni un femenino si anteriormente se ha dicho el masculino), ni tampoco se permiten conjugaciones verbales. En ninguna de las dos partes puntúan las repeticiones ni las intrusiones. Se registra el número de palabras generadas correctamente.

### **3.4.4. Memoria**

Los tests utilizados para evaluar esta área fueron los siguientes: Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth- Parte de memoria; y Test de Memoria Auditiva Inmediata- MAI (Cordero Pando, 1997).

Test de Memoria Auditiva Inmediata- MAI (Cordero Pando, 1997); En esta prueba de memoria verbal auditiva se leen al sujeto en voz alta dos párrafos que narran dos sucesos. Primero se lee la primera historia e inmediatamente después se pide al sujeto que escriba lo que ha escuchado con la mayor exactitud y precisión posible, y a continuación se realiza la misma tarea con la segunda historia. Esta parte implica el funcionamiento de la memoria inmediata. Transcurridos 20 minutos se pide al sujeto que vuelva a escribir las dos historias oídas anteriormente, obteniendo así una medida de memoria a largo plazo. Ver hoja de respuestas en página 208 del anexo VI.

Subtest de Memoria del Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (Lezak, 1995); En esta prueba, el sujeto debe reproducir de memoria una figura geométrica compleja que ya había copiado 3 minutos antes. Este test mide memoria visual, y en él se registra la calidad de la copia y el tiempo empleado por el sujeto para completar la tarea. Ver hoja de respuestas en página 209 del anexo VII.

### **3.4.5. Velocidad de procesamiento de la información**

El funcionamiento en esta área se estableció mediante la administración de los Subtests de Clave de Números de la Escala de Inteligencia General de Weschler para adultos- WAIS-III, del Trail Making Test (parte A) y del Test de Colores y Palabras- Stroop.

Clave de Números; Subtest de la Escala de Inteligencia General de Weschler para adultos-WAIS-III (Weschler, 2001). En esta prueba cronometrada de papel y lápiz



se presentan los números del 1 al 9 y cada uno de ellos se asocia a un símbolo geométrico distinto. El ejercicio consiste en filas de casillas con números del 1 al 9 presentados en orden aleatorio, y cada casilla con número tiene otra casilla debajo que está en blanco, en la que tiene que dibujar el símbolo que se corresponde con ese número. Para ello disponen de la plantilla original con los números y sus correspondientes símbolos. Se conceden 120 segundos, contabilizándose el número total de dibujos realizados correctamente. Ver hoja de respuestas en página 210 del anexo VIII.

Trail Making Test- Parte A (TMT- A); El Trail Making Test (TMT) consta de dos partes, A y B, y actualmente está incluida en la batería de Evaluación Neuropsicológica de Halstead- Reitan (Reitan, 1985). Originalmente fue construida en el año 1938 con el nombre de “Partington’s Pathways” o “Divided Attention Test” (Partington y Leiter, 1949), y después formó parte del Army Individual Test Battery (1944).

En la primera parte (Parte A) se presentan en una hoja de tamaño DIN A4 números consecutivos del 1 al 25 distribuidos aleatoriamente a lo largo de la hoja y cada uno dentro de un círculo. La tarea consiste en unir todos los números consecutivamente usando el menor tiempo posible y sin levantar el bolígrafo del papel. Se registra el tiempo empleado y el número de errores cometidos. La parte A implica funciones como escaneado o barrido visual y velocidad de coordinación visuomotora. Ver hoja de respuestas en página 211 del anexo IX.

Test de Colores y Palabras- Stroop (Golden, 2001); Subtest colores. Este test mide la velocidad para nombrar colores. En este subtest se presentan estímulos de 4 letras (XXX) en colores de tinta azul, rojo o verde. Debe completarse en el menor tiempo posible. Si comete algún error, debe corregirlo y seguir adelante. Se le conceden 45 segundos para realizar la tarea. Se registra el número de estímulos leídos correctamente en cada parte. Ver hoja de respuestas en página 212 del anexo X.

### **3.4.6. Funciones Ejecutivas**

Las funciones ejecutivas han sido evaluadas a través del Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST) - CV64 versión computerizada y el Test de Colores y Palabras- Stroop.

Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST)- CV64 versión computerizada (Heaton et al, 2001); Esta prueba valora la capacidad para formas conceptos abstractos, y la habilidad para cambiar las estrategias cognitivas en respuesta a los cambios de las contingencias ambientales utilizando feedback. La versión CV64 computerizada, se trata de una versión reducida del original en la que se utilizan únicamente las primeras 64 tarjetas del test. La corrección se realiza mediante un programa informático, y la administración también se ve facilitada en esta versión. La versión reducida está orientada a la investigación porque reduce considerablemente el tiempo necesario para su aplicación, y no se ve reducido el nivel de información obtenido. Ver hoja de respuestas en página 213 del anexo XI.

Test de Colores y Palabras- Stroop (Golden, 2001); Subtest palabras-colores. Este test mide la velocidad para nombrar colores en los que se ha impreso nombres de colores incongruentes, ya que no coinciden el nombre del color escrito con el color de la tinta con el que está escrito. Esta parte, que requiere que el sujeto inhiba la respuesta dominante de leer la palabra frente a la tarea de decir el color de la tinta, se denomina efecto stroop.

El subtest consiste en un folio que consiste en nombres de colores impresos en una tinta cuyo color no coincide con la palabra impresa (ej. Verde escrito con tinta de color azul). Debe completarse en el menor tiempo posible. Si comete algún error, debe corregirlo y seguir adelante. Se le conceden 45 segundos para realizar la tarea. Se registra el número de estímulos leídos correctamente en cada parte. Esta subprueba se considera una medida de funciones ejecutivas que implica inhibición cognitiva. Ver hoja de respuestas en página 214 del anexo XII.

### **3.4.7. Memoria de Trabajo**

Esta área ha sido evaluada mediante el subtest de Letras y Números y Dígitos Inversos de la Escala de Inteligencia General de Weschler para adultos-WAIS-III y el Trail Making Test- parte B (TMT-B).

Dígitos Inversos; Subtest de la Escala de Inteligencia General de Weschler para adultos-WAIS-III (Weschler, 2001); Esta prueba, descrita anteriormente en el apartado de atención y concentración, ofrece también una medida de la memoria de trabajo, ya

que el sujeto debe ser capaz de procesar y retener durante un tiempo suficiente los estímulos presentados para ordenarlos mentalmente. En este test, los números presentados deben ser ordenados inversamente a como fueron leídos. Ver hoja de respuestas en página 215 del anexo XIII.

Letras y Numeros; Subtest de la Escala de Inteligencia General de Weschler para adultos-WAIS-III (Weschler, 2001); Este subtest, también descrito anteriormente en la sección de atención y concentración, ofrece, al igual que el subtest Dígitos Inversos, una medida de la memoria de trabajo. En este caso, los estímulos presentados pertenecen a categorías diferentes, números y letras, presentados mezclados. El sujeto debe ordenar mentalmente cada categoría de estímulos siguiendo una regla diferente para cada categoría de estímulo. Implica un nivel mayor de dificultad cognitiva y de complejidad mental que el subtest de Dígitos Inversos. Ver hoja de respuestas en página 216 del anexo XIV.

Trail Making Test- Parte B (TMT- B); En la Parte B, además de números se presentan también letras. La prueba consta de los números del 1 al 13 y de las letras de la A a la L repartidos aleatoriamente en la hoja y rodeados con círculos. La tarea del sujeto consiste en unir todos los números y letras alternando un número y una letra en el menor tiempo posible y sin levantar el bolígrafo del papel. Los números deben seguir un orden ascendente y las letras un orden alfabético (1-A-2-B-3-C y así sucesivamente). De nuevo, se registra el tiempo en segundos y el número de errores cometidos. La parte B implica memoria de trabajo. Ver hoja de respuestas en página 217 del anexo XV.

### **3.4.8. Velocidad Motora**

Test de Psicomotricidad Grooved Pegboard (Trites, 1989); Este test proporciona una medida de la habilidad psicomotriz del sujeto, además de ofrecer información acerca de la lateralidad y dominancia manual. La tarea del sujeto consiste en colocar 25 pines metálicos en unos agujeros con diferentes orientaciones dispuestos sobre un tablero. Debe realizar la prueba lo más rápido posible y utilizando únicamente una mano. Después tiene que repetir el ejercicio usando la otra mano.

Se registra el tiempo empleado en colocar correctamente los 25 pines y el número de veces que se le haya caído algún pin con puntuaciones independientes para cada mano. Debido a la variabilidad en los métodos de medición del tiempo para esta prueba (Mitrusina, Boone, y D'Elia, 1999), se optó por medir el tiempo desde el momento en que el sujeto coge el primer pin hasta que coloca el último de ellos en el hueco correspondiente.

### **3.5. Análisis estadísticos**

Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa estadístico Statistical Package for the Social Science (SPSS), versión 15. Todas las puntuaciones directas fueron transformadas en puntuaciones  $Z$  para crear las áreas cognitivas compuestas, utilizando la media y desviación típica del grupo control en la línea base. Aquellas variables en las que una puntuación mayor implicase un rendimiento peor fueron invertidas, de tal manera que una puntuación más alta signifique un mejor rendimiento en todas las pruebas neuropsicológicas. Para la comparación de las

puntuaciones individuales de cada test, sin embargo, se mantuvieron las puntuaciones directas.

Se analizó la normalidad de la distribución de las variables mediante la prueba Kolmogorov-Smirnov. Todas las escalas cognitivas creadas cumplieron los criterios de normalidad a excepción de la velocidad motora, por lo que se optó por transformar la variable (transformación logarítmica). Una vez transformada, cumplió los criterios de normalidad. Se utilizaron la prueba *t*-Student, Chi-cuadrado y correlación de Pearson para analizar las variables, según procediese. El análisis múltiple de la varianza (MANOVA) se usó para comparar las medias en los casos en los que se comparaban más de dos grupos en varias medidas simultáneamente, y al análisis de la covarianza múltiple (MANCOVA) en los casos en los que resultaba necesario controlar variables que pudiesen sesgar los datos.

Se utilizó el análisis de la varianza múltiple (MANOVA) de medidas repetidas para analizar los cambios longitudinales en el funcionamiento cognitivo tanto en los pacientes con un PEP como en el grupo control.

Por último, se procedió a utilizar la prueba de regresión logística binomial y multinomial para establecer la capacidad predictiva de las variables cognitivas sobre el diagnóstico clínico, una vez estabilizado a los dos años tras la aparición del primer episodio psicótico. El nivel de significación estadística fue bilateral y se estableció en 0,05.

## 4. RESULTADOS TRANSVERSALES

Los resultados en situación basal que se describen en esta sección corresponden a las tres muestras en estudio, es decir, pacientes con PEP, pacientes con esquizofrenia de larga evolución, y controles sanos.

### 4.1 Variables sociodemográficas del conjunto de la muestra

La tabla 4.1 muestra los datos clínicos y demográficos de los tres grupos analizados.

Tabla 4.1. Variables sociodemográficas y clínicas.

	PEP		Esquizofrenia larga evolución		Control		Pruebas	<i>p</i>
	(n = 71)		(n = 97)		(n = 34)			
	Media	Dt	Media	Dt	Media	Dt		
Edad (años)	28,46	0,88	30,52	0,80	28,00	1,35	F = 2,08	0,13
Años de Educación	11,60	3,34	10,56	2,84	11,24	1,97	F = 2,85	0,06
Sexo, n (%)								
Varones	56 (69,1%)		78 (85,6%)		26 (76,5%)		$\chi^2 = 3,05$	0,22
Mujeres	25 (30,9%)		19 (14,4%)		8 (23,5%)			
Estado Civil, n (%)								
Soltero	30(83,3%)		87 (95,6%)		27(81,8%)		$\chi^2 = 12,00$	<0,05
Casado	4 (11,1%)		2 (2,2%)		6 (18,2%)			

Separado/divorciado	2 (5,6%)		2 (2,2%)		0 (0%)		
Situación Laboral							
Activo	21 (58,3%)		17 (18,7%)		30 (93,8%)		$\chi^2 = 87,09$ <0,001
Paro	15 (41,7%)		17 (18,7%)		2 (6,3%)		
Minusvalía/invalidez	0 (0%)		57 (62,6%)		0 (0%)		
Edad de aparición	28,46	0,88	20,86	4,69			$t = 7,87$ <0,001
Años de evolución			10,17	7,22			
NH			7,62	5,67			
Diagnóstico(DSM-IV)							
Paranoide	3 (3,8%)		76 (78,4%)				
Desorganizado			8 (8,2%)				
Residual			4 (4,4%)				
Indiferenciado			2 (2,2%)				
Esquizofreniforme	18 (23,1%)						
T. Psicótico breve	32 (41%)						
T. Bipolar	20 (25,7%)						
T. por ideas delirantes	3 (3,8%)						
Psicosis tóxica	2 (2,6%)						
PANSS Positiva	27,51	3,40	25,17	10,65			$t = 1,86$ 0,06
PANSS Negativa	21,34	3,98	25,23	10,68			$t = -2,96$ <0,01
PANSS Psicopat Gen	54,11	6,10	50,49	13,43			$t = 1,53$ 0,13
PANSS Total	102,77	10,69	100,89	28,36			$t = 0,54$ 0,59
Manía	23,40	6,45	6,72	10,53			$t = 9,42$ <0,001
EEAG	53,80	7,02	38,86	15,14			$t = 5,47$ <0,01
CGI	5,54	0,72	4,96	1,56			$t = 2,41$ <0,05
Ajuste premórbido	33,40	13,60	46,89	23,69			$t = -3,42$ <0,001

Dt = Desviación típica; PEP = Primeros Episodios Psicóticos; DSM-IV = Manual diagnóstico y estadístico para las enfermedades mentales-IV; NH = Número de Hospitalizaciones; PANSS = Positive and Negative Syndrom Scale (Escala de Síntomas Positivos y Negativos); manía = Escala de Manía de Young; EEAG = Escala de Evaluación de la Actividad Global; CGI = Impresión Clínica Global; Ajuste premórbido = Ajuste premórbido de Cannon-Spoor.



Como puede observarse en la tabla 4.1, los tres grupos resultantes están emparejados en edad, sexo y nivel educativo. La estimación del C.I. premórbido se obtuvo mediante los subtests Vocabulario e Información del WAIS-III, y como puede apreciarse en la tabla 4.1, los tres grupos no difieren significativamente en su rendimiento en estas pruebas, por lo que están emparejados también en esta variable.

Como cabía esperar, la mayoría de los pacientes se halla en una situación de minusvalía o invalidez (72,7%) en comparación con el grupo control (0%). El porcentaje de pacientes que se encuentra en paro (14,3% en el grupo con esquizofrenia en comparación con el 6,3% del grupo control) también es significativamente superior. Respecto a la situación civil, un número muy inferior de pacientes se encuentran casados; sólo el 1,2%, en comparación con el 15,6% del grupo control.

El grupo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución mostró un ajuste premórbido mayor que los pacientes con un PEP, un menor funcionamiento global (EEAG), una gravedad clínica menor (CGI) y menos síntomas de manía. Por otro lado, la duración media de psicosis no tratada de los pacientes con PEP fue de  $7,86 \pm 17,50$  semanas. Los pacientes con un PEP obtuvieron una media de  $20,34 \pm 5,13$  en la escala de depresión de MADRS y los pacientes con esquizofrenia de larga evolución  $3,68 \pm 4,48$  en la escala Calgary de depresión.

#### 4.2 Comparación del Rendimiento Cognitivo entre el Grupo Control y el Grupo total de pacientes

El primer paso consistió en dividir la muestra en dos grupos, con el objetivo de comparar de manera global el funcionamiento cognitivo de los pacientes en comparación con el grupo control emparejados en edad ( $t = -1,36$ ,  $p = 0,17$ ), género ( $X^2 = 0,98$ ,  $p = 0,34$ ) y nivel educativo ( $t = 1,17$ ,  $p = 0,25$ ). Para ello se realizó una  $t$ -student para muestras independientes y Chi-cuadrado.

Debido a la gran cantidad de variables neuropsicológicas individuales evaluadas (32) se optó por reducirla mediante la creación de diferentes escalas. Para ello, se procedió a tipificar las puntuaciones cognitivas. También se han invertido las puntuaciones en aquellas variables en las que una menor puntuación implicase un mejor rendimiento. Así, en todas las variables mostradas, una mayor puntuación implica un mejor rendimiento en las pruebas. Se crearon escalas de atención visual, atención auditiva, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria, funcionamiento ejecutivo, velocidad motora y fluidez verbal. A continuación se especifica las pruebas incluidas en cada área.

### **Atención Visual**

Esta escala se creó mediante la media de las puntuaciones obtenidas en los subtests: Stroop-P y Cancelación de campanas. Se usó el índice  $\alpha$  de Cronbach para medir la consistencia interna de la escala, obteniendo de esta manera una consistencia alta ( $\alpha = 0,79$ ).

### **Atención Auditiva**

Esta escala se creó mediante la media de las puntuaciones obtenidas en los subtests: Dígitos directos, y BTA. Se usó el índice  $\alpha$  de Cronbach para medir la consistencia interna de la escala, obteniendo de esta manera una consistencia muy alta ( $\alpha = 0,80$ ).

### **Velocidad de Procesamiento de la Información**

Esta escala se creó mediante la media de las puntuaciones obtenidas en los subtests: TMT-A, Stroop-C y Clave de números. Se usó el Índice  $\alpha$  de Cronbach para medir la consistencia interna de la escala, obteniendo de esta manera una consistencia muy alta ( $\alpha = 0,82$ ).

### **Memoria**

Esta escala se creó mediante la media de las puntuaciones obtenidas en los subtests: MAI-1, MAI-2 y Rey 3'. Se usó el índice  $\alpha$  de Cronbach para medir la consistencia interna de la escala. Se obtuvo una consistencia muy alta ( $\alpha = 0,92$ ).

### **Memoria de Trabajo**

Esta escala se creó mediante la media de las puntuaciones obtenidas en los subtests: Dígitos inversos, Letras y números, TMT-B. Se usó el índice  $\alpha$  de Cronbach para medir la consistencia interna de la escala, obteniendo de esta manera una consistencia muy alta ( $\alpha = 0,77$ ).

### **Funcionamiento ejecutivo**

Esta escala se creó mediante la media de las puntuaciones obtenidas en los subtests: WCST-categorías completas, WCST-errores perseverativos, WCST-respuestas perseverativas, WCST-respuestas conceptuales, y Stroop-PC. Se usó el índice  $\alpha$  de Cronbach para medir la consistencia interna de la escala, obteniendo de esta manera una consistencia muy alta ( $\alpha = 0,87$ ).

### **Velocidad motora**

Esta escala se creó mediante la media de las puntuaciones obtenidas en los tests: Grooved Pegboard-mano dominante y no dominante. Se usó el índice  $\alpha$  de Cronbach para medir la consistencia interna de la escala, obteniendo de esta manera una consistencia muy alta ( $\alpha = 0,90$ ).

### **Fluidez verbal**

Esta escala se creó mediante la media de las puntuaciones obtenidas en los tests: fluidez semántica y fluidez fonológica. El  $\alpha$  de Cronbach obtenido muestra una consistencia muy alta ( $\alpha = 0,83$ ).

### **C.I. Premórbido**

La escala se creó mediante la media de las puntuaciones obtenidas en los tests: Vocabulario e Información del WAIS-III. El  $\alpha$  de Cronbach obtenido muestra una consistencia muy alta ( $\alpha = 0,84$ ).

Los resultados de la comparación del rendimiento entre los dos grupos para el total de los dominios cognitivos explorados se muestran en la tabla 4.2. Los resultados en todas las medidas neuropsicológicas (con la excepción de la prueba de Vocabulario) presentan diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, siendo en todos los casos el grupo control el que obtiene mejores resultados en las pruebas. El mayor tamaño de efecto hallado entre las medidas neuropsicológicas individuales corresponde a la prueba BTA-Letras, con una  $d$  de Cohen de 2,07.

Tabla 4.2. Puntuaciones directas obtenidas en las pruebas neuropsicológicas de pacientes y controles.

	Grupo Control		Grupo Psicosis		<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>d</i>
	(n = 34)		(n = 168)				
	Media	Dt	Media	Dt			
MAI-inmediata	20,50	8,02	12,89	5,19	5,16***	208	0,71
MAI- largo plazo	18,31	8,20	10,02	5,27	5,50***	208	0,76
Rey- Copia	35,15	1,19	32,57	4,42	6,57***	208	0,91
REY-Tiempo	125,66	49,67	187,57	91,16	-5,52***	201	0,76
Rey largo plazo	25,234	4,41	14,82	6,81	11,14***	208	1,54
Stroop-p	114,94	13,94	91,96	20,03	7,94***	208	1,10
Stroop-c	81,25	10,90	57,80	14,23	10,62***	208	1,47
Stroop-pc	55,38	10,35	33,56	10,84	10,53***	208	1,46
Stroop Interferencia	7,933	6,48	-0,21	10,20	4,35***	208	0,60
TMT-A tiempo	22,44	6,51	42,32	18,36	-11,03***	208	1,52
TMT-A errores	0,00	0,00	0,20	0,48	-5,63***	208	0,78

TMT-B tiempo	50,06	14,80	117,80	77,90	-10,28***	196	1,46
TMT-B errores	0,16	0,44	0,94	1,59	-5,33***	196	0,76
Campanas tiempo	85,47	26,08	122,21	53,49	-6,00***	208	0,83
Campanas omisiones	0,66	0,78	3,01	3,98	-7,12***	208	0,98
Fluidez Semántica	29,38	5,86	19,52	5,64	9,04***	208	1,25
Fluidez Fonológica	39,78	8,68	24,41	9,30	8,68***	208	1,20
BTA Números	8,97	2,20	5,82	2,36	7,08***	155	1,13
BTA Letras	9,09	,92	5,35	2,65	12,93***	155	2,07
WCST Categorías	3,94	1,31	2,37	1,70	5,82***	205	0,81
WCST Respuestas Perseverativ	7,91	4,92	17,03	12,98	-6,67***	205	0,93
WCST Errores Perseverativos	7,19	4,35	14,36	9,61	-6,55***	205	0,91
WCST Respuesta conceptuales	46,44	11,05	30,93	15,52	6,66***	205	0,93
WCST Resp hasta Completar	11,66	4,49	27,77	32,27	-5,87***	205	0,81
Dígitos Directos	9,97	1,99	8,35	2,27	3,75***	205	0,52
Dígitos Inversos	7,84	2,39	5,26	1,97	5,74***	205	0,80
Vocabulario	44,72	5,86	44,03	10,40	0,52 <sup>ns</sup>	208	
Información	17,97	3,33	16,16	6,67	2,33*	203	0,32
Letras y Números	11,63	2,32	7,93	2,95	6,67***	191	0,97
Clave Números	84,81	15,65	52,37	16,98	10,05***	205	1,98
Grooved Pegb Dominante	61,00	6,99	91,98	35,60	-9,31***	163	1,46
Grooved Pegb No Dominante	67,97	11,20	106,39	59,81	-6,89***	163	1,08

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo; Dt = Desviación típica; gl = Grados de libertad; MAI = Memoria Auditiva Inmediata; TMT = Trail Making Test; BTA = Brief Test Attention (Test Breve de Atención); WCST = Wisconsin Card Sorting Test. VPI = Velocidad de Procesamiento de la Información.

Las áreas cognitivas compuestas creadas a partir de las medidas individuales, también mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes y el grupo control en todas las áreas, excepto en el C.I. premórbido, ya que fueron

emparejados (ver tabla 4.3). Se ha obtenido el tamaño del efecto de las diferencias halladas para ver la magnitud de las diferencias obtenidas. Para ello, se han seguido las recomendaciones de Cohen (1988), quien propuso tamaños del efecto pequeño, medio y grande (0,2, 0,5, y 0,8) como una guía para interpretar los resultados. La mayoría de las diferencias suponen un tamaño del efecto grande según los criterios del autor (Cohen, 1988), siendo la velocidad de procesamiento de la información la medida que presenta un mayor tamaño del efecto ( $d = 2,01$ ). Todas las demás áreas cognitivas muestran un gran tamaño del efecto, y únicamente las funciones ejecutivas ofrecen un tamaño del efecto moderado ( $d = 0,61$ ).

Tabla 4.3. Puntuaciones Z obtenidas en las áreas neuropsicológicas de pacientes y controles.

	Grupo Control (n = 34)		Grupo Psicosis (n = 168)		<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>d</i>
	Media	Dt	Media	Dt			
<b><u>ATENCIÓN VISUAL</u></b>	0,00	1,00	-1,99	1,68	8,90***	181	1,32
<b><u>ATENCIÓN AUDITIVA</u></b>	0,00	1,00	-2,57	1,74	10,55***	138	1,80
<b><u>MEMORIA</u></b>	0,00	1,00	-1,39	0,76	8,80***	181	1,31
<b><u>MEMORIA DE TRABAJO</u></b>	0,00	1,00	-1,86	1,23	7,97***	165	1,24
<b><u>VPI</u></b>	0,00	1,00	-3,09	1,48	14,37***	205	2,01
<b><u>FUNCIONES EJECUTIVAS</u></b>	0,00	1,00	-1,88	1,72	4,40***	208	0,61
<b><u>VELOCIDAD MOTORA</u></b>	0,00	1,00	-4,45	4,21	10,11***	139	1,71
<b><u>FLUIDEZ VERBAL</u></b>	0,00	1,00	-2,09	1,06	10,18***	203	1,43
<b><u>C.I. PREMÓRBIDO</u></b>	0,00	1,00	-0,60	1,86	1,78 <sup>ns</sup>	203	

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo; Dt = Desviación típica; *gl* = Grados de libertad; *d* =

Tamaño del efecto (*d* de Cohen); VPI = Velocidad de procesamiento de la información.

#### 4.3 Comparación del Rendimiento Cognitivo entre los Grupos de PEP, Pacientes con esquizofrenia de larga evolución, y Grupo Control

El siguiente paso fue dividir el grupo de pacientes en dos grupos, grupo de PEP y pacientes con esquizofrenia de larga evolución, para poder así comparar el funcionamiento cognitivo entre los tres grupos de modo diferencial. Para ello se utilizó la prueba de MANOVA. Los resultados de esta prueba se ofrecen en la tabla 4.4

Dado que los pacientes con esquizofrenia de larga evolución y los pacientes con PEP fueron evaluados con diferentes escalas de depresión, no ha sido posible comparar directamente a los grupos en base a esta medida. Por ello, dada su posible influencia en el rendimiento cognitivo, se procedió a diferenciar a los pacientes en base al punto de corte de cada escala de depresión utilizada, y se compararon los pacientes deprimidos con los no deprimidos (independientemente del grupo al que pertenezcan) en el rendimiento cognitivo. Los resultados muestran que no hay diferencias entre los pacientes deprimidos en casi ninguna de las medidas neuropsicológicas individuales. Sólo hubo diferencias en la prueba TMT-B ( $F = 5,96; p < 0,05$ ) y fluidez semántica ( $F = 8,51; p < 0,05$ ). Sin embargo, estos resultados indicaron que los pacientes no deprimidos rendían peor que los deprimidos en estas dos pruebas. Por otro lado, tampoco se encontraron diferencias de rendimiento significativas entre pacientes deprimidos y no deprimidos en ninguna de las áreas cognitivas compuestas evaluadas.

Se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en todas las variables cognitivas analizadas, excepto en las pruebas de estimación cognitiva premórbida (Vocabulario e Información del WAIS-III). Los análisis *post hoc* de Scheffé



revelaron que el grupo control obtuvo puntuaciones significativamente superiores al grupo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución en todas las medidas evaluadas. También obtuvo puntuaciones que fueron superiores y estadísticamente significativas en comparación con el grupo PEP en todas las medidas, excepto en Rey-Copia, Rey-tiempo, en algunas medidas atencionales (TMT-B errores, Cancelación campanas-tiempo, Cancelación campanas-omisiones, Dígitos directos) y en todas las medidas obtenidas del Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST-respuestas perseverativas, WCST-errores perseverativos, WCST-respuestas conceptuales, WCST-respuestas hasta completar la primera categoría).

Por último, los tests en los que se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos PEP y con esquizofrenia de larga evolución fueron Rey-copia, Rey-3', Stroop-p, Stroop-c, Stroop-pc, TMT-A, TMT-B, BTA-N, BTA-L, Fluidez Semántica, WCST-categorías completadas, WCST-respuestas perseverativas, WCST- errores perseverativos, WCST- respuestas conceptuales, Dígitos Directos, Clave de Números, y Grooved Pegboard dominante.

Tabla 4.4. Puntuaciones directas obtenidas en las pruebas neuropsicológicas de pacientes con esquizofrenia de larga evolución, primeros episodios psicóticos (PEP) y controles (MANOVA).

	PEP		Esquizofrenia larga evolución		Grupo Control		<i>F</i>	$\eta^2$	<i>p</i>
	(n = 71)		(n = 97)		(n = 34)				
	Media	Dt	Media	Dt	Media	Dt			
MAI-inmediata	13,33	4,78	12,53	5,51	20,50	8,02	23,83***	0,22	Co>PEP/Es
MAI- largo plazo	10,75	5,06	9,41	5,39	18,31	8,20	27,61***	0,25	Co>PEP/Es
Rey- Copia	33,52	3,66	31,77	4,84	35,15	1,19	12,85***	0,13	Co/PEP>Es

REY-Tiempo	180,49	89,23	193,52	92,8	125,6	49,67	8,47***	0,09	Co>PEP>Es
Rey largo plazo	16,88	6,10	13,10	6,92	25,23	4,41	49,26***	0,37	Co>PEP>Es
Stroop-p	95,34	18,73	89,21	20,72	114,9	13,94	22,68***	0,21	Co>PEP>Es
Stroop-c	61,94	13,71	54,43	13,82	81,25	10,90	56,68***	0,40	Co>PEP>Es
Stroop-pc	36,63	10,52	31,06	10,49	55,38	10,35	65,48***	0,44	Co>PEP>Es
Stroop Interferencia	-0,18	9,00	-0,23	11,13	7,933	6,48	8,55***	0,09	Co>PEP/Es
TMT-A tiempo	37,35	14,44	46,36	20,21	22,44	6,51	27,22***	0,24	Co>PEP/Es
TMT-A errores	0,29	0,60	0,13	0,34	0,00	0,00	3,19*	0,04	Co>PEP>Es
TMT-B tiempo	91,01	49,49	138,82	89,16	50,06	14,80	21,70***	0,20	Co>PEP>Es
TMT-B errores	0,60	1,13	1,20	1,83	0,16	0,44	7,85***	0,09	Co/PEP>Es
Campanas tiempo	114,83	51,71	128,30	54,43	85,47	26,08	7,92***	0,09	Co>PEP/Es
Campanas omisiones	2,49	3,13	3,44	4,54	0,66	0,78	6,49**	0,07	Co/PEP>Es
Fluidez Semántica	21,19	5,23	18,12	5,62	29,38	5,86	49,41***	0,37	Co>PEP>Es
Fluidez Fonológica	26,25	8,68	22,88	9,57	39,78	8,68	41,99***	0,33	Co>PEP>Es
BTA Números	7,27	2,10	5,37	2,26	8,97	2,20	33,39***	0,30	Co>PEP>Es
BTA Letras	6,97	2,48	4,84	2,50	9,09	0,92	44,49***	0,37	Co>PEP>Es
WCST Categorías	2,70	1,53	2,10	1,80	3,94	1,31	14,95***	0,13	Co>PEP>Es
WCST Respuestas Perseverativ	14,16	9,68	18,78	14,28	7,91	4,92	11,04***	0,11	Co>PEP>Es
WCST Errores Perseverativos	12,14	7,57	15,73	10,35	7,19	4,35	12,27***	0,12	Co>PEP>Es
WCST Respuesta conceptuales	35,80	13,90	28,48	15,86	46,44	11,05	21,16***	0,17	Co>PEP>Es
WCST Resp hasta Completar	22,23	29,63	29,52	31,34	11,66	4,49	4,89**	0,05	Co/PEP>Es
Dígitos Directos	8,91	2,32	7,87	2,13	9,97	1,99	15,25***	0,15	Co/PEP>Es
Dígitos Inversos	5,40	2,04	5,15	1,92	7,84	2,39	21,63***	0,20	Co>PEP/Es
Vocabulario	44,96	11,65	43,24	9,18	43,85	6,67	0,66 <sup>ns</sup>		Co/PEP/Es
Información	15,81	7,41	16,46	5,97	17,35	4,10	0,62 <sup>ns</sup>		Co/PEP/Es
Letras y Números	8,20	2,85	7,71	3,03	11,63	2,32	24,87***	0,23	Co>PEP>Es
Clave Números	57,88	16,57	47,62	15,95	84,81	15,65	70,18***	0,45	Co>PEP/Es
Grooved Pegb Dominante	86,52	40,33	97,86	28,86	61,00	6,99	14,19***	0,15	Co>PEP>Es
Grooved Pegb No Dominante	100,59	67,79	112,56	49,76	67,97	11,20	7,36***	0,08	Co>PEP/Es

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo;  $\eta^2$  = Tamaño del efecto (Eta parcial al cuadrado); Co = Grupo control; PEP = Primer episodio psicótico; Es = Grupo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución; MAI = Memoria Auditiva Inmediata; TMT = Trail Making Test; BTA = Brief Test Attention (Test Breve de Atención); WCST = Wisconsin Card Sorting Test.

De manera similar, las áreas cognitivas creadas a partir de las medidas individuales también muestran que el grupo control ofrece un rendimiento significativamente superior a los dos grupos de pacientes, tanto el grupo de pacientes PEP como el grupo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución. En todas las áreas cognitivas analizadas (a excepción del C.I. premórbido). Además, todas las áreas muestran diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes PEP y los pacientes con esquizofrenia de larga evolución, excepto en la memoria de trabajo y C.I. premórbido). Los pacientes PEP rinden, por lo tanto, mejor que los pacientes con esquizofrenia de larga evolución en atención auditiva, atención visual, memoria, velocidad de procesamiento, velocidad motora, fluidez verbal, y funciones ejecutivas. El C.I. premórbido en cambio, no muestra diferencias significativas entre los grupos. Los resultados de estos análisis se muestran en la tabla 4.5.

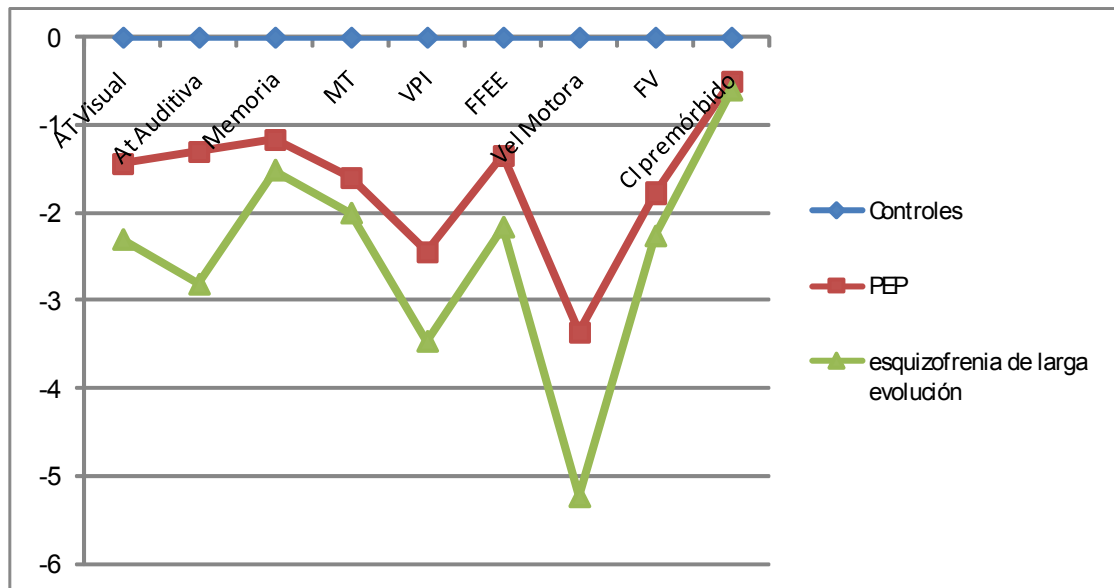
Tabla 4.5. Puntuaciones Z obtenidas en las áreas neuropsicológicas de pacientes con esquizofrenia de larga evolución, primeros episodios psicóticos (PEP) y controles.

	PEP (n = 71)		Esquizofrenia larga evolución (n = 97)		Grupo Control (n = 34)		F	$\eta^2$	Diferencias
	Media	Dt	Media	Dt	Media	Dt			
	<b><u>ATENCIÓN VISUAL</u></b>	-1,43	1,44	-2,30	1,73	0,00			
<b><u>ATENCIÓN AUDITIVA</u></b>	-1,30	1,81	-2,81	1,63	0,00	1,00	41,50***	0,38	Co>PEP>Es
<b><u>MEMORIA</u></b>	-1,16	0,69	-1,51	0,77	0,00	1,00	43,48***	0,33	Co>PEP>Es
<b><u>MEMORIA DE TRABAJO</u></b>	-1,59	0,94	-2,00	1,33	0,00	1,00	34,10***	0,29	Co>PEP/Es
<b><u>VPI</u></b>	-2,45	1,21	-3,46	1,51	0,00	1,00	78,55***	0,47	Co>PEP>Es
<b><u>FUNCIONES EJECUTIVAS</u></b>	-1,68	1,41	-2,53	1,76	0,00	1,00	31,39***	0,26	Co>PEP>Es
<b><u>VELOCIDAD MOTORA</u></b>	-3,36	3,47	-5,23	4,53	0,00	1,00	21,66***	0,24	Co>PEP>Es
<b><u>FLUIDEZ VERBAL</u></b>	-1,77	0,96	-2,26	1,09	0,00	1,00	58,04***	0,39	Co>PEP>Es
<b><u>C.I. PREMÓRBIDO</u></b>	-0,58	1,98	-0,61	1,79	0,00	1,00	1,58 <sup>ns</sup>		Co/PEP/Es

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo;  $\eta^2$  = Tamaño del efecto (Eta parcial al cuadrado); Co = grupo control; PEP = Primer episodio psicótico; Es = grupo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución; VPI = Velocidad de procesamiento de la información.

El perfil de deterioro cognitivo se muestra más claramente en la figura 4.1, donde se perfilan las puntuaciones obtenidas por los tres grupos en todas las áreas cognitivas (obsérvese que se muestran las puntuaciones Z basadas en la media y desviación típica del grupo control, por lo que la media del grupo control es cero y su desviación típica 1).

Figura 4.1. Perfil del deterioro cognitivo de los pacientes con esquizofrenia de larga evolución y PEP en las áreas cognitivas.



PEP = Primer episodio psicótico; AT Visual = Atención visual; AT Auditiva = Atención auditiva; MT = Memoria de trabajo; VPI = Velocidad de procesamiento de la información; FFEE = Funciones ejecutivas; Vel Motora = Velocidad motora; FV = Fluidez verbal.

Puesto que los grupos de PEP y pacientes con esquizofrenia de larga evolución diferían en la edad de inicio de la enfermedad y en las puntuaciones obtenidas en la subescalas de manía, ajuste premórbido, y síntomas negativos de la PANSS, se realizó un análisis estadístico de covarianza múltiple (MANCOVA). Se introdujeron estas variables como covariables para controlar el posible efecto que pudieran tener sobre los resultados de las pruebas neuropsicológicas administradas. Los resultados y la significación de las diferencias de las medidas individuales de los tests neuropsicológicos se ofrecen en la tabla 4.6. Como puede observarse, los pacientes con esquizofrenia de larga evolución siguen mostrando un rendimiento significativamente inferior al objetivizado en los PEP en el Test de la Figura Compleja de Rey (tanto en la copia inmediata como en el recuerdo a largo plazo), Stroop (colores y palabras-colores), TMT-B, Fluidez Semántica, y Clave de Números.

Tabla 4.6. Resultados de significación obtenidos en las pruebas neuropsicológicas de pacientes con esquizofrenia de larga evolución y primeros episodios psicóticos tras controlar la edad de inicio de la enfermedad, y los síntomas negativos (MANCOVA).

	<i>F</i>	$\eta^2$	<i>p</i>
MAI-inmediata	0,02	0,00	0,89
MAI- largo plazo	0,04	0,00	0,85
Rey- Copia	6,06	0,05	<0,01
REY-Tiempo	1,07	0,01	0,30
Rey largo plazo	12,16	0,10	<0,001
Stroop-p	1,86	0,02	0,17
Stroop-c	5,40	0,04	< 0,01
Stroop-pc	4,53	0,04	< 0,01
Stroop Interferencia	0,03	0,00	0,86
TMT-A tiempo	2,58	0,02	0,11
TMT-A errores	0,05	0,00	0,83
TMT-B tiempo	7,06	0,06	< 0,01
TMT-B errores	2,56	0,02	0,11
Campanas tiempo	0,31	0,00	0,57
Campanas omisiones	0,58	0,00	0,44
Fluidez Semántica	4,87	0,04	<0,05
Fluidez Fonológica	0,05	0,00	0,82
BTA Números	1,15	0,01	0,28
BTA Letras	1,23	0,01	0,27
WCST Categorías	0,62	0,01	0,43
WCST Respuestas Perseverativ	3,95	0,05	<0,05
WCST Errores Perseverativos	1,04	0,01	0,31
WCST Respuesta conceptuales	0,50	0,01	0,48
WCST Resp hasta Completar	1,14	0,01	0,28
Dígitos Directos	0,28	0,00	0,59

Dígitos Inversos	0,36	0,00	0,55
Letras y Números	0,36	0,00	0,55
Clave Números	6,63	0,06	<0,01
Grooved Pegb Dominante	1,67	0,02	0,19
Grooved Pegb No Dominante	2,05	0,02	0,15

$\eta^2$  = Tamaño del efecto (Eta parcial al cuadrado); MAI = Memoria Auditiva Inmediata; TMT = Trail Making Test; BTA = Brief Test Attention (Test Breve de Atención); WCST = Wisconsin Card Sorting Test.

En cuanto a las áreas cognitivas compuestas, es decir, en atención auditiva, atención visual, memoria, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de la información, fluidez verbal, funcionamiento ejecutivo y velocidad motora, únicamente el rendimiento obtenido en la medida de velocidad de procesamiento resultó ser estadísticamente significativa entre los pacientes con PEP y los pacientes con esquizofrenia de larga evolución (ver tabla 4.7).

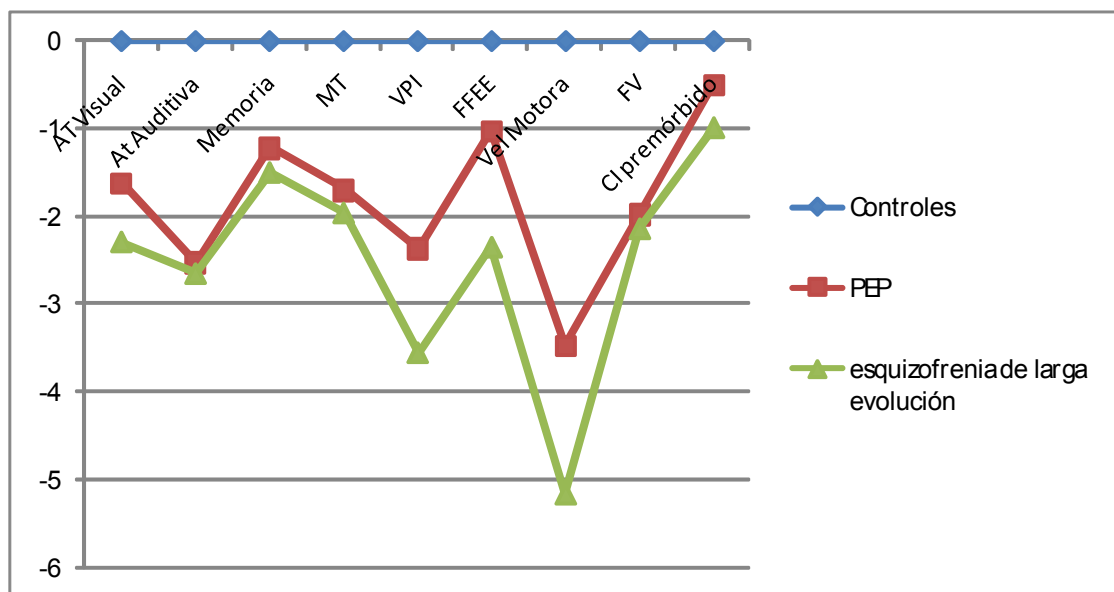
Tabla 4.7. Puntuaciones Z en las áreas neuropsicológicas de pacientes con esquizofrenia de larga evolución y primeros episodios psicóticos controlada la edad de inicio de la enfermedad, y los síntomas negativos (MANCOVA).

	<i>F</i>	$\eta^2$	<i>Diferencias</i>
<b><u>ATENCIÓN VISUAL</u></b>	2,06 <sup>ns</sup>	0,23	PEP/Es
<b><u>ATENCIÓN AUDITIVA</u></b>	0,03 <sup>ns</sup>	0,00	PEP/Es
<b><u>MEMORIA</u></b>	2,13 <sup>ns</sup>	0,02	PEP/Es
<b><u>MEMORIA DE TRABAJO</u></b>	0,38 <sup>ns</sup>	0,00	PEP/Es
<b><u>VPI</u></b>	9,42 <sup>*</sup>	0,08	PEP>Es
<b><u>FUNCIONES EJECUTIVAS</u></b>	1,87	0,17	PEP/Es
<b><u>VELOCIDAD MOTORA</u></b>	1,66 <sup>ns</sup>	0,02	PEP/Es
<b><u>FLUIDEZ VERBAL</u></b>	0,40 <sup>ns</sup>	0,00	PEP/Es

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo;  $\eta^2$  = Tamaño del efecto (Eta parcial al cuadrado); PEP = Primer episodio psicótico; Cr = grupo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución; VPI = Velocidad de procesamiento de la información.

En la figura 4.2 se muestra la representación gráfica del perfil de deterioro diferencial de los pacientes PEP y los pacientes con esquizofrenia de larga evolución tras haber controlado la edad de inicio enfermedad, manía, ajuste premórbido y los síntomas negativos. Como puede observarse, la mayoría de áreas que fueron inicialmente significativas entre los dos grupos de pacientes, dejan de serlo una vez controladas estas variables de confusión (edad de inicio de la enfermedad, manía, ajuste premórbido y síntomas negativos). Sin embargo, el rendimiento obtenido en velocidad de procesamiento continúa siendo estadísticamente significativo.

Figura 4.2. Diferencias en el rendimiento neuropsicológico entre pacientes con esquizofrenia de larga evolución y primeros episodios psicóticos tras controlar la edad de inicio de la enfermedad, manía, ajuste premórbido y los síntomas negativos (MANCOVA).



PEP = Primer episodio psicótico; AT Visual = Atención visual; AT Auditiva = Atención auditiva; MT =



Memoria de trabajo; VPI = Velocidad de procesamiento de la información; FFEE = Funciones ejecutivas; Vel Motora = Velocidad motora; FV = Fluidez verbal.

#### 4.4. Comparación del Rendimiento Cognitivo entre los subdiagnósticos del grupo de PEP; Pacientes con un primer episodio de esquizofrenia (PES), primer episodio de trastorno bipolar (PEB) y “otras psicosis”

Posteriormente en el proceso del estudio, se recodificó con carácter retrospectivo la variable de diagnóstico PEP, una vez confirmado el diagnóstico a los dos años, y en función tres categorías diagnósticas. El objetivo fue observar las diferencias de rendimiento cognitivo entre los diferentes grupos de pacientes que presentan un primer episodio psicótico (PEP).

De esta manera, se estableció un grupo de pacientes con primer episodio de trastorno bipolar ( $n = 19$ ; 26,7%), primer episodio de esquizofrenia ( $n = 31$ ; 43,7%) y “otras psicosis” ( $n = 21$ ; 29,6%). Entre estos últimos, se incluyeron diagnósticos de trastorno esquizofreniforme ( $n = 9$ ; 42,85%), trastorno esquizoafectivo ( $n = 1$ ; 4,76%), trastorno psicótico breve ( $n = 6$ ; 28,57%), psicosis tóxica ( $n = 1$ ; 4,76%), psicosis no identificada ( $n = 1$ ; 4,76%), y trastorno por ideas delirantes ( $n = 3$ ; 14,28%).

No se observaron diferencias de edad ( $F = 0,97$ ,  $p = 0,38$ ), ni nivel educativo ( $F = 2,48$ ,  $p = 0,10$ ) entre los grupos. Sin embargo, como cabía esperar, hubo diferencias de género entre los tres diagnósticos ( $\chi^2 = 8,47$ ,  $p > 0,05$ ), ya que la proporción de hombres es mayor en el grupo de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia. En cuanto a los síntomas clínicos, se hallaron diferencias estadísticamente significativas en los síntomas negativos ( $F = 3,71$ ,  $p = 0,04$ ) ajuste premórbido ( $F = 4,94$ ,  $p < 0,05$ ) y

escala de manía de Young ( $F = 4,59, p < 0,05$ ), pero no en positivos ( $F = 1,78, p = 0,18$ ) ni psicopatología general ( $F = 0,43, p = 0,65$ ). Los análisis *post hoc* de Scheffé revelaron que los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia tenían significativamente más síntomas negativos y un mayor ajuste premórbido que los pacientes con un primer episodio de trastorno bipolar, y a su vez, los pacientes con trastorno bipolar tenían más síntomas de manía que los pacientes con “otras psicosis”.

Como puede observarse en la tabla 4.8., los resultados muestran que apenas hay diferencias en las pruebas neuropsicológicas individuales entre los distintos grupos de pacientes con un primer episodio psicótico. El grupo “otras psicosis” rindió significativamente mejor que los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia y bipolar en TMT-B, mientras que el grupo de primer episodio de trastorno bipolar obtuvo una puntuación significativamente superior a los grupos de esquizofrenia y “otras psicosis” en la prueba Letras y Números.

Tabla 4.8. Puntuaciones directas obtenidas en las pruebas neuropsicológicas de pacientes con primer episodio de esquizofrenia (PES), primer episodio psicótico bipolar (PEB) y otros primeros episodios psicóticos (OP); (MANOVA).

	PES		OP		PEB		<i>F</i>	$\eta^2$	<i>p</i>
	(n = 31)		(n= 21)		(n= 19)				
	Media	Dt	Media	Dt	Media	Dt			
MAI-inmediata	14,03	5,19	13,25	5,25	12,10	4,11	0,84 <sup>ns</sup>	PES/PEB/OP	
MAI- largo plazo	11,00	5,22	11,15	5,80	9,89	4,18	0,36 <sup>ns</sup>	PES/PEB/OP	
Rey- Copia	33,33	4,65	33,95	2,06	33,92	2,04	0,26 <sup>ns</sup>	PES/PEB/OP	
REY-Tiempo	186,13	109,15	171,67	75,75	166,00	74,32	0,32 <sup>ns</sup>	PES/PEB/OP	
Rey largo plazo	16,79	6,27	17,95	6,46	16,02	5,31	0,51 <sup>ns</sup>	PES/PEB/OP	
Stroop-p	96,50	16,77	92,30	22,72	96,89	14,88	0,41 <sup>ns</sup>	PES/PEB/OP	

Stroop-c	63,13	11,55	62,50	13,85	58,32	15,10	0,83 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
Stroop-pc	35,67	10,08	35,65	11,26	37,53	10,48	0,22 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
Stroop Interferencia	-2,29	8,11	0,40	12,53	1,32	6,32	1,03 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
TMT-A tiempo	39,53	18,73	38,20	8,73	35,63	11,77	0,31 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
TMT-A errores	0,23	0,62	0,25	0,55	0,37	0,68	1,00 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
TMT-B tiempo	87,14	31,79	103,33	44,33	74,74	32,02	3,88*	0,11	OP>PEB/PES
TMT-B errores	0,50	0,92	0,89	1,67	0,32	0,58	1,67 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
Campanas tiempo	112,90	55,93	116,95	41,09	112,60	54,60	0,05 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
Campanas omisiones	2,37	3,90	2,75	2,55	2,90	2,97	0,18 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
Fluidez Semántica	20,35	5,27	21,95	5,33	21,60	4,75	0,69 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
Fluidez Fonológica	26,74	8,59	26,65	9,67	25,90	8,62	0,06 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
BTA Números	8,00	1,22	6,00	2,44	7,25	1,98	2,62 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
BTA Letras	7,69	2,05	5,83	2,85	6,50	2,44	1,45 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
WCST Categorías	2,55	1,57	2,55	1,43	2,85	1,46	0,64 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
WCST Respuestas Perseverativ	13,76	6,66	15,90	13,27	13,60	10,60	0,40 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
WCST Errores Perseverativos	12,03	5,37	13,40	10,55	11,40	7,87	0,43 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
WCST Respuesta conceptuales	33,41	13,76	34,35	15,11	37,65	13,77	1,14 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
WCST Resp hasta Completar	27,31	36,72	19,55	26,22	13,68	4,87	1,14 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
Dígitos Directos	9,19	2,61	8,20	1,82	8,65	2,23	1,15 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
Dígitos Inversos	5,42	2,14	4,90	1,74	5,35	1,75	0,47 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
Vocabulario	44,65	10,81	46,65	11,61	45,58	11,11	0,20 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
Información	15,58	5,74	14,75	5,42	15,45	6,87	0,23 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
Letras y Números	7,58	2,81	7,74	2,07	9,53	2,67	3,33*	0,10	PEB>OP/PES
Clave Números	57,10	16,16	56,00	13,37	57,60	19,22	0,61 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
Grooved Pegb Dominante	91,11	56,23	82,76	19,83	88,67	32,19	0,19 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP
Grooved Pegb No Dominante	103,00	93,24	92,53	26,75	116,86	61,96	0,43 <sup>ns</sup>		PES/PEB/OP

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo;  $\eta^2$  = Tamaño del efecto (Eta parcial al cuadrado);

PES = primer episodio de esquizofrenia; PEB = primer episodio psicótico bipolar; OP = otros primeros episodios psicóticos; MAI = Memoria Auditiva Inmediata; TMT = Trail Making Test; BTA = Brief Test Attention (Test Breve de Atención); WCST = Wisconsin Card Sorting Test.

Sin embargo, cuando se incluyó la puntuación obtenida en las escalas de manía, ajuste premórbido y síntomas negativos (PANSS-N) como covariables, las diferencias iniciales en TMT-B y Letras y Números dejaron de ser significativas.

En cuanto a las áreas cognitivas compuestas, la Tabla 4.9 muestra los resultados. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en ninguna de las áreas cognitivas compuestas evaluadas.

Tabla 4.9. Puntuaciones Z obtenidas en las áreas neuropsicológicas de pacientes con primer episodio de esquizofrenia (PES), primer episodio psicótico bipolar (PEB) y otros primeros episodios psicóticos (OP)

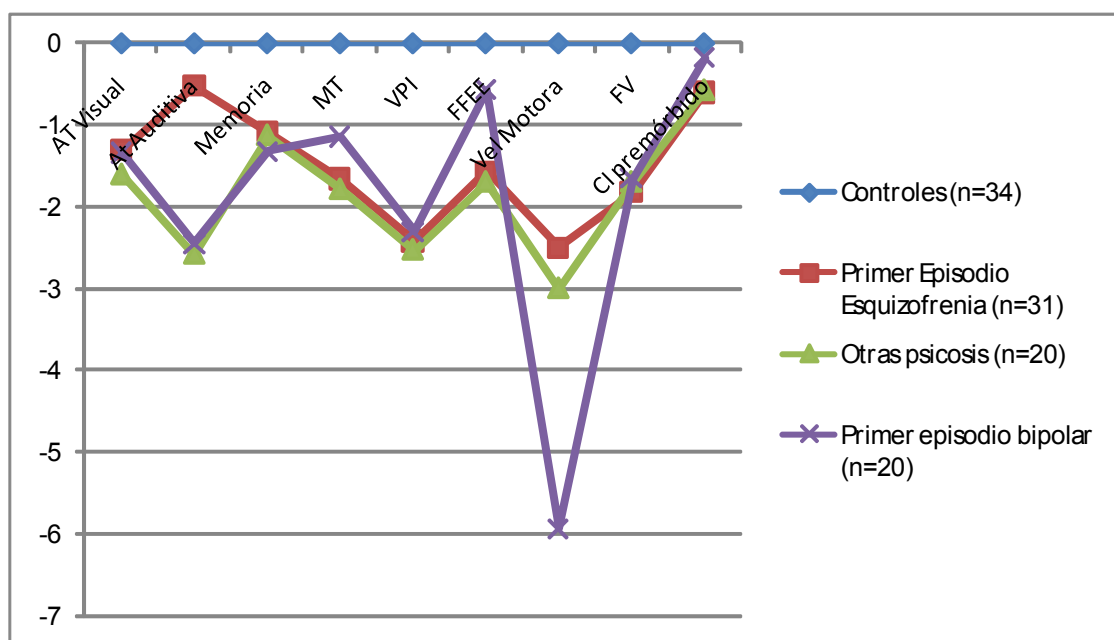
	PES		OP		PEB		F	Diferencias
	(n = 31)		(n= 21)		(n= 19)			
	Media	Dt	Media	Dt	Media	Dt		
<b><u>ATENCIÓN VISUAL</u></b>	-1,30	1,69	-1,61	1,24	-1,35	1,31	0,21 <sup>ns</sup>	PES/PEB/OP
<b><u>ATENCIÓN AUDITIVA</u></b>	-0,52	1,59	-2,58	1,03	-2,46	1,99	2,95 <sup>ns</sup>	PES/PEB/OP
<b><u>MEMORIA</u></b>	-1,08	0,65	-1,13	0,73	-1,33	0,71	0,56 <sup>ns</sup>	PES/PEB/OP
<b><u>MEMORIA DE TRABAJO</u></b>	-1,66	1,15	-1,79	0,89	-1,15	0,49	1,53 <sup>ns</sup>	PES/PEB/OP
<b><u>VPI</u></b>	-2,42	1,26	-2,53	1,22	-2,31	1,32	0,10 <sup>ns</sup>	PES/PEB/OP
<b><u>FUNCIONES EJECUTIVAS</u></b>	-1,57	1,29	-1,70	1,88	-0,58	0,87	2,45 <sup>ns</sup>	PES/PEB/OP
<b><u>VELOCIDAD MOTORA</u></b>	-2,50	1,35	-3,00	3,01	-5,94	6,45	3,02 <sup>ns</sup>	PES/PEB/OP
<b><u>FLUIDEZ VERBAL</u></b>	-1,82	0,87	-1,70	1,09	-1,66	1,08	0,14 <sup>ns</sup>	PES/PEB/OP
<b><u>C.I. PREMÓRBIDO</u></b>	-0,60	2,01	-0,58	1,74	-0,19	2,24	0,19 <sup>ns</sup>	PES/PEB/OP

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo; PES = primer episodio de esquizofrenia; PEB = primer episodio psicótico bipolar; OP = otros primeros episodios psicóticos. VPI = Velocidad de procesamiento de la información.

La Figura 4.3 muestra el perfil del rendimiento cognitivo en las diferentes áreas mostrado por los pacientes con un primer episodio que posteriormente fueron

diagnosticados como esquizofrenia, frente a pacientes con un primer episodio psicótico con diagnóstico de trastorno bipolar, y por último, una categoría etiquetada como “otras psicosis” (que engloba diagnósticos como trastorno esquizofreniforme, trastorno psicótico breve, trastorno esquizoafectivo, trastorno por ideas delirantes, psicosis tóxica y psicosis no especificada).

Figura 4.3. Perfil del deterioro cognitivo de los pacientes con primer episodio de esquizofrenia (PE), primer episodio psicótico bipolar (PEB) y otros primeros episodios psicóticos (OP).



PEP = Primer episodio psicótico; AT Visual = Atención visual; AT Auditiva = Atención auditiva; MT = Memoria de trabajo; VPI = Velocidad de procesamiento de la información; FFEE = Funciones ejecutivas; Vel Motora = Velocidad motora; FV = Fluidez verbal.

#### 4.5. Comparación del Rendimiento Cognitivo entre los Grupos de primer episodio de esquizofrenia y Pacientes con esquizofrenia de larga evolución

Posteriormente se procedió a establecer el perfil diferencial del funcionamiento cognitivo entre los pacientes con un primer episodio que finalmente obtuvieron un diagnóstico de esquizofrenia a los dos años (n = 31) frente a aquellos pacientes con

esquizofrenia de larga evolución ( $n = 97$ ). No se observaron diferencias de edad ( $t = -0,65$ ,  $p = 0,52$ ), género ( $\chi^2 = 0,05$ ,  $p = 0,82$ ), nivel educativo ( $t = 0,17$ ,  $p = 0,86$ ), ni CI premórbido ( $t = -0,02$ ,  $p = 0,98$ ) entre ambos grupos. Tampoco había diferencias en la presencia de síntomas positivos ( $t = 1,18$ ,  $p = 0,24$ ), síntomas negativos ( $t = -1,04$ ,  $p = 0,30$ ) ni psicopatología general ( $t = 1,18$ ,  $p = 0,24$ ). Los resultados de estas comparaciones para las medidas individuales neuropsicológicas se pueden observar más detalladamente en la Tabla 4.10.

Tabla 4.10. Puntuaciones directas obtenidas en las pruebas neuropsicológicas de pacientes con primer episodio de esquizofrenia (PES) y pacientes con esquizofrenia de larga evolución.

	PES (n = 31)		esquizofrenia larga evolución (n = 97)		<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>d</i>
	Media	Dt	Media	Dt			
MAI-inmediata	14,03	5,19	12,53	5,51	1,33 <sup>ns</sup>	126	
MAI- largo plazo	11,00	5,22	9,41	5,39	1,43 <sup>ns</sup>	124	
Rey- Copia	33,33	4,65	31,77	4,84	1,57 <sup>ns</sup>	126	
REY-Tiempo	186,13	109,15	193,52	92,82	-0,33 <sup>ns</sup>	121	
Rey largo plazo	16,79	6,27	13,10	6,92	2,63*	126	0,47
Stroop-p	96,50	16,77	89,21	20,72	1,75 <sup>ns</sup>	125	
Stroop-c	63,13	11,55	54,43	13,82	3,13**	125	0,56
Stroop-pc	35,67	10,08	31,06	10,49	2,12*	125	0,38
Stroop Interferencia	-2,29	8,11	-0,23	11,13	-0,94 <sup>ns</sup>	125	
TMT-A tiempo	39,53	18,76	46,36	20,21	-1,64 <sup>ns</sup>	125	
TMT-A errores	0,23	0,62	0,13	0,34	1,11 <sup>ns</sup>	125	
TMT-B tiempo	87,14	31,79	138,82	89,16	-4,68***	119	0,86
TMT-B errores	0,50	0,92	1,20	1,83	-2,73**	119	0,50
Campanas tiempo	112,90	55,93	128,30	54,43	-1,34 <sup>ns</sup>	125	
Campanas omisiones	2,37	3,90	3,44	4,54	-1,17 <sup>ns</sup>	125	

Fluidez Semántica	20,35	5,27	18,12	5,62	1,95 <sup>ns</sup>	126	
Fluidez Fonológica	26,74	8,59	22,88	9,57	2,00*	126	0,36
BTA Números	8,00	1,22	5,37	2,26	6,39***	106	1,24
BTA Letras	7,69	2,05	4,84	2,50	3,92***	105	0,77
WCST Categorías	2,55	1,57	2,10	1,80	1,30 <sup>ns</sup>	124	
WCST Respuestas Perseverativ	13,76	6,66	18,78	14,28	-2,63**	124	0,47
WCST Errores Perseverativos	12,03	5,37	15,73	10,35	-2,55*	124	0,46
WCST Respuesta conceptuales	33,41	13,76	28,48	15,86	1,51 <sup>ns</sup>	124	
WCST Resp hasta Completar	27,31	36,72	29,52	31,34	-0,32 <sup>ns</sup>	124	
Dígitos Directos	9,19	2,61	7,87	2,13	2,82**	123	0,51
Dígitos Inversos	5,42	2,14	5,15	1,92	0,66 <sup>ns</sup>	123	
Vocabulario	44,65	10,81	43,24	9,18	0,70 <sup>ns</sup>	122	
Información	15,58	5,74	16,46	5,97	-0,71 <sup>ns</sup>	123	
Letras y Números	7,58	2,81	7,71	3,03	-0,21 <sup>ns</sup>	115	
Clave Números	57,10	16,16	47,62	15,95	2,86**	123	0,51
Grooved Pegb Dominante	91,11	56,23	97,86	28,86	-0,76 <sup>ns</sup>	90	
Grooved Pegb No Dominante	103,00	93,24	112,56	49,76	-0,64 <sup>ns</sup>	90	

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo;  $\eta^2$  = Tamaño del efecto (Eta parcial al cuadrado); PES = primer episodio de esquizofrenia; PEB = primer episodio psicótico bipolar; OP = otros primeros episodios psicóticos; MAI = Memoria Auditiva Inmediata; TMT = Trail Making Test; BTA = Brief Test Attention (Test Breve de Atención); WCST = Wisconsin Card Sorting Test.

Los resultados indican que los pacientes con un primer episodio que posteriormente se ratifica como esquizofrenia, muestran de manera consistente un rendimiento superior a los pacientes con esquizofrenia de larga evolución.

En cuanto a las áreas cognitivas compuestas, los resultados muestran que existen diferencias estadísticamente significativas en Atención Visual, Atención Auditiva,

Memoria, Velocidad de Procesamiento de la Información y Velocidad Motora (ver Tabla 4.11).

Tabla 4.11. Puntuaciones Z obtenidas en las áreas neuropsicológicas de pacientes con primer episodio de esquizofrenia (PES) y pacientes con esquizofrenia de larga evolución.

	PES (n = 31)		esquizofrenia larga evolución (n = 97)		<i>t</i>	<i>gl</i>	<i>d</i>
	Media	Dt	Media	Dt			
<b><u>ATENCIÓN VISUAL</u></b>	-1,30	1,69	-2,30	1,73	2,43*	117	0,45
<b><u>ATENCIÓN AUDITIVA</u></b>	-0,52	1,59	-2,81	1,63	4,01***	98	0,81
<b><u>MEMORIA</u></b>	-1,08	0,65	-1,51	0,77	2,47**	116	0,46
<b><u>MEMORIA DE TRABAJO</u></b>	-1,66	1,15	-2,00	1,33	1,04 <sup>ns</sup>	106	
<b><u>VPI</u></b>	-2,42	1,26	-3,45	1,51	2,97**	114	0,56
<b><u>FUNCIONES EJECUTIVAS</u></b>	-1,57	1,29	-2,16	1,76	1,43 <sup>ns</sup>	115	
<b><u>VELOCIDAD MOTORA</u></b>	-2,50	1,35	-5,22	4,53	4,23***	82	0,93
<b><u>FLUIDEZ VERBAL</u></b>	-1,82	0,87	-2,26	1,08	1,80 <sup>ns</sup>	118	
<b><u>C.I.PREMÓRBIDO</u></b>	-0,60	2,01	-0,61	1,79	0,03 <sup>ns</sup>	114	

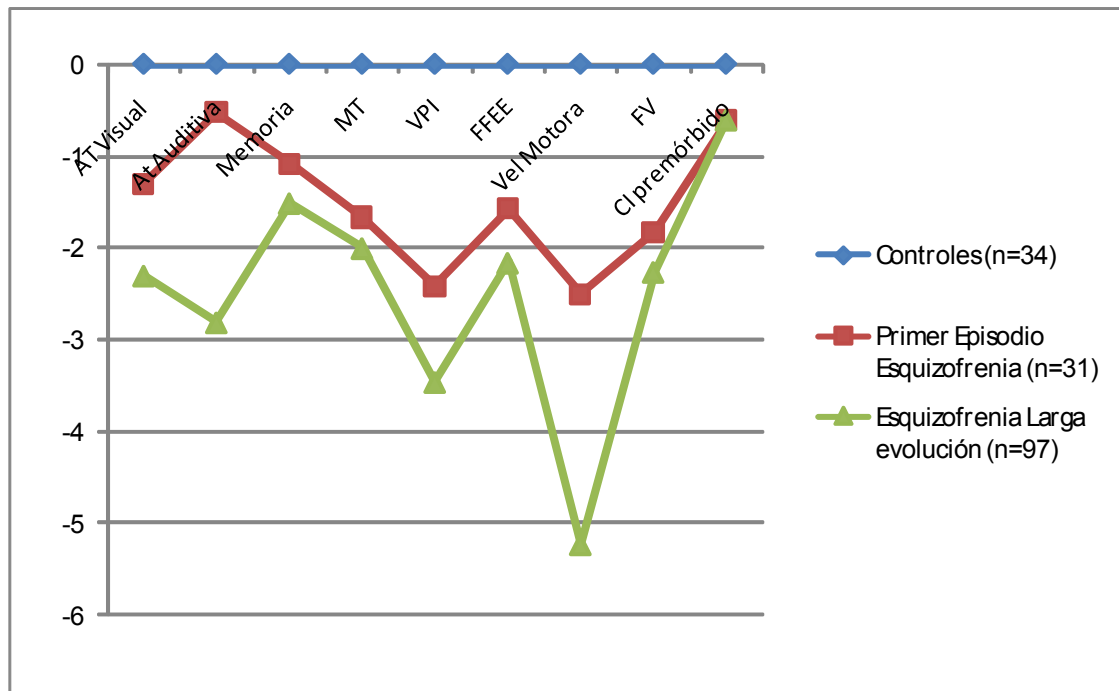
\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo; Dt = Desviación típica; gl = Grados de libertad; *d*

= Tamaño del efecto (*d* de Cohen); VPI = Velocidad de procesamiento de la información.

El perfil del rendimiento de los pacientes con primer episodio de esquizofrenia y pacientes con esquizofrenia de larga evolución se puede apreciar más claramente en la Figura 4.4.



Figura 4.4. Perfil del deterioro cognitivo de los pacientes con primer episodio de esquizofrenia (PES) y pacientes con esquizofrenia de larga evolución en las áreas cognitivas compuestas.



PEP = Primer episodio psicótico; AT Visual = Atención visual; AT Auditiva = Atención auditiva; MT = Memoria de trabajo; VPI = Velocidad de procesamiento de la información; FFEE = Funciones ejecutivas; Vel Motora = Velocidad motora; FV = Fluidez verbal.

Puesto que los grupos de primer episodio de esquizofrenia y pacientes con esquizofrenia de larga evolución diferían en la edad de inicio de la enfermedad y escala de manía de Young, se realizó un análisis estadístico de covarianza múltiple (MANCOVA). Se introdujeron como covariables la edad de inicio de la enfermedad y la escala de manía de Young, para controlar el posible efecto que pudieran tener estas variables sobre los resultados de las pruebas neuropsicológicas administradas. Los resultados y la significación de las diferencias de las medidas individuales de los tests neuropsicológicos se ofrecen en la tabla 4.12. Los pacientes con esquizofrenia de larga evolución siguen mostrando un rendimiento inferior al hallado en los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia en la Figura Compleja de Rey (recuerdo a largo plazo), Stroop-c, TMT-A, TMT-B, BTA-números, BTA-letras y Clave de Números.

Tabla 4.12. Resultados de significación obtenidos en las pruebas neuropsicológicas de pacientes con esquizofrenia de larga evolución y primeros episodios de esquizofrenia tras controlar la edad de inicio de la enfermedad y los síntomas de manía (MANCOVA).

	<i>F</i>	$\eta^2$	<i>p</i>	<i>Diferencia</i> <i>s</i>
MAI-inmediata	1,83		0,17	PES/Es
MAI- largo plazo	1,17		0,28	PES/Es
Rey- Copia	2,00		0,15	PES/Es
REY-Tiempo	0,37		0,54	PES/Es
Rey largo plazo	5,48	0,05	<0,05	PES>Es
Stroop-p	1,64		0,20	PES/Es
Stroop-c	5,44	0,04	<0,05	PES>Es
Stroop-pc	1,98		0,16	PES/Es
Stroop Interferencia	0,40		0,53	PES/Es
TMT-A tiempo	6,37	0,05	<0,05	PES>Es
TMT-A errores	0,03		0,86	PES/Es
TMT-B tiempo	7,29	0,06	<0,01	PES>Es
TMT-B errores	1,98		0,16	PES/Es
Campanas tiempo	0,85		0,35	PES/Es
Campanas omisiones	0,84		0,36	PES/Es
Fluidez Semántica	0,03		0,86	PES/Es
Fluidez Fonológica	1,28		0,26	PES/Es
BTA Números	5,66	0,06	<0,05	PES>Es
BTA Letras	5,33	0,05	<0,05	PES>Es
WCST Categorías	0,10		0,74	PES/Es
WCST Respuestas Perseverativ	1,71		0,19	PES/Es
WCST Errores Perseverativos	1,68		0,19	PES/Es
WCST Respuesta conceptuales	0,43		0,51	PES/Es
WCST Resp hasta Completar	0,11		0,73	PES/Es

Dígitos Directos	3,14		0,07	PES/Es
Dígitos Inversos	019		0,66	PES/Es
Letras y Números	0,57		0,44	PES/Es
Clave Números	5,52	0,05	<0,05	PES>Es
Grooved Pegb Dominante	0,19		0,65	PES/Es
Grooved Pegb No Dominante	0,54		0,46	PES/Es

$\eta^2$  = Tamaño del efecto (Eta parcial al cuadrado). PES = Primer episodio de esquizofrenia; Es = grupo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución; MAI = Memoria Auditiva Inmediata; TMT = Trail Making Test; BTA = Brief Test Attention (Test Breve de Atención); WCST = Wisconsin Card Sorting Test.

En cuanto a las áreas cognitivas compuestas, los resultados del análisis de MANCOVA tras controlar la edad de inicio de la enfermedad y los síntomas de manía muestran que únicamente las diferencias en atención auditiva, atención visual, y velocidad de procesamiento siguieron siendo estadísticamente significativas entre los pacientes con esquizofrenia de larga evolución y primeros episodios de esquizofrenia (ver tabla 4.13). El perfil del deterioro se muestra gráficamente en la Figura 4.5.

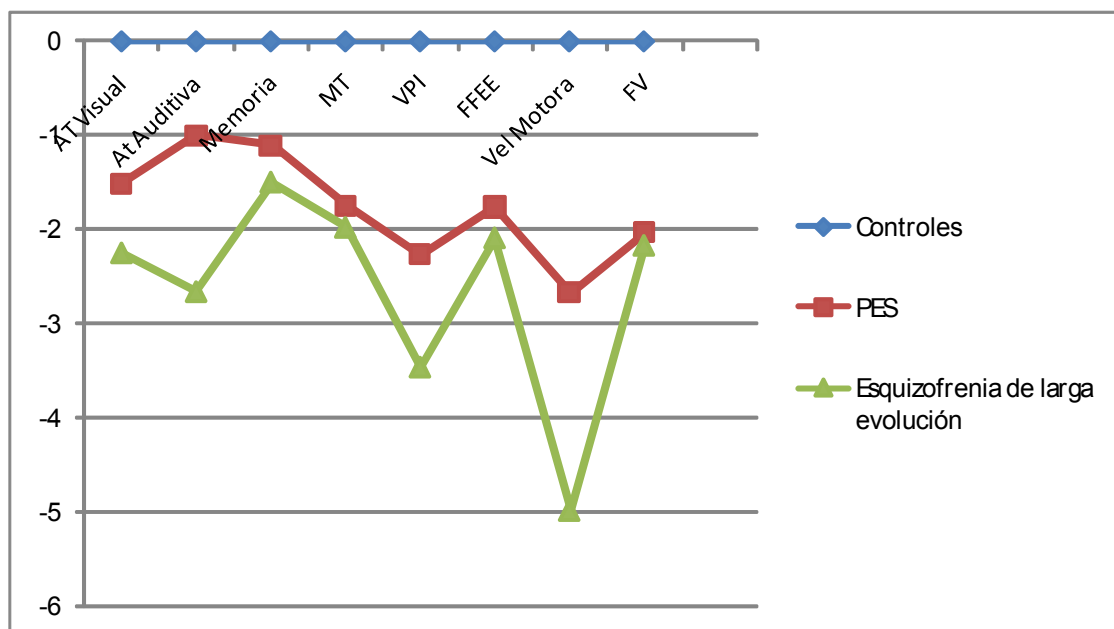
Tabla 4.13. Resultados de significación obtenidos en las áreas cognitivas compuestas de pacientes con esquizofrenia de larga evolución y primeros episodio de esquizofrenia controlada la edad de inicio de la enfermedad y los síntomas de manía (MANCOVA).

	<i>F</i>	$\eta^2$	<i>Diferencias</i>
<b><u>ATENCIÓN VISUAL</u></b>	2,28 <sup>ns</sup>		PES/Es
<b><u>ATENCIÓN AUDITIVA</u></b>	5,63*	0,06	PES>Es
<b><u>MEMORIA</u></b>	3,98*	0,04	PES>Es
<b><u>MEMORIA DE TRABAJO</u></b>	0,36 <sup>ns</sup>		PES/Es
<b><u>VPI</u></b>	8,26**	0,07	PES>Es
<b><u>FUNCIONES EJECUTIVAS</u></b>	0,47 <sup>ns</sup>		PES/Es

<b><u>VELOCIDAD MOTORA</u></b>	3,50 <sup>ns</sup>	PES/Es
<b><u>FLUIDEZ VERBAL</u></b>	0,27 <sup>ns</sup>	PES/Es

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo;  $\eta^2$  = Tamaño del efecto (Eta parcial al cuadrado); PES = Primer episodio de esquizofrenia; Es = grupo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución. VPI = Velocidad de procesamiento de la información.

Figura 4.5. Diferencias en el rendimiento neuropsicológico entre pacientes con esquizofrenia de larga evolución y primeros episodio de esquizofrenia (medias marginales) tras controlar la edad de inicio de la enfermedad (MANCOVA).



PES = Primer episodio de esquizofrenia; AT Visual = Atención visual; AT Auditiva = Atención auditiva; MT = Memoria de trabajo; VPI = Velocidad de procesamiento de la información; FFEE = Funciones ejecutivas; Vel Motora = Velocidad motora; FV = Fluidez verbal.

#### 4.7. Diferencias de género e influencia de antecedentes familiares en el Rendimiento Cognitivo

En las tablas 4.14, 4.15, y 4.16 se muestran las diferencias de género en el rendimiento cognitivo en el grupo control, pacientes con esquizofrenia de larga evolución y PEP, respectivamente. Los grupos de hombres y mujeres no diferían en el C.I.premórbido estimado. Sólo se han hallado diferencias estadísticamente significativas en el grupo control, en el que se ha observado que las mujeres rendían mejor en tareas de atención auditiva, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de la información. No se ha hallado ninguna diferencia de género significativa en los grupos de PEP y pacientes con esquizofrenia de larga evolución.

Tabla 4.14. Rendimiento Cognitivo del grupo control: Diferencias de género

	Hombres		Mujeres		<i>t</i>
	Media	Dt	Media	Dt	
Edad	28,04	6,90	27,88	11,18	0,05 <sup>ns</sup>
Nivel Educativo	10,92	1,64	12,25	2,65	-1,71 <sup>ns</sup>
<b><u>ATENCIÓN VISUAL</u></b>	-0,12	1,03	0,42	0,77	-1,30 <sup>ns</sup>
<b><u>ATENCIÓN AUDITIVA</u></b>	-0,28	0,67	1,00	1,36	-2,42*
<b><u>MEMORIA</u></b>	-0,08	0,92	0,28	1,27	-0,86 <sup>ns</sup>
<b><u>MEMORIA DE TRABAJO</u></b>	-0,19	0,86	0,70	1,18	-2,24*
<b><u>VPI</u></b>	-0,25	0,85	0,90	1,01	-3,05**
<b><u>FUNCIONES EJECUTIVAS</u></b>	-0,06	0,99	0,51	0,94	-1,05 <sup>ns</sup>
<b><u>VELOCIDAD MOTORA</u></b>	-0,16	0,95	0,59	0,99	-1,83 <sup>ns</sup>
<b><u>FLUIDEZ VERBAL</u></b>	0,04	1,03	-0,16	0,93	0,48 <sup>ns</sup>
<b><u>C.I.PREMÓRBIDO</u></b>	0,12	1,01	-0,43	0,88	1,32 <sup>ns</sup>

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo; Dt = Desviación típica; VPI = Velocidad de Procesamiento de la Información.

Tabla 4.15. Rendimiento Cognitivo del grupo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución; Diferencias de género

	Hombres		Mujeres		<i>t</i>
	Media	Dt	Media	Dt	
Edad	30,18	7,86	32,57	9,49	-1,02 <sup>ns</sup>
Nivel Educativo	10,40	2,70	11,50	3,52	-1.34 <sup>ns</sup>
<b><u>ATENCIÓN VISUAL</u></b>	-2,23	1,76	-2,68	1,54	0,88 <sup>ns</sup>
<b><u>ATENCIÓN AUDITIVA</u></b>	-2,73	1,63	-3,25	1,60	1,07 <sup>ns</sup>
<b><u>MEMORIA</u></b>	-1,51	0,77	-1,54	0,84	0,13 <sup>ns</sup>
<b><u>MEMORIA DE TRABAJO</u></b>	-1,99	1,33	-2,07	1,40	0,22 <sup>ns</sup>
<b><u>VPI</u></b>	-3,41	1,44	-3,65	1,92	0,54 <sup>ns</sup>
<b><u>FUNCIONES EJECUTIVAS</u></b>	-2,07	1,62	-2,67	2,44	1,18 <sup>ns</sup>
<b><u>VELOCIDAD MOTORA</u></b>	-5,10	4,59	-5,82	4,40	0,47 <sup>ns</sup>
<b><u>FLUIDEZ VERBAL</u></b>	-2,20	1,04	-2,64	1,29	1,42 <sup>ns</sup>
<b><u>C.I.PREMÓRBIDO</u></b>	-0,51	1,79	-1,22	1,74	1,32 <sup>ns</sup>

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo; Dt = Desviación típica; VPI = Velocidad de Procesamiento de la Información.

Tabla 4.16. Rendimiento Cognitivo del grupo PEP; Diferencias de género

	Hombres		Mujeres		<i>t</i>
	Media	Dt	Media	Dt	
Edad	28,11	7,13	29,44	8,46	-0,73 <sup>ns</sup>
Nivel Educativo	11,35	3,15	12,16	3,73	-1.01 <sup>ns</sup>
<b><u>ATENCIÓN VISUAL</u></b>	-1,39	1,56	-1,56	0,89	0,36 <sup>ns</sup>
<b><u>ATENCIÓN AUDITIVA</u></b>	-1,11	1,77	-1,90	2,07	0,75 <sup>ns</sup>
<b><u>MEMORIA</u></b>	-1,07	0,70	-1,49	0,54	1,92 <sup>ns</sup>
<b><u>MEMORIA DE TRABAJO</u></b>	-1,55	0,98	-1,73	0,80	0,53 <sup>ns</sup>
<b><u>VPI</u></b>	-2,38	1,19	-2,68	1,28	0,75 <sup>ns</sup>
<b><u>FUNCIONES EJECUTIVAS</u></b>	-1,30	1,34	-1,50	2,04	0,40 <sup>ns</sup>
<b><u>VELOCIDAD MOTORA</u></b>	-2,94	2,67	-5,30	5,83	1,12 <sup>ns</sup>

<b><u>FLUIDEZ VERBAL</u></b>	-1,71	0,93	-1,95	1,04	0,75 <sup>ns</sup>
<b><u>C.I.PREMÓRBIDO</u></b>	-0,58	1,98	-,55	2,07	-0,05 <sup>ns</sup>

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo; Dt = Desviación típica; VPI = Velocidad de Procesamiento de la Información.

Además, se analizó si la presencia de antecedentes familiares con psicosis aumentaba la probabilidad de presentar déficits cognitivos. En la tabla 4.17 se muestra el rendimiento cognitivo de los pacientes con antecedentes familiares de psicosis en primer grado ( $n = 31$ ) comparados con aquellos que no tienen antecedentes familiares ( $n = 60$ ). Como se puede ver en la tabla, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en ninguna de las áreas evaluadas.

Tabla 4.17. Historia familiar de psicosis en primer grado en pacientes con esquizofrenia.

	Presente (n = 30)		Ausente (n = 60)		<i>t</i>
	Media	Dt	Media	Dt	
	Edad	31,00	7,96	31,80	
Nivel Educativo	11,03	3,24	10,50	2,77	0,81 <sup>ns</sup>
<b><u>ATENCIÓN VISUAL</u></b>	-2,08	1,76	-1,96	1,76	-0,30 <sup>ns</sup>
<b><u>ATENCIÓN AUDITIVA</u></b>	-2,35	1,54	-2,83	1,62	1,13 <sup>ns</sup>
<b><u>MEMORIA</u></b>	-1,40	0,81	-1,44	0,69	0,25 <sup>ns</sup>
<b><u>MEMORIA DE TRABAJO</u></b>	-1,71	1,19	-1,90	1,25	0,64 <sup>ns</sup>
<b><u>VPI</u></b>	-3,32	1,49	-3,24	1,52	-0,23 <sup>ns</sup>
<b><u>FUNCIONES EJECUTIVAS</u></b>	-2,08	1,47	-1,77	1,77	-0,82 <sup>ns</sup>
<b><u>VELOCIDAD MOTORA</u></b>	-5,44	6,29	-4,47	4,44	-0,62 <sup>ns</sup>
<b><u>FLUIDEZ VERBAL</u></b>	-2,09	,99	-2,01	1,05	-0,34 <sup>ns</sup>
<b><u>C.I.PREMÓRBIDO</u></b>	-0,30	1,8	-0,51	1,88	0,47 <sup>ns</sup>

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo; Dt = Desviación típica; VPI = Velocidad de Procesamiento de la Información.

#### 4.7. Relación entre variables neuropsicológicas y características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con esquizofrenia de larga evolución

Se realizaron pruebas de correlación para determinar de qué manera se asocian las variables cognitivas con variables clínicas, sociodemográficas, ajuste premórbido y resultado funcional. Los resultados para las medidas neuropsicológicas se muestran en la tabla 4.18, mientras que los resultados para las áreas neuropsicológicas compuestas se ofrecen en la tabla 4.19.



Tabla 4.18. Correlaciones entre las medidas neuropsicológicas individuales (puntuaciones directas) y las variables clínicas, sociodemográficas, y ajuste premórbido dentro del grupo de esquizofrenia de larga evolución.

	Edad	Educación	Edad inicio	PANSS-posi	PANSS-neg	PANSS-gen	Nº de hospita	Ajus premor	Insight	Depresión	Manía
MAI-inmediata	-0,04	0,20*	0,04	-0,18	-0,17	-0,20	-0,02	-0,24	0,02	-0,02	0,00
MAI- largo plazo	0,02	0,31**	0,08	-0,14	-0,14	-0,19	-0,14	-0,18	0,02	0,02	0,02
Rey- Copia	0,03	0,20*	-0,06	-0,13	-0,11	-0,12	-0,11	-0,01	0,09	-0,14	0,04
REY-Tiempo	0,04	-0,10	0,12	-0,06	0,05	-0,09	0,22	0,27*	0,02	-0,05	-0,04
Rey largo plazo	-0,09	0,00	-0,09	0,04	0,28*	-0,05	0,09	0,19	0,09	-0,00	0,35**
Stroop-p	-0,12	0,20*	-0,04	0,05	-0,07	0,02	-0,38**	-0,10	-0,17	0,04	0,09
Stroop-c	-0,09	0,23*	-0,02	-0,17	-0,27*	-0,12	-0,34**	-0,14	0,07	0,29*	0,00
Stroop-pc	-0,19	0,27**	-0,04	-0,05	-0,23	-0,04	-0,25	-0,19	-0,03	0,18	0,09
Stroop Interferencia	-0,11	0,07	-0,10	-0,08	-0,10	-0,03	-0,10	-0,10	-0,02	0,04	0,00
TMT-A tiempo	0,39**	0,02	0,05	-0,05	0,21	-0,05	0,26	0,10	0,-05	0,02	-0,11
TMT-A errores	0,17	-0,02	-0,04	0,36**	0,22	0,29*	0,11	0,23	0,-20	0,00	0,14
TMT-B tiempo	0,26**	-0,06	-0,02	0,22	0,36**	0,23	0,32*	0,16	0,-11	-0,16	-0,08
TMT-B errores	0,23**	0,03	-0,01	0,23	0,14	0,12	0,15	0,07	0,01	-0,17	0,00
Campanas tiempo	0,00	0,00	-0,15	-0,22	0,17	-0,02	0,08	0,01	0,03	0,05	-0,24
Campanas omisiones	0,04	0,10	0,02	0,06	0,23	0,10	0,05	0,24	-0,16	0,00	-0,05

Fluidez Semántica	-0,07	0,12	0,12	-0,02	-0,45***	-0,15	-0,16	0,00	0,06	0,17	0,35**
Fluidez Fonológica	-0,02	0,10	0,07	-0,06	-0,32*	-0,15	-0,17	0,24	0,12	0,19	0,19
BTA Números	0,16	0,08	0,01	-0,18	-0,23	-0,24	-0,18	-0,02	0,07	0,01	0,04
BTA Letras	0,22**	0,20*	0,02	-0,16	-0,19	-0,20	-0,16	-0,02	0,09	0,22	0,03
WCST Categorías	-0,09	-0,02	0,17	-0,04	-0,32*	-0,25	-0,14	-0,07	0,00	-0,06	0,04
WCST Respuestas Perseverativ	0,02*	0,04	0,00	-0,04	0,19	-0,03	0,10	0,22	-0,04	0,05	-0,07
WCST Errores Perseverativos	0,02*	0,04	-0,02	-0,05	0,20	-0,02	0,11	0,24	-0,03	0,04	-0,05
WCST Respuesta conceptuales	-0,12	-0,08	0,05	-0,09	-0,30*	-0,20	-0,11	-0,12	-0,01	-0,05	0,10
WCST Resp hasta Completar	0,06	0,03	0,01	0,10	0,11	0,16	0,01	-0,12	-0,17	0,12	-0,09
Dígitos Directos	0,08	0,24*	0,07	-0,25	-0,02	-0,14	-0,10	0,11	0,20	0,19	-0,19
Dígitos Inversos	0,01	0,26*	0,07	0,01	-0,07	-0,02	-0,20	0,09	0,09	0,07	-0,07
Vocabulario	0,33**	0,55***	0,27*	-0,12	-0,27	-0,26	-0,17	0,29*	-0,05	0,13	0,03
Información	0,35***	0,60***	0,38**	-0,09	-0,17	-0,20	-0,14	0,29*	-0,07	0,24	0,03
Letras y Números	0,11	0,29**	0,11	-0,19	-0,33*	-0,26	-0,19	-0,09	0,25	0,25	0,02
Clave Números	-0,26**	0,22*	-0,05	-0,02	0,33*	-0,10	-0,38**	-0,09	0,08	-0,05	0,12
Grooved Pegboard Dominante	0,20	-0,04	-0,15	-0,17	0,23	0,01	0,01	0,18	0,44*	0,52**	-0,16
Grooved Pegboard No Domin	0,08	-0,15	0,13	-0,02	0,20	-0,04	0,13	0,12	0,32	0,50*	-0,16

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo;; PANSS = Positive and Negative Symptom Scale (Escala de Síntomas Positivos y Negativos); PANSS-posi = síntomas positivos; PANSS-neg = síntomas negativos; PANSS-gen= psicopatología general; N° de hospit = número total de hospitalizaciones; Ajuste premórbido Cannon-Spoor; Insight = Escala de Insight de David; Depresión = Escala de Depresión de Calgary; Manía = Escala de Manía de Young; MAI = Memoria Auditiva Inmediata; TMT = Trail Making Test; BTA = Brief Test Attention (Test Breve de Atención); WCST = Wisconsin Card Sorting Test.

Tabla 4.19. Correlaciones entre las áreas neuropsicológicas compuestas y las variables clínicas, sociodemográficas, y ajuste premórbido dentro del grupo de esquizofrenia de larga evolución.

	Edad	Educación	Edad inicio	PANSS-posi	PANSS-neg	PANSS-gen	Nº de hospit	Ajus premor	Insight	Depresión	Manía
<b><u>ATENCIÓN VISUAL</u></b>	-0,08	0,13	0,08	0,18	-0,16	0,02	-0,31*	-0,08	-0,13	-0,06	0,22
<b><u>ATENCIÓN AUDITIVA</u></b>	0,20*	0,24*	0,09	-0,25	-0,17	-0,23	-0,19	0,05	0,13	0,20	-0,07
<b><u>MEMORIA</u></b>	-0,05	0,20*	-0,01	0,12	-0,25	-0,17	-0,03	-0,09	0,05	0,01	0,17
<b><u>MEMORIA TRABAJO</u></b>	-0,11	0,22*	0,03	0,20	-0,42**	-0,23	-0,29*	-0,05	0,24	0,22	0,10
<b><u>VPI</u></b>	-0,33**	0,13	-0,13	-0,02	-0,28*	0,02	-0,25	-0,03	0,05	0,13	0,05
<b><u>FUNCIONES EJECUTIVAS</u></b>	-0,19	-0,02	0,03	-0,06	-0,33*	-0,14	-0,18	-0,19	0,05	0,00	0,08
<b><u>VELOCIDAD MOTORA</u></b>	-0,14	0,10	0,01	0,02	-0,23	0,02	-0,08	-0,16	-0,40	-0,53**	0,16
<b><u>FLUIDEZ VERBAL</u></b>	-0,05	0,12	0,10	-0,05	-0,42***	-0,16	-0,18	0,14	0,10	0,20	0,29*

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo;; PANSS = Positive and Negative Symptom Scale (Escala de Síntomas Positivos y Negativos); PANSS-posi = síntomas positivos; PANSS-neg = síntomas negativos; PANSS-gen= psicopatología general; Nº de hospit = número total de hospitalizaciones; Ajus premor = Ajuste premórbido Cannon-Spoor; Insight = Escala de Insight de David; Depresión = Escala de Depresión de Calgary; Manía = Escala de Manía de Young; VPI = Velocidad de procesamiento de la información.

La edad de los pacientes correlaciona significativamente con los resultados en pruebas de atención (TMT-A, BTA-Letras), memoria de trabajo (TMT-B), velocidad de procesamiento (TMT-A y Clave de Números), funcionamiento ejecutivo (WCST) y, lógicamente, con las medidas del C.I.premórbido (Vocabulario e Información del WAIS-III), de modo que a mayor edad, peor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas citadas.

De manera similar, los años de educación completados por los pacientes correlacionan significativamente con el rendimiento en tareas de memoria (MAI-inmediata y demorada y Rey-Copia), memoria de trabajo (Dígitos Inversos y Letras y Números del WAIS-III), y atención auditiva (BTA-Letras y Dígitos Directos del WAIS-III), además del C.I.premórbido (Vocabulario e Información del WAIS-III), de manera que, a mayor número de años de educación completados, mejor rendimiento en las áreas neuropsicológicas citadas.

La edad de inicio de la enfermedad, sin embargo, sólo correlaciona significativamente con el C.I.premórbido, sugiriendo que cuanto mayor es el C.I.premórbido más tarde debuta la enfermedad.

Las puntuaciones obtenidas en la subescala de síntomas positivos de la PANSS-P, que sólo se ha hallado que correlacionan significativamente con los resultados en la prueba TMT-A errores. En cuanto a los síntomas negativos, como cabía esperar, correlacionan significativamente con más áreas neuropsicológicas que los positivos.

Éstos correlacionan con la memoria de trabajo (TMT-B y Letras y números), velocidad de procesamiento (Stroop-C y Clave de números), funciones ejecutivas (WCST) y sobretodo, con la fluidez verbal, de tal manera que a mayor sintomatología negativa, peor rendimiento neuropsicológica. El número de hospitalizaciones realizadas por los pacientes correlaciona significativamente con el rendimiento en atención visual (Stroop-P y C) y memoria de trabajo (TMT-B). El signo de las correlaciones indica que a mayor número de hospitalizaciones, peor rendimiento neuropsicológico en las áreas citadas.

Al contrario de lo que cabía esperar, el ajuste premórbido (tal y como se mide a través de la escala de Cannon-Spoor) sólo se correlacionó con la memoria (Figura de Rey), además de la previsible relación con el C.I.premórbido (Vocabulario e Información del WAIS-III). Las variables de Insight (Escala de Insight de David) y Depresión (Escala de Depresión de Calgary) sólo correlacionan con la velocidad motora (Grooved Pegboard). Por último, la escala de Manía de Young sólo se halló relacionada con la Fluidez Verbal y la prueba de Rey.

#### 4.8. Relación entre variables neuropsicológicas y características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con PEP

De manera similar, se realizaron pruebas de correlación para determinar de qué manera se asocian las variables cognitivas con variables clínicas, sociodemográficas y ajuste premórbido en el grupo de PEP. Los resultados para las medidas neuropsicológicas se muestran en la tabla 4.20, mientras que los resultados para las áreas neuropsicológicas compuestas se ofrecen en la tabla 4.21.

En el grupo de PEP, a diferencia del grupo de esquizofrenia de larga evolución, la edad se halla significativamente relacionada con medidas neuropsicológicas asociadas a la velocidad de procesamiento (TMT-A y Clave de Números), y con memoria (MAI-Largo plazo). Los años de educación formal recibidos, sin embargo, se relacionan con la mayoría de medidas neuropsicológicas obtenidas.

En el grupo de PEP, la edad de inicio de la enfermedad no se consideró en los análisis, dado que prácticamente se corresponde con la edad actual. Los síntomas positivos sólo correlacionan significativamente con la prueba de fluidez semántica. En cuanto a los síntomas negativos, como cabía esperar, correlacionan significativamente con más áreas neuropsicológicas que los positivos. Éstos correlacionan con las pruebas Stroop-P, Stroop-C, Fluidez Semántica y Letras y números, indicando que a mayor rendimiento neuropsicológico, menor sintomatología negativa. La escala de psicopatología general de la PANSS correlaciona significativamente con las pruebas Rey-Tiempo, Stroop-PC, TMT-B errores y Fluidez Semántica.

El ajuste premórbido (Cannon-Spoor) sólo se correlacionó la prueba Stroop-p, y no se relacionó ni tan siquiera con las medidas de C.I.premórbido (Vocabulario e Información del WAIS-III).

La variable de Insight (puntuación total obtenida en la Escala de Insight de Amador) se relacionó significativamente con las pruebas MAI-Largo plazo, Fluidez Semántica, BTA-N, BTA-L, C.I.premórbido (Vocabulario e Información) y Letras y Números. El estado depresivo (Escala de Depresión de Montgomery) sólo correlaciona con el rendimiento en TMT-B errores, BTA-N, BTA-L, Vocabulario y Grooved

Pegboard. Por último, la escala de Manía de Young se relaciona con TMT-B, BTA-L, WCST-respuestas perseverativas, WCST-errores perseverativos y WCST-hasta completar categoría.



Tabla 4.20. Correlaciones entre las medidas neuropsicológicas individuales (puntuaciones directas) y las variables clínicas, sociodemográficas, y ajuste premórbido dentro del grupo de PEP.

	Edad	Educación	PANSS-posi	PANSS-neg	PANSS-gen	Ajus premor	Insight	Depresión	Manía
MAI-inmediata	-0,20	0,23*	0,03	-0,21	-0,10	-0,04	-0,22	-0,12	-0,16
MAI- largo plazo	-0,25*	0,31**	-0,05	-0,13	-0,12	-0,07	-0,29*	0,01	-0,26
Rey- Copia	0,01	0,11	0,13	-0,11	0,02	-0,03	-0,18	0,17	-0,03
REY-Tiempo	0,18	-0,30**	-0,00	0,06	0,33*	-0,01	0,10	-0,03	-0,00
Rey largo plazo	-0,07	0,33**	0,24	0,01	-0,10	0,15	-0,02	-0,17	0,17
Stroop-p	0,00	0,31**	-0,06	-0,30*	-0,17	-0,36*	-0,17	0,02	0,06
Stroop-c	-0,06	0,09	-0,08	-0,18	-0,20	-0,08	-0,15	-0,03	-0,06
Stroop-pc	-0,29*	0,33**	-0,21	-0,30*	-0,33*	-0,06	-0,24	-0,03	0,02
Stroop Interferencia	-0,26*	0,18	-0,18	-0,17	-0,22	0,06	-0,14	-0,05	0,03
TMT-A tiempo	0,36***	-0,38***	0,03	0,17	0,23	0,20	0,02	0,17	-0,15
TMT-A errores	0,06	-0,11	-0,17	0,07	0,23	-0,06	0,21	0,36***	0,01
TMT-B tiempo	0,19	-0,40***	-0,11	0,12	0,19	0,06	0,00	-0,14	-0,33**
TMT-B errores	0,18	-0,27*	0,02	0,10	0,36***	0,03	-0,11	0,17	-0,19
Campanas tiempo	0,19	-0,10	-0,07	0,07	0,07	0,10	-0,15	0,06	-0,09
Campanas omisiones	-0,07	-0,27*	0,01	0,19	0,06	0,03	0,24	0,09	0,12

Fluidez Semántica	0,14	0,24*	-0,34***	-0,37***	-0,41***	-0,10	-0,38***	-0,16	-0,08
Fluidez Fonológica	0,01	0,42***	0,00	-0,17	-0,12	0,01	-0,19	0,17	0,01
BTA Números	-0,22	0,44***	0,16	-0,00	-0,15	0,10	-0,37***	0,43***	0,35***
BTA Letras	-0,23	0,29**	-0,06	-0,13	0,01	0,10	-0,69***	0,42***	-0,13
WCST Categorías	-0,03	0,29**	0,07	-0,09	0,18	-0,04	-0,14	-0,02	0,18
WCST Respuestas Perseverativ	0,18	-0,16	-0,11	-0,06	-0,15	-0,03	-0,01	0,08	-0,29**
WCST Errores Perseverativos	0,18	-0,14	-0,15	-0,07	-0,16	-0,04	-0,02	0,08	-0,30**
WCST Respuesta conceptuales	-0,08	0,27*	-0,00	-0,11	0,13	-0,08	-0,08	-0,05	0,23
WCST Resp hasta Completar	0,15	-0,30**	-0,18	0,11	-0,10	-0,03	-0,11	0,16	-0,28*
Dígitos Directos	-0,09	0,49***	0,18	0,18	0,00	0,09	-0,18	0,24	0,08
Dígitos Inversos	-0,08	0,36***	-0,14	0,15	-0,10	0,19	-0,17	0,22	-0,05
Vocabulario	0,12	0,56***	-0,14	0,00	0,10	-0,08	-0,24*	0,30*	-0,09
Información	-0,02	0,57***	-0,01	-0,12	-0,15	-0,01	-0,26*	0,08	0,01
Letras y Números	-0,08	0,53***	0,03	-0,31*	-0,14	-0,23	-0,31*	0,13	0,05
Clave Números	-0,24*	0,30**	-0,06	-0,15	-0,15	0,02	-0,17	0,06	-0,02
Grooved Pegboard Dominante	0,12	-0,33**	-0,16	-0,16	-0,10	-0,05	0,00	-0,33**	0,02
Grooved Pegboard No Domin	0,14	-0,21	-0,27	-0,28	-0,16	-0,22	-0,07	-0,37***	0,01

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo;; PANSS = Positive and Negative Symptom Scale (Escala de Síntomas Positivos y Negativos); PANSS-posi = síntomas positivos; PANSS-neg = síntomas negativos; PANSS-gen= psicopatología general; N° de hospit = número total de hospitalizaciones; Ajuste premor = Ajuste premórbido Cannon-Spoor; Insight = Escala de Insight de Amador; Depresión = Escala de Depresión de MADRS; Manía = Escala de Manía de Young; MAI = Memoria Auditiva Inmediata; TMT = Trail Making Test; BTA = Brief Test Attention (Test Breve de Atención); WCST = Wisconsin Card Sorting Test.

Tabla 4.21. Correlaciones entre las áreas neuropsicológicas compuestas y las variables clínicas, sociodemográficas, y ajuste premórbido dentro del grupo de PEP.

	Edad	Educación	PANSS-posi	PANSS-neg	PANSS-gen	Ajus premor	Insight	Depresión	Manía
<b><u>ATENCIÓN VISUAL</u></b>	-0,11	0,28*	0,06	-0,27	-0,15	0,04	-0,02	0,15	-0,36**
<b><u>ATENCIÓN AUDITIVA</u></b>	-0,17	0,61***	0,17	0,01	0,03	-0,48***	0,52***	0,44***	0,17
<b><u>MEMORIA</u></b>	-0,19	0,43***	0,11	-0,13	-0,13	-0,23	-0,11	-0,11	0,01
<b><u>MEMORIA TRABAJO</u></b>	-0,06	0,60***	-0,16	-0,15	-0,29	-0,32*	0,15	0,00	-0,01
<b><u>VPI</u></b>	-0,35**	0,38**	-0,02	-0,26	-0,22	-0,06	-0,06	0,10	-0,19
<b><u>FUNCIONES EJECUTIVAS</u></b>	-0,23	0,34*	0,13	-0,13	0,11	0,00	-0,11	0,34*	-0,05
<b><u>VELOCIDAD MOTORA</u></b>	-0,15	0,23	0,24	0,21	0,10	0,05	0,31*	0,02	0,17
<b><u>FLUIDEZ VERBAL</u></b>	0,14	0,44***	-0,16	-0,32	-0,31	-0,32*	-0,00	-0,01	-0,05

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ ; n.s. = No significativo;; PANSS = Positive and Negative Symptom Scale (Escala de Síntomas Positivos y Negativos); PANSS-posi = síntomas positivos; PANSS-neg = síntomas negativos; PANSS-gen= psicopatología general; N° de hospita = número total de hospitalizaciones; Ajuste premórbido Cannon-Spoor; Insight = Escala de Insight de Amador; Depresión = Escala de Depresión de MADRS; Manía = Escala de Manía de Young; VPI = Velocidad de procesamiento de la información.

## **5. RESULTADOS LONGITUDINALES A LOS 2 AÑOS**

En esta sección se presentan los resultados del seguimiento longitudinal de la muestra de pacientes con PEP y del grupo control, que fueron evaluados a los dos años de la evaluación basal. Dado que hubo muerte muestral y no todos los pacientes pudieron ser reevaluados longitudinalmente, se procedió a establecer si había diferencias en edad, género, nivel educativo y estimación del C.I. premórbido entre aquellos pacientes PEP que completaron la evaluación longitudinal ( $n = 35$ ) y aquellos que no participaron en la evaluación longitudinal ( $n = 36$ ). Los datos muestran que los pacientes que no fueron reevaluados no diferían en edad ( $t = 0,06, p = 0,95$ ), género ( $\chi^2 = 0,72, p = 0,40$ ) nivel educativo ( $t = 1,22, p = 0,23$ ) ni C.I.premórbido ( $t = 0,33, p = 0,73$ ) de aquellos que fueron reevaluados a los dos años.

### **5.1. Resultados longitudinales sobre los síntomas clínicos y las medidas de funcionamiento en el grupo PEP**

Como puede apreciarse en la tabla 5.1, la mejoría clínica es significativa a los dos años de la aparición de la psicosis. La prueba  $t$  de Student para muestras relacionadas sugiere que las puntuaciones obtenidas tanto en la subescala de síntomas positivos como en la de psicopatología general de la PANSS disminuyen significativamente a los dos años. Los resultados obtenidos en la subescala de síntomas negativos, sin embargo, sugiere que la presencia de los mismos se mantiene prácticamente constante.

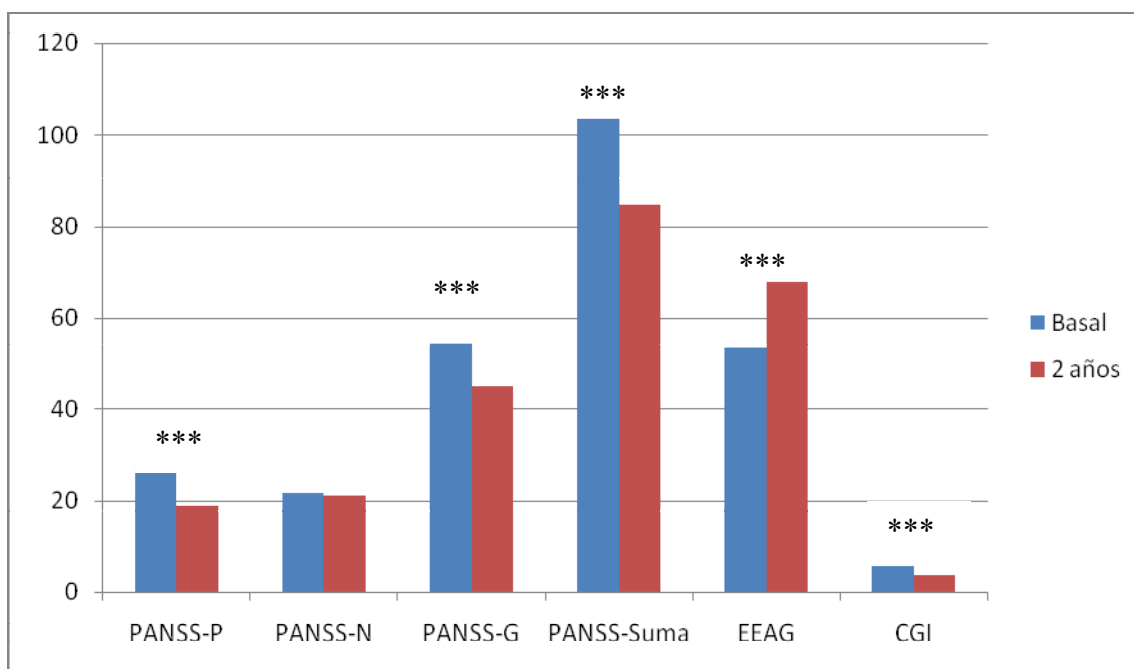
Además, las puntuaciones obtenidas tanto en la escala EEAG de funcionalidad como en la CGI de gravedad del cuadro clínico, disminuyen significativamente en el curso longitudinal inicial del grupo de pacientes PEP, al menos respecto a los dos primeros años de evolución de la enfermedad.

Tabla 5.1. Puntuaciones obtenidas por el grupo PEP en la línea base y a los dos años de seguimiento en las medidas clínicas y de funcionamiento.

	Línea Base		Seguimiento 2 años		<i>t</i>	<i>p</i>
	Media	Dt	Media	Dt		
Síntomas positivos	27,51	3,40	18,90	3,02	12,53	<0,001
Síntomas negativos	21,34	3,98	21,03	3,48	1,00	0,32
Psicopatología general	54,11	6,10	44,87	4,13	6,77	<0,001
PANSS-Suma	102,77	10,69	84,80	7,89	12,30	<0,001
EEAG	53,32	6,76	67,80	8,46	-10,39	<0,001
CGI	5,58	0,67	3,74	0,81	13,14	<0,001

PANSS = Escala de síntomas positivos y negativos; EEAG = Escala de evaluación de la actividad global; CGI = impresión clílica global.

Figura 5.1 Puntuaciones clínicas y de funcionamiento de los pacientes con un PEP en la evaluación basal y a los dos años de seguimiento.



\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p < 0,001$ .

PANSS = Escala de síntomas positivos y negativos; EEAG = Escala de evaluación de la actividad global; CGI = impresión clínica global.

## 5.2. Resultados longitudinales en las pruebas neuropsicológicas

La Tabla 5.2 muestra las puntuaciones directas obtenidas en las pruebas neuropsicológicas en la línea base y a los dos años de seguimiento por los grupos control y PEP. Las pruebas de significación se muestran en la siguiente tabla (Tabla 5.3). El efecto principal de la variable independiente “tiempo” fue significativo ( $F = 3,31$ ,  $p < 0,01$ ), lo que indica que hubo cambios en el rendimiento neuropsicológico a través del tiempo. El análisis univariado indica que hubo un cambio significativo en el tiempo en las variables Mai-Largo plazo (memoria verbal), Figura Compleja de Rey (todas sus puntuaciones), Stroop (todas sus subpruebas, a excepción de la medida de

interferencia), Fluidez Semántica, BTA-N y L, WCST-Categorías, Dígitos (directos e inversos), Letras y Números, y Grooved Pegboard-Dominante (velocidad psicomotora).

El análisis de la interacción entre las variables tiempo y grupo arroja unos resultados significativos ( $F= 4,07$ ,  $p > 0,01$ ), indicando que la evolución del rendimiento en las pruebas neuropsicológicas a lo largo de los dos años ha sido significativamente diferente dependiendo del tipo de grupo. El análisis univariado de la varianza para cada variable dependiente muestra que únicamente las variables Stroop-palabras, Stroop-colores, TMT-B, Campanas-errores, Fluidez Semántica y BTA-N y L mostraron diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes PEP mejoraron significativamente, en comparación con el grupo control, en varias medidas de atención como fueron Stroop-palabras, Ctroop-colores, TMT-A y TMT-B. El grupo control, sin embargo, mejoró significativamente en su rendimiento en las tareas de Fluidez Semántica, en cuyo tests el grupo PEP emporó levemente su ejecución.

Tabla 5.2. Puntuaciones directas de las pruebas neuropsicológicas obtenidas por el grupo PEP y grupo control en la línea base y a los dos años de seguimiento.

	PEP (n = 35)				Grupo Control (n = 32)			
	Línea Base		Seguimiento 2 años		Línea Base		Seguimiento 2 años	
	Media	Dt	Media	Dt	Media	Dt	Media	Dt
MAI-inmediata	13,33	4,78	13,47	6,23	20,50	8,02	23,63	6,67
MAI- 20''	10,75	5,06	11,03	5,58	18,31	8,20	22,42	7,38
Rey- Copia	33,52	3,66	33,81	2,99	35,15	1,19	34,88	1,15
REY-Tiempo	180,49	89,23	158,09	63,52	125,66	49,67	103,79	43,54
Rey 3Después	16,88	6,10	18,11	6,98	25,234	4,41	27,94	4,66



Stroopp	95,34	18,73	94,50	13,32	114,94	13,94	115,96	15,89
Stroopc	61,94	13,71	63,73	12,63	81,25	10,90	79,42	9,18
Stroopp	36,63	10,52	38,43	8,83	55,38	10,35	55,04	7,04
Stroop Interf	-0,18	9,00	0,51	8,54	7,933	6,48	8,20	4,87
TMT-A tiempo	37,35	14,44	36,19	10,83	22,44	6,51	21,13	7,47
TMT-A errores	0,29	0,60	0,03	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00
TMT-B tiempo	91,01	49,49	85,39	45,42	50,06	14,80	49,96	22,08
TMT-B errores	0,60	1,13	0,48	0,96	0,16	0,44	0,17	0,38
Campanas ti	114,83	51,71	123,69	45,95	85,47	26,08	79,67	24,41
Campanas err	2,49	3,13	2,13	1,55	0,66	0,78	1,08	1,24
Fluidez Semántica	21,19	5,23	20,55	5,07	29,38	5,86	32,21	5,32
Fluidez Fonológica	26,25	8,68	24,10	7,31	39,78	8,68	38,88	7,41
BTA Números	7,27	2,10	8,88	3,84	8,97	2,20	8,92	1,17
BTA Letras	6,97	2,48	8,30	1,96	9,09	0,92	9,13	0,85
WCST Categ Comp	2,70	1,53	3,19	1,42	3,94	1,31	4,44	1,15
WCST Resp Persev	13,93	9,64	12,74	9,16	7,91	4,92	6,68	3,63
WCST Error Persev	11,95	7,65	11,48	7,47	7,19	4,35	5,91	2,82
WCST Resp concep	35,20	14,06	38,97	14,27	46,44	11,05	52,14	7,83
WCST Resp Comp Cat	24,65	33,96	12,52	3,99	11,66	4,49	12,23	5,93
Dígitos Directos	8,91	2,32	9,28	2,38	9,97	1,99	10,92	1,95
Dígitos Inversos	5,40	2,04	6,03	1,95	7,84	2,39	8,29	2,56
Letras y Números	8,20	2,85	8,93	2,87	11,63	2,32	12,58	2,62
Clave Números	57,88	16,57	49,03	12,05	84,81	15,65	87,25	18,91
Grooved Pegb Do	86,52	40,33	78,72	19,71	61,00	6,99	58,29	7,38
Grooved Pegb ND	100,59	67,79	102,38	57,87	67,97	11,20	65,22	9,53

MAI = Memoria Auditiva Inmediata; TMT = Trail Making Test; BTA = Brief Test Attention (Test Breve de Atención); WCST = Wisconsin Card Sorting Test.

Tabla 5.3. MANOVA de medidas repetidas comparando el rendimiento cognitivo en las pruebas neuropsicológicas individuales del Grupo Control y pacientes con PEP en la línea base y a los dos años de seguimiento. Efectos de grupo, tiempo e interacción grupo X tiempo.

	Grupo		Tiempo		Grupo X Tiempo	
	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>p</i>
MAI-inmediata	28,96	< 0,001	1,19	0,28	1,09	0,30
MAI- 20''	37,71	< 0,001	3,80	0,05	1,95	0,17
Rey- Copia	4,93	0,03	0,62	0,43	0,20	0,65
REY-Tiempo	12,00	0,001	10,26	0,00	0,86	0,35
Rey 3Después	39,68	< 0,001	4,59	0,04	,040	0,84
Stroopp	37,65	< 0,001	4,06	0,05	5,15	0,03
Stroopc	48,48	< 0,001	5,03	0,03	6,04	0,02
Strooppc	83,06	< 0,001	4,40	0,04	4,00	0,06
Stroop Interf	18,61	< 0,001	0,07	0,79	0,33	0,57
TMT-A tiempo	42,45	< 0,001	1,94	0,16	0,25	0,61
TMT-A errores	2,79	0,10	1,24	0,27	1,24	0,27
TMT-B tiempo	29,86	< 0,001	3,59	0,06	6,63	0,01
TMT-B errores	4,36	0,042	0,01	0,91	0,01	0,91
Campanas ti	8,36	0,007	0,09	0,77	1,15	0,29
Campanas err	22,31	< 0,001	0,91	0,34	4,78	0,03
Fluidez Semántica	51,24	< 0,001	14,57	,001	17,82	< 0,001
Fluidez Fonológica	49,82	< 0,001	2,44	0,12	2,44	0,12
BTA Números	1,33	0,257	5,67	0,02	6,21	0,02
BTA Letras	14,82	< 0,001	8,09	0,01	5,40	0,02
WCST Categ Comp	10,03	0,01	12,39	< 0,001	0,30	0,58
WCST Resp Persev	9,48	0,01	0,31	0,57	0,45	0,50
WCST Error Persev	9,89	0,01	0,16	0,68	1,19	0,28
WCST Resp concep	12,87	0,001	3,72	0,06	0,03	0,85
WCST Resp Comp Cat	2,28	0,13	0,07	0,79	1,82	0,18
Dígitos Directos	9,59	0,01	19,37	< 0,001	0,41	0,52

Dígitos Inversos	18,13	< 0,001	6,09	0,01	0,00	0,99
Letras y Números	29,51	< 0,001	7,64	0,01	0,11	0,73
Clave Números	90,78	< 0,001	0,58	0,44	0,79	0,38
Grooved Pegb Do	30,09	< 0,001	6,01	0,02	0,72	0,40
Grooved Pegb ND	12,82	0,001	0,29	0,58	0,06	0,80

MAI = Memoria Auditiva Inmediata; TMT = Trail Making Test; BTA = Brief Test Attention (Test Breve de Atención); WCST = Wisconsin Card Sorting Test.

La Tabla 5.4 muestra las puntuaciones Z obtenidas en las áreas cognitivas compuestas en la línea base y a los dos años de seguimiento por los grupos control y PEP. Para evaluar la evolución del funcionamiento cognitivo, se realizó nuevamente un MANOVA de medidas repetidas que incluyó los resultados de las pruebas neuropsicológicas obtenidos en los dos tiempos de evaluación y el tipo de grupo (PEP vs controles) como factor inter-grupos. Las pruebas de significación se muestran en la Tabla 5.5. La prueba MANOVA de medidas repetidas arrojó que existían diferencias estadísticamente significativas entre los dos tiempos de medida. El análisis univariado indica que hubo un cambio significativo en el tiempo en las áreas de Memoria de Trabajo, Velocidad de procesamiento de la información y Fluidez Verbal. Sin embargo, tan sólo se observó significación para la interacción entre Grupo y Tiempo, en el área compuesta de Velocidad de procesamiento de la información, indicando que los pacientes con PEP mejoraron significativamente en comparación con el grupo control a lo largo de los dos primeros años de evolución de la enfermedad.

Tabla 5.4. Puntuaciones Z de las áreas neuropsicológicas obtenidas por el grupo PEP y grupo control en la línea base y a los dos años de seguimiento

	PEP (n = 35)				Grupo Control (n = 32)			
	Línea Base		2 años		Línea Base		2 años	
	Media	Dt	Media	Dt	Media	Dt	Media	Dt
<b>ATENCIÓN VISUAL</b>	-1,43	1,44	-1,59	,66	0,00	1,00	0,15	0,87
<b>ATENCIÓN AUDITIVA</b>	-1,30	1,81	-0,34	,82	0,00	1,00	0,16	0,59
<b>MEMORIA</b>	-1,16	0,69	-1,29	,82	0,00	1,00	0,31	0,85
<b>MEMORIA DE TRABAJO</b>	-1,59	0,94	-1,25	1,00	0,00	1,00	0,20	1,00
<b>VPI</b>	-2,45	1,21	-1,89	,85	0,00	1,00	0,06	0,89
<b>FUNCIONES EJECUTIVAS</b>	-1,68	1,41	-1,02	-1,14	0,00	1,00	0,37	0,56
<b>VELOCIDAD MOTORA</b>	-3,36	3,47	-2,80	3,82	0,00	1,00	0,35	0,85
<b>FLUIDEZ VERBAL</b>	-1,77	0,96	-1,65	,72	0,00	1,00	0,19	0,71

VPI = Velocidad de Procesamiento de la Información.

Tabla 5.5. MANOVA de medidas repetidas comparando el rendimiento cognitivo en las áreas cognitivas compuestas del Grupo Control y pacientes con PEP en la línea base y a los dos años de seguimiento. Efectos de grupo, tiempo e interacción grupo X tiempo.

	Grupo		Tiempo		Grupo X Tiempo	
	<i>F</i>	<i>p</i>	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>F</i>	<i>P</i>
<b>ATENCIÓN VISUAL</b>	41,27	< 0,001	2,42	0,12	1,36	0,25
<b>ATENCIÓN AUDITIVA</b>	4,92	0,03	3,00	0,09	0,30	0,58
<b>MEMORIA</b>	25,85	< 0,001	1,50	0,22	1,28	0,26
<b>MEMORIA DE TRABAJO</b>	29,89	< 0,001	7,74	0,01	0,14	0,71
<b>VPI</b>	107,76	< 0,001	23,25	< 0,001	23,59	< 0,001
<b>FUNCIONES</b>	14,33	0,001	0,00	0,99	0,68	0,41

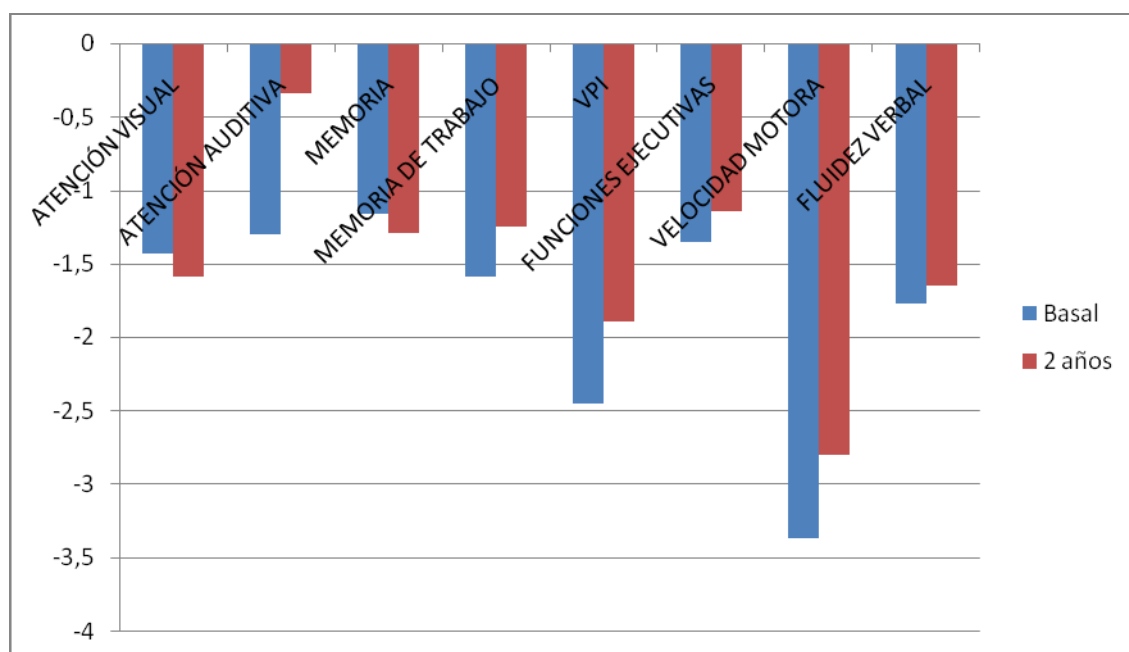
**EJECUTIVAS**

<b>VELOCIDAD MOTORA</b>	29,57	< 0,001	1,33	0,25	0,30	0,58
<b>FLUIDEZ VERBAL</b>	51,28	< 0,001	19,13	< 0,001	1,34	0,25

VPI = Velocidad de Procesamiento de la Información.

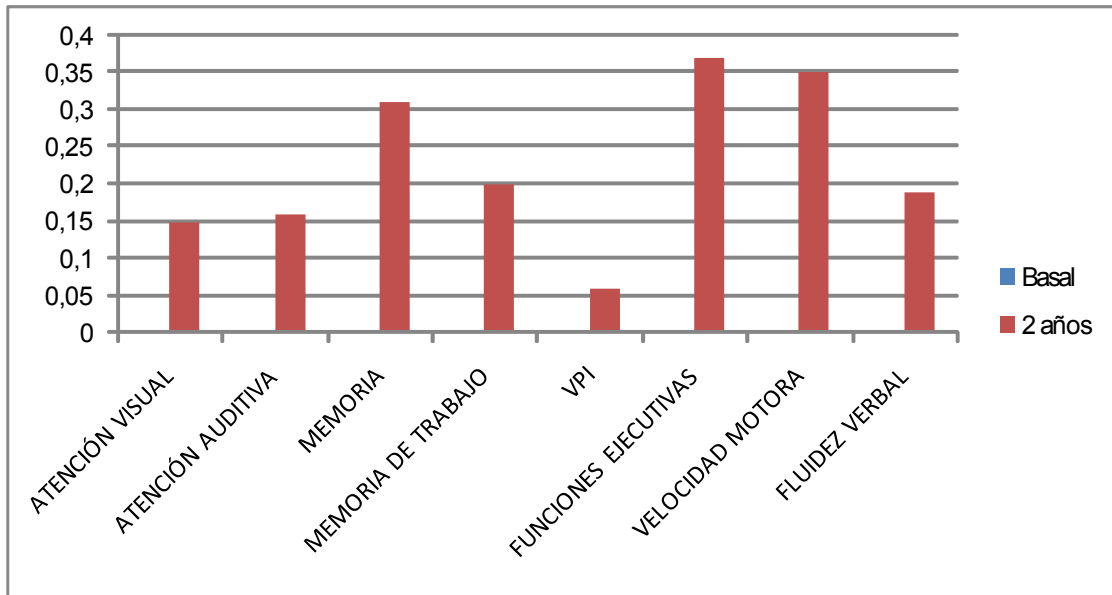
Por último, con el objetivo de representar gráficamente y facilitar la presentación de los resultados longitudinales, las Figuras 5.2 y 5.3 muestran el perfil del cambio en las áreas cognitivas compuestas en el grupo de PEP y controles, respectivamente. Por último, la Figura 5.4 muestra las puntuaciones de cambio de las áreas cognitivas de los pacientes con PEP y el grupo control (puntuación de línea base – puntuación a los dos años). En este gráfico, las puntuaciones con signo negativo representan una mejoría en el funcionamiento cognitivo, mientras que las puntuaciones con signo positivo indican un empeoramiento del rendimiento cognitivo.

Figura 5.2. Puntuaciones Z de las áreas cognitivas compuestas de los pacientes con un PEP en la línea base y a los dos años de seguimiento



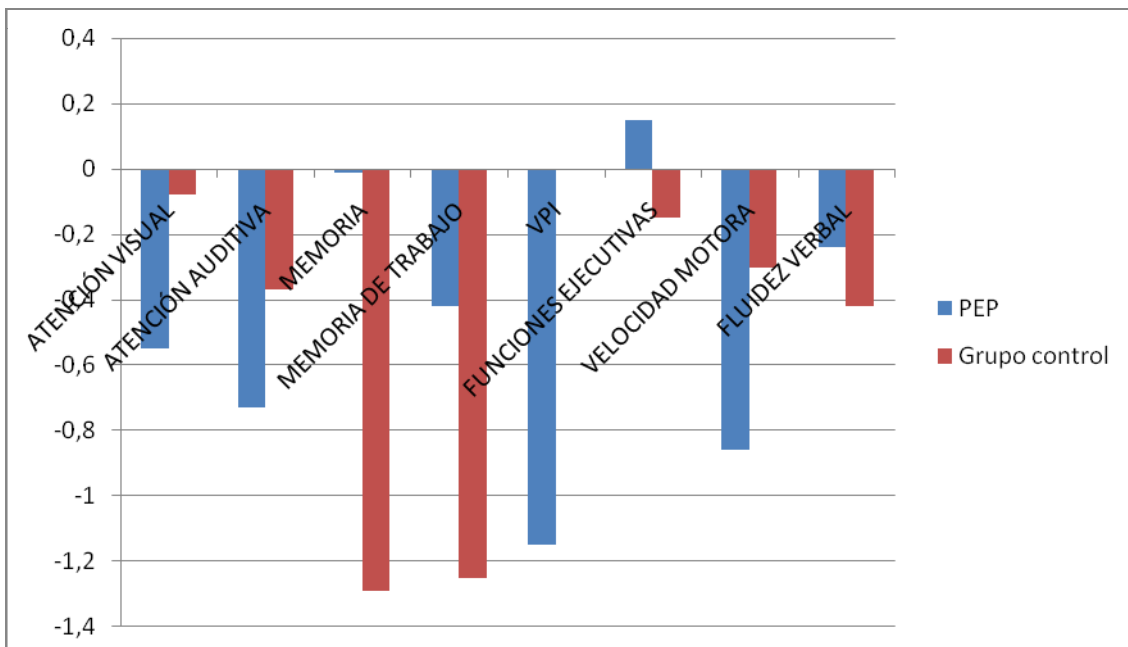
VPI = Velocidad de Procesamiento de la Información.

Figura 5.3. Puntuaciones Z de las áreas cognitivas compuestas del grupo control en la línea base y a los dos años de seguimiento



VPI = Velocidad de Procesamiento de la Información.

Figura 5.4. Cambio de las puntuaciones Z de las áreas cognitivas compuestas de los pacientes con un PEP y el grupo control de la línea basal al seguimiento a los dos años.



PEP = Primer episodio psicótico; VPI = Velocidad de Procesamiento de la Información.

### 5.3. Predictores del funcionamiento global (EEAG) y de la gravedad clínica (CGI) de los pacientes con PEP a los dos años

Con el objetivo de determinar el valor predictivo de los síntomas clínicos, variables demográficas y funciones cognitivas sobre el nivel de funcionamiento global (medido a través de la escala EEAG) en los PEP a los dos años tras el debut de la enfermedad, se llevaron a cabo un conjunto de regresiones múltiples jerárquicas. En un primer bloque se introdujo la variable de funcionamiento global (EEAG) de la línea base, con el objeto de controlar el nivel de funcionamiento basal. En un segundo bloque se introdujeron las variables demográficas (edad, género y nivel educativo), variables clínicas (síntomas positivos, negativos y psicopatología general medidos a través de la PANSS) y las áreas cognitivas compuestas (atención auditiva, atención visual, memoria, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de la información, fluidez verbal, funcionamiento ejecutivo y velocidad motora). Los resultados de estos análisis indican que tan además de la variable de funcionamiento global (EEAG) en la línea base ( $\beta = 0,42$ ,  $t = 2,53$ ;  $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,34$ ), los síntomas negativos de la PANSS-N ( $\beta = -0,38$ ,  $t = -2,33$ ;  $p < 0,05$ ;  $R^2 = 0,12$ ) predijeron significativamente la actividad global a los dos años, explicando un 45,7% de la varianza. Ninguna de las demás variables obtuvo un valor predictivo significativo.

Se realizaron los mismos análisis tomando la gravedad clínica como variable de resultado (escala CGI). Además de la gravedad clínica en la línea base ( $\beta = 0,56$ ,  $t = 3,81$ ;  $p < 0,001$ ), que explicó por sí misma un 22,5% de la varianza, el rendimiento de los pacientes en tareas de atención visual en situación basal predijo significativamente la gravedad clínica de los pacientes a los dos años de evolución ( $\beta = -0,58$ ,  $t = -4,00$ ;  $p <$

0,001), explicando adicionalmente un 33,6% de la varianza. Al igual que en el caso del funcionamiento global, ninguna de las variables clínicas ni demográficas predijo significativamente ni la gravedad clínica, ni el nivel de funcionamiento global.

#### 5.4. Predictores del diagnóstico clínico a los dos años

Se examinó la capacidad de varias variables de predecir el diagnóstico una vez confirmado tras un seguimiento longitudinal de dos años. Dada la naturaleza de la variable de resultado (diagnóstico clínico), se realizó un análisis de regresión logística binomial. Puesto que la muestra de PEP no es muy amplia y los diagnósticos difieren del diagnóstico inicial al diagnóstico final, se procedió a dicotomizar la variable de diagnóstico, de tal manera que se dividieron los pacientes de la muestra entre aquellos que tuvieron finalmente un diagnóstico de esquizofrenia ( $n = 31$ ; 43,7%), y un segundo grupo que fue denominado “otras psicosis” ( $n = 40$ ; 56,3%). Entre estos últimos, se incluyeron diagnósticos de trastorno esquizofreniforme ( $n = 9$ ; 12,7%), trastorno esquizoafectivo ( $n = 1$ ; 1,4%), trastorno bipolar ( $n = 19$ ; 26,7%), trastorno psicótico breve ( $n = 6$ ; 8,5%), psicosis tóxica ( $n = 1$ ; 1,4%), psicosis no identificada ( $n = 1$ ; 1,4%), y trastorno por ideas delirantes ( $n = 3$ ; 4,2%). La razón para esta dicotomización es el pequeño porcentaje de pacientes incluidos en algunos de los diagnósticos que no terminan considerándose esquizofrenia (característica propia de la naturaleza del fenómeno a estudiar). El tamaño muestral tan pequeño limita la realización de un análisis de regresión multinomial. La separación entre esquizofrenia y otras psicosis tiene un sentido clínico, dada la gravedad clínica asociada al diagnóstico de esquizofrenia.



Se incluyeron como predictores las medidas neuropsicológicas individuales obtenidas en la línea base. El modelo de regresión fue significativo ( $\chi^2 = 39,28$ ,  $p < 0,01$ , Nagelkerke  $R^2 = 0,70$ ). El test de bondad de ajuste Hosmer-Lemeshow arrojó una  $\chi^2$  de 4,21 ( $p = 0,84$ ), lo que sugiere que las estimaciones del modelo se ajustan adecuadamente a los datos observados. El rendimiento ofrecido por los pacientes en los tests WCST- errores perseverativos, WCST-respuestas perseverativas y Letras y números del WAIS-III clasificaron correctamente el 81,8% de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia a los dos años, y el 84,4% de los pacientes con diagnóstico de “otras psicosis” (porcentaje global de 83,3%).

Tabla 5.6. Regresión logística múltiple del diagnóstico a los dos años.

Variables predictoras	<i>p</i>	OR	Wald	IC (95%)
WCST respuestas perseverativas	<0,05	4,24	3,90	1,01-17,79
WCST errores perseverativos	<0,05	0,15	4,37	0,02-0,89
Letras y números	<0,01	2,26	6,27	1,19-4,29

OR = Odds Ratio; IC = Intervalo de confianza.

Posteriormente, se introdujeron variables demográficas, para establecer el valor predictivo de las variables neuropsicológicas en presencia de estas variables. Las variables introducidas (edad, género y nivel educativo) no añadieron ningún valor predictivo al modelo, ya que ninguna de ellos resultó ser significativa.

En el siguiente modelo se incluyeron los síntomas clínicos (positivos, negativos y psicopatología general de la PANSS), pero debido a que el ajuste del modelo era incierto, no se procedió a reportar los resultados.

Sin embargo, cuando se introdujeron las áreas cognitivas compuestas, ninguna de ellas predijo significativamente el diagnóstico clínico a los dos años.

Adicionalmente, se recodificó nuevamente la variable de diagnóstico a los dos años en tres categorías diagnósticas, de manera que se estableció un grupo de pacientes con primer episodio de trastorno bipolar (PEP Bipolar  $n = 19$ ; 26,7%), primer episodio de esquizofrenia (PES  $n = 31$ ; 43,7%) y “otras psicosis” ( $n = 21$ ; 29,6%).

El modelo de regresión logística multinomial fue significativo ( $\chi^2 = 21,68$ ,  $p < 0,01$ , Nagelkerke  $R^2 = 0,87$ ). El test de bondad de ajuste Pearson arrojó una  $\chi^2$  de 29,27 ( $p = 0,99$ ), lo que sugiere que las estimaciones del modelo se ajustan adecuadamente a los datos observados. El rendimiento de los pacientes en los tests WCST categorías completadas, y WCST- errores perseverativos clasificaron correctamente el 86,4% de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia a los dos años, el 58,8% de los pacientes con diagnóstico de “otras psicosis”, y el 87,5% de los pacientes con trastorno bipolar (porcentaje global de 78,2%).

## **6. DISCUSIÓN**

El presente estudio ha tenido como objetivo determinar el perfil del rendimiento cognitivo de pacientes que presentan un primer episodio psicótico (PEP) y compararlo con el perfil de pacientes diagnosticados de esquizofrenia con larga evolución de la enfermedad, así como con un grupo control de personas sanas emparejadas en edad, género y nivel educativo con ambos grupos de pacientes.

Como cabía esperar, el rendimiento cognitivo del grupo control ha sido superior al que han mostrado los dos grupos de pacientes (tanto PEP como pacientes con esquizofrenia de larga evolución). Adicionalmente, el grupo de PEP ha mostrado una velocidad de procesamiento de la información superior al grupo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución, incluso después de haber controlado el posible efecto de variables de confusión, como la edad de inicio de la enfermedad o la sintomatología negativa. El seguimiento longitudinal de dos años sugiere que los pacientes con un PEP manifiestan en general un patrón de estabilidad en su rendimiento cognitivo similar al hallado en el grupo control. No parece haber existido una mejoría del rendimiento más allá del propio efecto aprendizaje mostrado también por el grupo control. El único dominio cognitivo que ha mejorado significativamente en el grupo de PEP en comparación con el grupo control ha sido la velocidad de procesamiento, mientras que la fluidez semántica ha empeorado en el grupo PEP en comparación con el grupo control.

El principal hallazgo del presente estudio es que varias pruebas neuropsicológicas (en concreto la prueba de Letras y Números del WAIS-III y WCST)

han tenido una capacidad predictiva del diagnóstico clínico a los dos años, tras la estabilización de dicho diagnóstico. Estos resultados, adecuadamente replicados, podrían tener en el futuro un peso específico en los sistemas y protocolos de evaluación clínico de pacientes con psicosis que podrían ayudar a determinar el diagnóstico.

### 6.1. Características de las muestras analizadas

Los tres grupos evaluados estaban emparejados en edad, género, nivel educativo y C.I. premórbido, por lo que los resultados obtenidos en este estudio no se pueden explicar por diferencias en estos factores. En cuanto a las características sociodemográficas, los datos obtenidos indican que los pacientes con esquizofrenia de larga evolución se encuentran en su mayoría en unas condiciones laborales y sociales pobres que limitan su calidad de vida, y en su conjunto, peores que las que presentan los PEP, y por supuesto, que los controles sanos. Por ejemplo, el porcentaje de pacientes con esquizofrenia de larga evolución que tienen un trabajo activo (18,7%) frente a las tasas tanto entre los pacientes con un PEP y los sujetos sanos incluidos en el estudio (58,3% y 93,8%, respectivamente) es significativamente inferior. Es por tanto, preocupante, el alto porcentaje de casos de pacientes con esquizofrenia crónica que se encuentran en una situación laboral de minusvalía o invalidez, que alcanza el 62,2% de la muestra. Este porcentaje coincide con los publicados en otros entornos geográficos españoles (Pelayo et al., 2008), pero son superiores a los publicados en poblaciones anglosajonas o norteamericanas (Singh, Burns, Amin, Jones y Harrison, 2004). Esta discrepancia podría ser reflejo de diferencias en los sistemas de cobertura socio-sanitarias entre países. También destaca el escaso porcentaje de pacientes con esquizofrenia de larga evolución casados (2,2%), que es significativamente inferior al

hallado en pacientes PEP y sujetos sanos (83,3% y 81,8%, respectivamente). Esta es una situación ampliamente documentada en la literatura, que demuestra que los pacientes con esquizofrenia presentan graves dificultades para formalizar y mantener relaciones de pareja estables (Hutchinson, Bhugra, Mallet, Burnett, Corridan, et al., 1999).

En cuanto a las características clínicas de los grupos de pacientes, los resultados indican que los pacientes con un PEP difieren respecto a los pacientes con esquizofrenia de larga evolución en la presencia de síntomas negativos. Este dato, de nuevo consistente con la literatura previa, sugiere que una vez que se han controlado los síntomas positivos mediante los fármacos antipsicóticos, los síntomas negativos perduran y se caracterizan por ser más persistentes y por no responder tan eficazmente como los positivos al tratamiento farmacológico (Albus et al., 1996). Asimismo, la elevada presencia de síntomas positivos del grupo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución se puede explicar por la inclusión de un porcentaje elevado de pacientes refractarios al tratamiento incluidos en dicho grupo. Los criterios de refractariedad propuestos por Kane et al. (1988) requieren la presencia de puntuaciones elevadas en sintomatología positiva (Brief Psychiatric Rating Scale; BPRS > 45 puntos e Impresión Clínica Global; CGI > 4 puntos) que no responden a varios ensayos clínicos de tratamiento con antipsicóticos de al menos dos familias distintas, durante al menos seis semanas con dosis equivalentes a 1.000 mg/día de clorpromazina sin mejoría significativa. Ésta podría ser una de las razones de la proximidad en síntomas positivos entre las dos muestras de pacientes analizadas. Podría argumentarse que la presencia de pacientes refractarios al tratamiento estaría sesgando las diferencias halladas en el perfil cognitivo entre los dos grupos de pacientes. Sin embargo, los resultados de nuestro grupo de investigación indican que no existen diferencias significativas en el

rendimiento cognitivo entre pacientes crónicos refractarios al tratamiento y aquellos pacientes crónicos no refractarios, una vez emparejados en características sociodemográficas (Sánchez et al., en revisión).

En consonancia con los hallazgos de otros estudios (Calvocoressi, Libman, Vegso, McDougle, y Price, 1998) y los datos de actividad laboral, los pacientes con esquizofrenia de larga evolución muestran un funcionamiento global significativamente inferior a los pacientes con un PEP, medido a través de la escala EEAG. Además, tal y como muestran las puntuaciones obtenidas en la escala CGI, su patrón de gravedad clínica es también superior a los pacientes PEP. En general, y salvo la caracterización de los síntomas positivos entre las dos muestras de pacientes, estos resultados sitúan las muestras analizadas dentro de las características propias de sus grupos poblacionales.

## 6.2. Diferencias en el rendimiento cognitivo entre los grupos

El presente estudio pone de manifiesto que el funcionamiento cognitivo se encuentra gravemente deteriorado en la población con esquizofrenia, en todas las áreas cognitivas evaluadas, es decir, atención visual, atención auditiva, memoria, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de la información, fluidez verbal, funcionamiento ejecutivo y velocidad motora. Este deterioro se sitúa entorno a 2 desviaciones típicas por debajo de la media respecto a la población sana. Teniendo en cuenta las clasificaciones de Harvey et al. (2002), este deterioro puede ser clasificado de severo o muy severo, y se aproxima al que presentan otras poblaciones como las demencias degenerativas (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer). Además, de acuerdo con los criterios de Cohen (1988), el tamaño del efecto hallado fue grande para todas ellas ( $d >$

0,80), a excepción del funcionamiento ejecutivo, que mostró un tamaño del efecto moderado ( $d = 0,61$ ). El mayor tamaño del efecto hallado correspondió a la velocidad de procesamiento de la información ( $d = 2,01$ ), a la atención auditiva ( $d = 1,80$ ), y a la velocidad motora ( $d = 1,71$ ). El enorme deterioro en estas áreas sugiere que el deterioro más severo puede darse ya en etapas tempranas del procesamiento cognitivo de la información (atención y velocidad de procesamiento), y que éste podría subyacer al menos parcialmente al deterioro hallado en estadios de procesamiento de la información superiores, como la memoria de trabajo y el funcionamiento ejecutivo. El hallazgo del deterioro neuropsicológico resulta sólo parcialmente sorprendente, ya que son numerosos los estudios que han hallado alteraciones neuropsicológicas en pacientes con psicosis, y más específicamente, en la esquizofrenia en comparación con participantes sanos (Braff et al., 1991; Dickinson et al., 2007; Heinrichs y Zakzanis, 1998; Keefe y Eesley, 2006; Saykin et al., 1991). Además, el reciente meta-análisis llevado a cabo por Dickinson et al. (2007) puso de manifiesto que la medida neuropsicológica que presenta un mayor deterioro, con un mayor tamaño del efecto en la esquizofrenia, es Clave de Números (WAIS-III). En el presente estudio, el tamaño del efecto hallado para la misma prueba ha sido, de modo similar, 1,98, sólo superado por la prueba de atención BTA-L. No obstante, Dickinson et al. (2007) no hallaron suficientes estudios previos que hubiesen incluido la prueba de atención BTA como para considerarla en su meta-análisis, por lo que no podemos contrastar este resultado parcial con los obtenidos en el presente estudio.

La comparación de los resultados obtenidos por los grupos de pacientes con esquizofrenia de larga evolución, primeros episodios psicóticos y controles sanos, sugiere que, en igualdad de condiciones sociodemográficas y premórbidas, los pacientes

con primeros episodios psicóticos muestran un rendimiento significativamente inferior a los controles sanos en atención visual, atención auditiva, memoria, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de la información, fluidez verbal, funcionamiento ejecutivo y velocidad motora. Cabe subrayar la importancia de estas diferencias, ya que no son atribuibles a factores alternativos que podrían sesgar los resultados, como diferencias en edad, en los años de educación, género o en C.I.premórbido. Los resultados sugieren que el deterioro cognitivo está ya presente en el inicio de la enfermedad, coincidiendo con la línea argumental presentada por otros investigadores (Addington, Brooks, y Addington, 2003; Addington, Saeedi y Addington, 2005; Albus et al., 1997; Bilder, et al., 2000; Chan, Chen y Law, 2006; Hoff et al., 1999; Stirling et al., 2003). En estos estudios, al igual que en el actual, se han encontrado alteraciones relevantes en capacidades como la atención, el aprendizaje y memoria, la memoria de trabajo, y el funcionamiento ejecutivo, presentes incluso en aquellas muestras de pacientes con un primer episodio psicótico que no habían recibido tratamiento antipsicótico en el momento de la evaluación (Saykin et al., 1994). Estos últimos resultados cuestionan que la afectación cognitiva en los primeros episodios psicóticos pueda ser explicada únicamente como efecto secundario de la medicación antipsicótica.

En cuanto a la comparación del rendimiento cognitivo encontrado entre el grupo de primeros episodios psicóticos y el grupo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución, ambos grupos difieren en las áreas anteriormente citadas (atención visual, atención auditiva, memoria, velocidad de procesamiento de la información, fluidez verbal, funcionamiento ejecutivo y velocidad motora). Así, el grupo de pacientes con primer episodio psicótico parece más preservado, con un funcionamiento menos alterado, en comparación con los pacientes con esquizofrenia de larga evolución. Las



diferencias de rendimiento descritas entre estas dos muestras son tan relevantes que podrían reflejar consecuencias diferenciadas en otros parámetros de la vida de estas personas (por ejemplo, el nivel de discapacidad a nivel laboral, social o personal, así como la calidad de vida percibida por estas personas y por los cuidadores).

Sin embargo, dado que diferían en la edad de inicio y los síntomas negativos, los posteriores análisis controlaron la influencia de estos factores. En este nuevo planteamiento, las diferencias previas dejaron de ser significativas en todas las áreas cognitivas, a excepción del rendimiento en la velocidad de procesamiento de la información. De manera similar, cuando se consideró únicamente los pacientes con un primer episodio psicótico cuyo diagnóstico de esquizofrenia se confirmó posteriormente, éstos últimos rindieron significativamente mejor en atención auditiva, memoria y velocidad de procesamiento en comparación con pacientes con esquizofrenia de larga evolución. Además, estas diferencias se mantuvieron tras haber controlado el efecto de la edad de inicio de la enfermedad. Aunque algunos estudios no han hallado ninguna diferencia de funcionamiento cognitivo entre pacientes con un PEP y pacientes con esquizofrenia de larga evolución (Moritz et al., 2002), son mayoría los estudios que coinciden con estos resultados y sugieren un perfil diferenciado de deterioro entre las muestras (Albus et al., 1996; Bilder et al., 1992; Zobizack et al., 1999). Las diferencias entre los resultados del presente estudio y los obtenidos por Moritz et al. (2002) podrían deberse, entre otras razones, a la diferencia de los instrumentos utilizados para la evaluación del rendimiento cognitivo, así como al hecho de que el grupo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución tenía significativamente más años que el grupo de pacientes con PEP. Además, el grupo de pacientes crónicos tan sólo había tenido una media de 4,3 ingresos previos, mientras que los pacientes con esquizofrenia de larga

evolución del presente estudio han tenido una media de 7,6 hospitalizaciones previas. Parece pues, que el perfil de cronicidad de ambas muestras es diferente. El estudio de Albus et al. (1996) mostró que los pacientes con un PEP rendían significativamente mejor que los pacientes con esquizofrenia de larga evolución en atención/procesamiento visuo-motor, capacidad de abstracción y flexibilidad. Un análisis más exhaustivo de las medidas utilizadas por los autores para la evaluación cognitiva, pone de relieve que el área etiquetada como atención/procesamiento visuo-motor, está compuesta en realidad por las medidas que en el presente estudio forman el dominio cognitivo que hemos llamado velocidad de procesamiento de la información (TMT-A, Stroop-colores y Clave de Números). Este cambio de denominación responde a la reciente recomendación realizada por estudios que han abordado el estudio de esta cuestión (Brebión et al., 2006; Dickinson et al., 2007; Holthausen, Wiersma, Sitskoorn, Dingemans, Schene, et al., 2003). Por último, el estudio de Bilder et al. (1992) halló que la medida individual que reflejó una mayor diferencia entre pacientes con un PEP y pacientes con esquizofrenia de larga evolución fue la prueba Clave de Números. Ésta es precisamente una de las pruebas que se incluyó en nuestro protocolo como parte de la variable velocidad de procesamiento, además de ser una de las pruebas individuales que mostró un mayor deterioro y tamaño del efecto (1,98). Cabe preguntarse cuáles habrían sido los hallazgos si los autores hubiesen utilizado una batería neuropsicológica más amplia, dado que incluyeron únicamente la prueba WAIS-R, sin pruebas neuropsicológicas específicas adicionales como en el presente estudio.

Si bien los pacientes con esquizofrenia de larga evolución y los PEP no diferían en su rendimiento en la escala compuesta llamada fluidez verbal, un análisis más profundo de sus componentes pone de manifiesto un déficit significativo en el

subcomponente de fluidez semántica. Este dato es relevante y coincide con un reciente meta-análisis de estudios longitudinales de primeros episodios psicóticos (Szöke, Trandafir, Dupont, Méary, Schürhoff, y Leboyer, 2008) que sugiere que la capacidad de la fluidez semántica es la medida más sensible a las diferencias entre pacientes y sujetos normales tanto en situación basal como en el seguimiento longitudinal a largo plazo. La conclusión de los autores apunta a que el deterioro en la fluidez semántica podría ser un endofenotipo de la enfermedad. Los endofenotipos (que pueden ser de naturaleza diferente, como neurofisiológicos, neuroanatómicos, bioquímicos, endocrinológicos, cognitivos o neuropsicológicos) son componentes medibles, no directamente observables que supuestamente están en la base de la relación entre la enfermedad y el genotipo distal (Gottesman, Hon y Gould, 2003). Tienen que cumplir ciertos criterios, tales como asociarse con la enfermedad en la población, ser heredable, ser independiente del estado (es decir, que se manifiesta en el individuo independientemente de si la enfermedad está activa o no), y hallarse también en los familiares no afectados de pacientes en mayor medida que en la población general. Además de ser de gran ayuda en el análisis genético, pueden también ayudar a clarificar las clasificaciones nosológicas y diagnósticas y fomentar el desarrollo de modelos animales.

En el presente estudio se sugiere que la fluidez semántica, y no la fonológica, muestra un déficit significativamente mayor en los pacientes con esquizofrenia de larga evolución. Además, este déficit se mantuvo significativo tras haber controlado el efecto de los síntomas negativos y la edad de inicio de la enfermedad.

De manera conjunta, los resultados obtenidos apuntan la posibilidad de que el deterioro cognitivo esté ya presente cuando aparecen los primeros cuadros psicóticos, y que el curso del funcionamiento cognitivo pudiera seguir un patrón de deterioro, al menos en un subgrupo de los pacientes con esquizofrenia. Los pacientes varían en los patrones de evolución de la enfermedad en diferentes áreas, por lo que es probable que un subconjunto de pacientes diagnosticados de esquizofrenia evolucione relativamente bien, y que este hecho dificulte su seguimiento por parte del equipo médico (por desvinculación del proceso terapéutico y seguimiento ambulatorio y un buen funcionamiento psicológico, social y laboral). Esto podría suponer, por tanto, que los pacientes con esquizofrenia de larga evolución incluidos en el presente estudio representen parcialmente el conjunto total de pacientes diagnosticados de esquizofrenia y que pueda tratarse de un subconjunto de pacientes con un deterioro diferencial. El deterioro cognitivo diferencial entre PEP y pacientes con esquizofrenia de larga evolución hallado en nuestra muestra coincide con estudios previos (Bilder et al., 1992; Sweeney, Haas y Li, 1992). Pese a todo, ambos estudios presentan limitaciones metodológicas, ya que en el estudio de Bilder et al. (1992) los grupos difieren en el nivel educativo, mientras que en el de Sweeney et al. (1992) los grupos diferían en edad. El presente estudio ha tratado de solventar dichas limitaciones, ya que los grupos están emparejados en edad, sexo, nivel educativo y C.I. premórbido.

### 6.3. Diferencias entre primeros episodios de esquizofrenia, primeros episodios de trastorno bipolar y otras psicosis en el rendimiento cognitivo

Los resultados obtenidos en el presente estudio indican que no existen diferencias en el rendimiento cognitivo basal entre pacientes que presentan un primer

episodio psicótico que posteriormente se confirma como esquizofrenia, aquellos que terminan padeciendo un trastorno bipolar y aquellos pertenecientes al grupo etiquetado como “otras psicosis” (que incluyen diagnósticos de trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno bipolar, trastorno psicótico breve, psicosis tóxica, psicosis no identificada y trastorno por ideas delirantes). Los grupos de pacientes con trastorno bipolar, esquizofrenia y “otras psicosis” no diferían en características sociodemográficas, sintomatología positiva, ni psicopatología general de la PANSS. Es posible que el dato de que no difieran en los síntomas positivos y sintomatología general se deba a que habitualmente la razón para pedir ayuda e ingresar por primera vez se deba a la presencia de síntomas positivos, más floridos y llamativos, que pueden compartir diferentes diagnósticos.

En la literatura publicada hasta la fecha, hay estudios que han constatado la presencia de diferencias significativas entre pacientes con esquizofrenia y pacientes con trastorno bipolar (Dickerson, Boronow, Stallings, Origoni, Cole y Yolken, 2004; Krabbendam, Arts, Van Os y Aleman, 2005; Schretlen et al., 2007) y otros que no han encontrado diferencias de rendimiento cognitivo entre estos pacientes (Pradhan, Chakrabarti, Nehra y Mankotia, 2008; Tabares-seisdedos et al., 2008; Zalla et al., 2004), si bien es cierto que, en general, los pacientes con trastorno bipolar tienden a mostrar un rendimiento mayor que los pacientes con esquizofrenia.

Nuestros resultados coinciden con los de Pradhan et al. (2008), quienes indican que las diferencias de rendimiento entre pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia no llegan a ser significativas, una vez controlados los efectos de los años de educación y los síntomas afectivos residuales. Las únicas diferencias identificadas por estos autores

fueron en tareas de memoria verbal, en las cuales los pacientes con trastorno bipolar rindieron significativamente mejor que los pacientes con esquizofrenia. Al igual que nuestros resultados, Tabarés-Seidedos et al. (2008) sugieren que no existen diferencias en el rendimiento entre pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar en funciones ejecutivas, fluidez verbal, memoria de trabajo, memoria visual, velocidad de procesamiento de la información, atención ni velocidad motora. Zalla et al. (2004) no encontraron diferencias significativas entre pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia en los tests de Stroop, WCST y TMT, hallando diferencias tan sólo en tareas de fluidez verbal. A diferencia de nuestro estudio, estos autores incluyeron familiares no afectados de pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar, y encontraron que tanto los pacientes (esquizofrenia y trastorno bipolar) como los familiares no afectados de pacientes (de nuevo, tanto esquizofrenia como trastorno bipolar) mostraron un enlentecimiento significativo en el Test Stroop, en comparación con el grupo control de personas sanas. Concluyen que este aumento de la susceptibilidad a la interferencia y la reducción de la capacidad de inhibición, podrían tratarse de marcadores transnosográficos de una vulnerabilidad familiar compartida, que sería común a la esquizofrenia y al trastorno bipolar.

Existen además estudios que han hallado diferencias de funcionamiento cognitivo en determinadas áreas, y no en otras. Por ejemplo, Mojtabai, Bromet, Harvey, Carlson, Craig et al. (2000) hallaron diferencias entre pacientes con esquizofrenia y pacientes con trastorno bipolar en tareas de atención, velocidad de procesamiento y memoria visual. Más concretamente, en los tests Stroop-interferencia, Clave de Números, TMT-B, y memoria visual inmediata del WMS-R. Sin embargo, al igual que en el presente estudio, no encontraron diferencias en el rendimiento en TMT-A, Stroop-

colores, fluidez verbal, velocidad motora ni memoria verbal. Cabe destacar que si bien los autores titulan el trabajo como diferencias neuropsicológicas en pacientes con una primera admisión por psicosis, un análisis más minucioso pone de relieve que los pacientes fueron evaluados cognitivamente a los dos años tras el ingreso, y no tras la estabilización clínica durante el primer episodio psicótico. Es por ello que puede ser criticable considerar a este grupo como un grupo de pacientes con un primer episodio psicótico. Por otro lado, Depp et al. (2007) no encontraron diferencias significativas entre pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia en pruebas de fluidez fonológica, velocidad motora (Grooved Pegboard), memoria visual, razonamiento/abstracción ni en atención. Por el contrario, sugieren que el rendimiento de los pacientes con esquizofrenia es inferior al mostrado por los pacientes con trastorno bipolar en pruebas de memoria verbal, velocidad de procesamiento (TMT y Clave de Números del WAIS-III) y funciones ejecutivas (WCST). Sin embargo, todos los pacientes incluidos en este estudio son pacientes de mediana edad, con una edad media de 57 años (desviación típica de 9), que difiere enormemente de la media de edad de los pacientes incluidos en nuestro estudio. Cabe incidir que la edad no es una variable trivial, ya que se encuentra estrechamente ligada al rendimiento neuropsicológico, por lo que la comparación de los resultados de ambos estudios debe tomarse con prudencia.

Como ya se ha mencionado anteriormente, existe también literatura que propone que los pacientes con trastorno bipolar muestran un perfil de funcionamiento cognitivo superior al mostrado por pacientes con esquizofrenia. Por ejemplo, Dickerson et al. (2004) encontraron diferencias significativas entre pacientes con esquizofrenia (n = 229) y pacientes con trastorno bipolar (n = 117) en atención, memoria inmediata, lenguaje, habilidades visuo-constructivas y memoria a largo plazo. Como puede

observarse, el tamaño muestral de los grupos es muy superior al obtenido en el actual estudio, lo cual, por sí mismo, puede ayudar a que las diferencias entre grupos lleguen a ser estadísticamente significativa. La inclusión futura de más pacientes en este estudio ayudará a determinar si las diferencias entre pacientes llegan a ser significativas, o por el contrario, siguen manteniendo un rendimiento similar al hallado hasta ahora. Sin embargo, otra diferencia a tener en cuenta a la hora de comparar los resultados es que los pacientes incluidos en ese estudio no eran primeros episodios psicóticos, y su edad media rondaba los 42 años de edad. La revisión de Krabbendam et al. (2005) sugiere que los pacientes con trastorno bipolar rinden en general mejor que los pacientes con esquizofrenia, pero la distribución del tamaño del efecto muestra una heterogeneidad sustancial. Esta heterogeneidad probablemente se deba a la propia heterogeneidad de los fenómenos estudiados, así como a la evolución fluctuante de los síntomas que se da en el trastorno bipolar. Schretlen et al. (2007) también hallaron diferencias significativas entre pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar en velocidad psicomotora, funciones ejecutivas, atención, memoria visual y memoria verbal en una amplia muestra de pacientes. Los autores concluyen además, que los pacientes con trastorno bipolar padecen déficits cognitivos que son más moderados, pero cualitativamente similares a los hallados en la esquizofrenia. Sugieren por tanto que ambos trastornos muestran una mayor similitud fenotípica de los déficits neuropsicológicos en términos de naturaleza más que de gravedad. Sin embargo, al igual que los demás estudios, incluyeron pacientes que no se encontraban en el debut de su enfermedad. Estas diferencias podrían explicarse al menos en parte, en relación con el tipo de muestras examinadas, y es que la mayoría de estudios realizados hasta la fecha no ha incluido pacientes bipolares y pacientes con esquizofrenia durante su primer episodio psicótico, sino en momentos posteriores del curso de la enfermedad. En definitiva, si bien las revisiones indican que



existen diferencias de funcionamiento neuropsicológico entre pacientes con trastorno bipolar y esquizofrenia, todavía no existe suficiente evidencia para determinar si estas diferencias están presentes ya desde el inicio de la enfermedad.

En cualquier caso, el tamaño muestral de los grupos en el presente estudio hace necesaria una lectura cauta de los resultados obtenidos a la hora de comparar el rendimiento cognitivo de los diferentes grupos de pacientes con primer episodio psicótico. Si bien ninguna de las diferencias llega a ser estadísticamente significativa, también es cierto que los pacientes con trastorno bipolar tienden a rendir mejor que los pacientes con esquizofrenia en la muchas de pruebas neuropsicológicas administradas. Una diferencia adicional es la inclusión de pacientes con trastorno bipolar que presentan síntomas psicóticos, que por sí mismos podrían representar un subgrupo diferente dentro del propio trastorno bipolar. La inclusión de muestras mayores y un seguimiento longitudinal mayor en estudios futuros podrán proporcionar evidencia adicional que ayude a clarificar estas cuestiones.

A modo de resumen se puede decir que si bien hay una mayor evidencia a favor de la existencia de diferencias en el rendimiento cognitivo entre estos pacientes, la magnitud y las áreas específicas con más deterioro no están clarificadas aún en toda su magnitud. La cuestión de si existen diferencias de rendimiento entre estos pacientes es una empresa difícil en sí misma por características inherentes al propio fenómeno a estudiar, ya que las peculiaridades propias del trastorno bipolar, como son los síntomas afectivos (tanto depresión como manía) pueden interferir en el rendimiento cognitivo. Además, una dificultad añadida es la fluctuación de los síntomas afectivos de los pacientes con trastorno bipolar, y su posible relación a cambios y fluctuaciones en la

cognición. Parecen asegurados, por tanto estudios futuros que ayuden a clarificar estas cuestiones y otras adicionales, tales como si el patrón de rendimiento de los pacientes con trastorno bipolar es estable durante los episodios maníacos o depresivos, o si sigue un patrón deteriorante a lo largo de la evolución de la enfermedad en base al número o gravedad de los episodios o si por el contrario, los episodios maníacos o afectivos son independientes del funcionamiento cognitivo.

#### 6.4. Diferencias de género en el rendimiento cognitivo

No se ha encontrado diferencias de género significativas en el rendimiento neuropsicológico en los grupos clínicos, ni en el de PEP, ni tampoco en el grupo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución. Los hallazgos de este estudio en relación con las diferencias de género coinciden con estudios anteriores (Albus et al., 1997; Hoff et al., 1998), en los que no se encontraron diferencias significativas, una vez controladas las variables que pudieran interferir, como son la edad, la edad de inicio de la enfermedad, el C.I. premórbido y la gravedad de los síntomas clínicos. Es bien sabido que la edad de aparición de la enfermedad es habitualmente más tardía para las mujeres, lo cual suele llevar a más probabilidades de haber completado un proceso de educación formal, haber establecido amistades más estables o incluso relaciones afectivas o trabajos más estables.

Sin embargo, otros estudios informan que si bien las diferencias de género son inexistentes en las primeras fases de la esquizofrenia, éstas aparecen con los años de evolución de la enfermedad, sugiriendo que los hombres mostraban un patrón de deterioro cognitivo, en comparación con las mujeres (Bilder et al., 1992). En el grupo

control se han hallado diferencias de género en el rendimiento en tareas de atención auditiva, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento de la información. Sin embargo, estas diferencias deben tomarse con cautela por el tamaño reducido de la muestra, ya que éste hace que carezca de poder estadístico.

#### 6.5. Diferencias de funcionamiento cognitivo entre pacientes con esquizofrenia de larga evolución con antecedentes familiares de psicosis

La literatura previa sugiere que la presencia de familiares con trastornos psicóticos se relaciona con el grado y perfil del deterioro cognitivo (Lewis, Reveley, Chitkara y Murray, 1987). Los datos obtenidos en este estudio, sin embargo, no revelan diferencias en el nivel de ejecución de las pruebas neuropsicológicas entre los pacientes con antecedentes familiares de psicosis y aquellos que no los tienen. Es posible que las diferencias entre este estudio y el citado anteriormente se deban al carácter de la recogida de datos para los antecedentes familiares, ya que no se trata de evaluaciones directas, lo que podría dar lugar a sesgos en los resultados obtenidos.

También podría resultar interesante para estudios futuros analizar tanto los antecedentes familiares de psicosis como de otros trastornos psiquiátricos, para comprobar de manera más detallada y concreta la posible influencia de la herencia genética, tanto de psicosis como de otros trastornos. Por último, mencionar que la distinción entre familiares de primer grado y de segundo grado podría también añadir información relevante a estas diferencias de rendimiento cognitivo entre pacientes con antecedentes familiares y aquellos que no cuentan con antecedentes familiares.

### 6.6. Relación entre el funcionamiento cognitivo y variables demográficas y clínicas

Se ha observado que la edad y el nivel educativo, como cabía esperar, está relacionado con el rendimiento cognitivo en varias áreas neuropsicológicas, como la atención, memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo, y con las medidas del C.I. premórbido (Vocabulario e Información del WAIS-III). De manera similar, el nivel educativo se hallaba correlacionado también con las áreas de atención, memoria de trabajo y la memoria verbal y no verbal, así como el C.I. premórbido. Estos resultados se encuentran en consonancia con resultados previos (Liu et al., 2006; Silver et al., 2003), y enfatizan la necesidad de controlar su efecto, o aún mejor, tratar de emparejar los grupos incluidos en los estudios en estas variables para evitar que interfieran en los resultados obtenidos.

Los resultados del presente estudio sugieren que la edad de inicio de la enfermedad no se encontraba correlacionada con las áreas cognitivas de atención, memoria, memoria de trabajo, ni funcionamiento ejecutivo en nuestro estudio. Si bien existe algún estudio previo que refiere la existencia de una asociación entre el inicio temprano de la enfermedad y un peor rendimiento cognitivo (Tulio-Henriksson, Partonen, Suvisaari, Aukka y Lonnqvist, 2004), una mayoría de estudios, al igual que el presente, han documentado una falta de relación entre la edad de aparición y rendimiento cognitivo (Bilder et al., 2000; Heaton et al., 1994; Liu et al., 2006; Silver et al., 2003). La única asociación significativa de la edad de inicio fue la hallada con el C.I. premórbido, hecho lógico por otra parte, dado que cuanto más temprano aparezca la enfermedad, antes va a afectar negativamente en el proceso de formación educativa del paciente y consecuentemente, mayor impacto va a tener en el rendimiento de tareas

relacionadas con la formación y las oportunidades educativas (como es el caso de las pruebas Vocabulario e Información del WAIS-III).

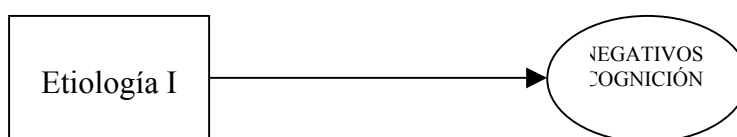
De manera similar, el ajuste premórbido (Cannon-Spoor) sólo se asoció con la memoria visual en los pacientes con esquizofrenia de larga evolución, además de la previsible relación con el C.I. premórbido (Vocabulario e Información del WAIS-III). Entre los pacientes con un primer episodio psicótico, en cambio, el ajuste premórbido se asoció con la atención auditiva, la memoria de trabajo y la fluidez verbal. Los resultados de las relaciones entre el ajuste premórbido (Cannon-Spoor) y medidas neuropsicológicas están en consonancia con los resultados obtenidos por Bilder et al. (2000). Por otro lado, la relación entre los síntomas positivos y los déficits cognitivos es muy escasa, ya que sólo se asoció con una prueba en los pacientes con esquizofrenia de larga evolución, y dada la cantidad de comparaciones realizadas, cabía esperar al menos alguna asociación debida únicamente al azar. En el grupo de PEP, sin embargo, los síntomas positivos no se asociaron significativamente con ninguna de las áreas cognitivas. Estos resultados replican los publicados en estudios previos (Bilder et al., 2000; Keefe et al., 2006; Liu et al., 2006; Moritz et al., 2002; Silver et al., 2003; Stirling et al., 2003). Es por tanto abundante la bibliografía que apoya la falta de correlación entre los síntomas positivos y los déficits neuropsicológicos en la esquizofrenia.

En cuanto a los síntomas negativos, los resultados obtenidos no son sorprendentes ya que coinciden con las líneas principales de los estudios que analizan esta interacción. Como cabía esperar, la presencia de síntomas negativos mostró una mayor asociación con el rendimiento neuropsicológico que los positivos, y de manera más marcada en el grupo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución. Tal y como

han publicado otros grupos (Bilder et al., 2000; Liddle y Morris, 1991; Liu et al., 2006; Moritz et al., 2001; Silver et al., 2003; Simon, Giacomini, Ferrero y Mohr, 2003; Strauss, 1993), en el grupo de pacientes con esquizofrenia de larga evolución, la sintomatología negativa se halla significativamente relacionada con la memoria de trabajo, velocidad de procesamiento de la información, funciones ejecutivas y con la fluidez verbal, de tal manera que un peor rendimiento neuropsicológico se asociaba con una peor y más marcada sintomatología negativa. En el grupo de PEP correlacionó con fluidez verbal, dato consistente con los resultados hallados por Moritz et al. (2002)

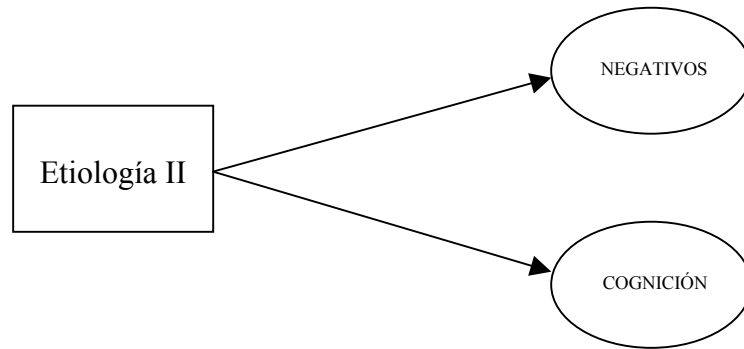
La relación entre síntomas negativos y funcionamiento cognitivo está todavía lejos de ser completamente explicada y entendida. No obstante, existen tentativas previas de clarificar esta relación (Harvey et al., 2006). Harvey et al. (2006) sugieren 4 modelos diferentes que tratan de contextualizar y explicar la relación entre los síntomas negativos y los síntomas cognitivos. El modelo 1 propone que los síntomas cognitivos y negativos son dos manifestaciones alternativas o anidadas de los mismos procesos básicos subyacentes, por lo que podrían mejorar con el mismo tipo de tratamiento.

#### Modelo 1. Dimensiones solapadas o anidadas



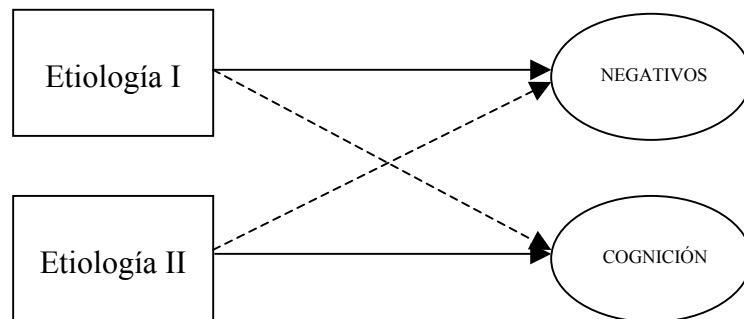
El modelo 2 implica la asunción de que los síntomas cognitivos y negativos son, efectivamente, características separadas de la esquizofrenia pero que comparten una etiología subyacente similar, por lo que el tratamiento de unos podría tener un impacto en los otros.

Modelo 2. Etiología común



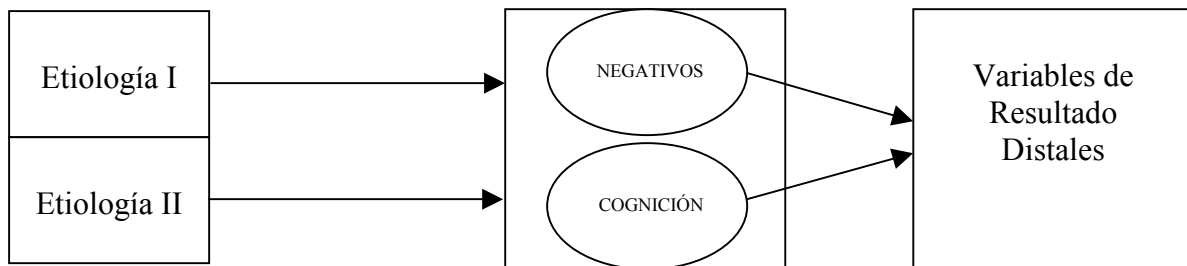
El modelo 3, al igual que los modelos anteriores, especula que los síntomas negativos y cognitivos representan dos dimensiones separadas de la enfermedad, pero que cada dimensión tiene su propia etiología, que a su vez podría estar relacionada con la etiología de la otra dimensión debido a influencias externas.

Modelo 3. Etiologías separadas pero relacionadas.



Por último, el modelo 4 conceptualiza las dos dimensiones de síntomas como diferentes una de la otra, con etiologías independientes. Sin embargo, a diferencia de los modelos 2 y 3, este modelo atribuye las correlaciones observadas entre los síntomas negativos y cognitivos a aspectos de medida y a correlaciones con medidas distales.

Modelo 4. Etiologías separadas pero relacionadas debido a 1) definiciones o medidas solapadas, o 2) correlaciones solapadas con medidas distales.



Nuestros resultados sin embargo, no proporcionan suficiente evidencia para apoyar ni refutar ninguno de los modelos propuestos. Es por ello necesario que se lleven a cabo más estudios que evalúen de manera sistemática y precisa la relación entre síntomas negativos y cognitivos. De esta forma, los futuros estudios que proporcionen datos de manera longitudinal y que abarquen el funcionamiento en estas variables desde antes de la aparición de la enfermedad (es decir, en población de alto riesgo vulnerable a padecer posteriormente esquizofrenia y que se encuentre en fase prodrómica) podrán proporcionar evidencia más consistente y ayudar a clarificar la adecuación de uno u otro modelo.

#### 6.7. Evolución longitudinal de los síntomas clínicos y funcionamiento global en los pacientes con PEP

Los resultados obtenidos en el estudio son consistentes con resultados previos (Addington, Leriger y Addington, 2003; Malla et al., 2002; Simonsen et al., 2007; Szymanski, Cannon, Gallacher, Erwin, y Gur, 1996), que indican que la sintomatología clínica mejora ostensiblemente a lo largo de los dos primeros años tras la aparición de un primer episodio psicótico. Esta mejoría se circunscribe tan sólo a los síntomas



positivos y a la psicopatología general de la PANSS, ya que los síntomas negativos se mantienen constantes. Esta mejoría está probablemente relacionada con el efecto del tratamiento antipsicótico, que generalmente tienen como objetivo diana la sintomatología positiva (Stroup, Kraus y Merder, 2006), y que sin embargo, no tiene el mismo efecto beneficioso deseable en los síntomas negativos de la enfermedad. Efectivamente, el hecho de que la medicación antipsicótica tenga un efecto diferencial sobre la sintomatología productiva y que no mejore sustancialmente la sintomatología negativa podría explicar parcialmente la razón de que un porcentaje alto de pacientes con esquizofrenia sigan mostrando un deterioro funcional en varias áreas, a pesar de controlar los habituales delirios y alucinaciones.

En relación con el funcionamiento global, los resultados sugieren que los pacientes con un PEP mejoran significativamente su nivel de funcionamiento global tras los dos años de aparición de la enfermedad. Estos datos ya han sido previamente documentados (Addington, Young y Addington, 2003; Simonsen et al., 2007), e indican una mejoría del funcionamiento tras la aparición del PEP, que sin embargo, no llega a ser en muchos casos todo lo bueno que fuera deseable, ya que los pacientes siguen presentando un nivel de funcionamiento global que implica un impedimento moderado para su desempeño diario.

En lo concerniente a las variables predictoras del funcionamiento global a los dos años en el grupo de PEP, según los hallazgos del presente estudio, los síntomas negativos predicen el funcionamiento global a los dos años y son parcialmente consistentes con los resultados publicados por otros autores (Milev, Ho, Arndt y Andreasen, 2005; Simonsen et al., 2007; Tabarés-seis dedos et al., 2008). Al igual que

el presente estudio, todos los estudios recién citados han hallado que los síntomas negativos se asocian con el funcionamiento global, medido en todos ellos mediante la escala EEAG. Este parece ser un hallazgo consistente.

No obstante, tras un análisis más detenido de las escalas utilizadas, dicha asociación entre los síntomas negativos y la escala EEAG resulta previsible, dado que los propios criterios para la puntuación de la escala EEAG incluyen síntomas (por ejemplo, afecto aplanado, lenguaje circunstancial, o lenguaje ilógico). Este solapamiento en las medidas es un sesgo importante que limita las conclusiones que se pueden extraer de los resultados obtenidos mediante el uso de la escala EEAG. Los déficits neuropsicológicos, por otro lado, no han mostrado una asociación con la actividad global en este estudio, mientras que los resultados de Milev et al. (2005) sugieren que además de los síntomas negativos, la atención predecía el funcionamiento global en una muestra de 99 pacientes con un PEP. A diferencia de nuestro estudio, en el de Milev et al. (2005) realizaron un seguimiento superior al nuestro, extendido hasta los 7 años. Otra posible razón para esta diferencia es que en el presente estudio están incluidos PEP con diferentes diagnósticos, mientras que en el de Milev et al. (2005) sólo se incluyeron pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo y trastorno esquizofreniforme como PEP. En el trabajo de Simonsen et al. (2007) hallaron que el género femenino, un mejor ajuste premórbido, tener más años de educación formal, menor duración de psicosis no tratada y menos sintomatología negativa se asociaba con un mejor funcionamiento global un año después del primer episodio psicótico, pero no incluyeron evaluación neuropsicológica en su estudio. Este dato dificulta la comparación directa de los resultados obtenidos.

Por último, Tabarés-seisdedos et al. (2008) sugieren también que además de los síntomas negativos, los déficits cognitivos predicen el funcionamiento global en pacientes con esquizofrenia y en pacientes con trastorno bipolar tras un año de seguimiento. A diferencia de nuestro estudio, no incluyeron pacientes que se encontrasen en el debut de la enfermedad. Es posible que la influencia de los déficits neuropsicológicos no sea la misma en diferentes fases de la enfermedad, es decir, que la mayor presencia y aparatosidad de los síntomas positivos durante el primer episodio, tales como delirios y alucinaciones, camuflen de alguna manera otros síntomas no tan floridos, pero limitantes de una manera más sutil, menos evidente y probablemente más discapacitante, como pueden ser los síntomas negativos y los déficits cognitivos.

#### 6.8. Evolución longitudinal del funcionamiento cognitivo en los pacientes con PEP y el grupo control a los dos años

En el presente estudio los pacientes con PEP mejoraron significativamente en la velocidad de procesamiento en comparación con el rendimiento del grupo control a los dos años de seguimiento. Sin embargo, los datos indican también que mientras que el grupo control mejoró en fluidez semántica, los pacientes con primer episodio psicótico empeoraron ligeramente. Dado que en el presente estudio se han podido obtener los datos longitudinales de personas sanas que proporcionan datos normativos acerca del rendimiento cognitivo esperable en pacientes con las mismas características sociodemográficas, se podría sugerir que una falta de mejoría en una determinada área indica de alguna manera un deterioro relativo, aunque no exista un deterioro absoluto, dado que los sujetos normales mejoran en esa misma área.

Esta alteración de la fluidez semántica resulta particularmente interesante cuando se relaciona con estudios recientes (Szöke et al., 2008; Kebir et al., 2008). Como ya se ha sugerido con anterioridad, por un lado los resultados transversales del presente estudio muestran una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con un primer episodio psicótico y los pacientes con esquizofrenia de larga evolución, incluso habiendo controlado los posibles efectos de variables como la edad de inicio de la enfermedad o los síntomas negativos. Por otro lado, cuando se compara la evolución de los pacientes con un primer episodio psicótico y los participantes sanos en el rendimiento en fluidez semántica durante los dos primeros años desde la aparición de la enfermedad, se encuentra que los pacientes muestran un ligero deterioro mientras que el grupo control mejora significativamente con el tiempo, diferencia que resultan ser significativa.

Kebir et al. (2008) encontraron que la fluidez semántica específicamente, y no la fluidez fonológica, se hallaba deteriorada en pacientes con esquizofrenia que presentaban el polimorfismo del gen Val66Met o Met66Met, en comparación con pacientes con esquizofrenia que tenían el genotipo Val66Val. Es decir, que podría existir una base genética que explique parte de las diferencias halladas en la fluidez semántica específicamente. Nuestros hallazgos cobran más importancia si cabe cuando los relacionamos tanto con este estudio, como con el anteriormente citado de Szöke et al. (2008), quienes sugieren que la fluidez semántica, y no la fonológica, podría ser un endofenotipo de la enfermedad.

El grupo de trabajo de Albus et al. (2002, 2006) ha publicado recientemente estudios de seguimiento longitudinal del funcionamiento neuropsicológico de muestras

de pacientes con un primer episodio de esquizofrenia. En el seguimiento a los dos años en el que incluyeron 50 pacientes y 50 controles (2002), hallaron que los pacientes mejoraron significativamente en el área de aprendizaje verbal, estabilidad del rendimiento en memoria semántica, atención/procesamiento visuo-motor y abstracción/flexibilidad, y deterioro en la memoria visual. Lamentablemente no incluyeron los datos de fluidez semántica, para comparar un posible patrón diferencial respecto al grupo control. El mismo grupo (Albus et al., 2006), en un seguimiento a los 5 años de 71 pacientes y 71 controles, halló una mejoría en la mayoría de los dominios cognitivos, sin diferencias entre los grupos. En esta ocasión incluyeron los datos de fluidez verbal, y hallaron que precisamente en este dominio cognitivo hubo un cierto deterioro en los pacientes, mientras que los controles mejoraban significativamente. Además, los pacientes mejoraban menos que los controles en memoria verbal. Estos datos son muy semejantes a los hallados en el presente estudio, y apuntan en la misma dirección sugiriendo que la fluidez verbal es un área cognitiva que muestra un patrón de evolución diferente al resto de áreas cognitivas. Los resultados obtenidos en el presente estudio son parcialmente consistentes con los de Hoff et al. (2005), quienes realizaron un seguimiento longitudinal de 10 años a 21 pacientes con PEP y 8 controles. No hallaron diferencias entre los grupos en la magnitud del cambio. Sin embargo, cuando controlaron el nivel de funcionamiento cognitivo basal, encontraron menos mejoría o falta de mejoría entre los pacientes en comparación con los controles en funcionamiento intelectual verbal, memoria a largo plazo verbal y no verbal e inhibición cognitiva. En nuestro estudio, el patrón de evolución de la memoria verbal, si bien no llega a ser significativo, tiende claramente a la estabilización en el grupo PEP, mientras que mejora significativamente en el grupo control. En nuestro estudio la velocidad de procesamiento mejoró significativamente en el grupo de PEP en

comparación con el grupo control, pero este dato no es directamente comparable con los resultados del estudio de Hoff et al. (2005), ya que sólo una de las pruebas que incluyeron (Clave de Números) se repite en ambos estudios, y ellos la incluyeron dentro de la escala manipulativa, sin declarar las puntuaciones directas obtenidas en esta prueba. Una limitación de este estudio sería, sin embargo, el tamaño del grupo control, ya que consta tan sólo de 8 personas.

En un estudio prospectivo de cohorte de 28 años de seguimiento, Seidman, Buka, Goldstein y Tsuang (2006) demostraron que las personas que posteriormente desarrollarían esquizofrenia mostraban un deterioro intelectual a los 7 años de edad comparados con los controles de su misma edad, especialmente en medidas de atención (Dígitos del WAIS-III) y velocidad de procesamiento (Clave de Números del WAIS-III). La enorme diferencia en el tiempo de seguimiento entre su estudio y el presente podría explicar parte de las diferencias halladas en fluidez semántica y velocidad de procesamiento. Además, a los 28 años de seguimiento los pacientes con esquizofrenia mostraron un declive significativamente mayor que los controles en el CI total. Por tanto, indican que las personas que posteriormente desarrollan esquizofrenia ya muestran un deterioro cognitivo a los 7 años de edad. Además, sugieren también los autores que los pacientes con esquizofrenia sufren un deterioro adicional al encontrado en las fases previas a la aparición de la enfermedad, es decir, que además de un problema de neurodesarrollo, existe también un fenómeno de deterioro progresivo compatible con la hipótesis de la neurodegeneración.

Por otro lado, Gold et al. (1999) estudiaron la evolución longitudinal de pacientes con un primer episodio psicótico en un periodo de 5 años. Hallaron que los

pacientes mejoraban en la escala manipulativa y total del WAIS-III, mientras que los resultados en la escala verbal se mantuvieron estables coincidiendo con nuestro estudio. La ausencia de mejoría en fluidez verbal es otra coincidencia con nuestros hallazgos. El problema con el trabajo de Gold et al. (1999) es que no incluyó un grupo control sano con el que poder comparar el cambio en el funcionamiento cognitivo mostrado por los pacientes con el cambio esperable y normativo que proporciona un grupo control. Por tanto, los resultados obtenidos de esta manera no permiten discernir si los cambios se deben a una mejoría propia en la enfermedad, o si por el contrario, se trata de una mejoría normal por aprendizaje que sucede también en personas sanas. Otro estudio longitudinal reciente que tiene la misma limitación por la falta de inclusión de un grupo control (Rund et al., 2007) evaluó 111 pacientes a los dos años de seguimiento. No encontraron cambios entre los pacientes en el rendimiento cognitivo (memoria de trabajo, funciones ejecutivas, aprendizaje verbal, impulsividad y velocidad motora). Por último, un estudio longitudinal de 13 años comparó la evolución del rendimiento cognitivo de 15 pacientes adolescentes con PEP, 19 con trastorno por déficit de atención e hiperactividad y 20 controles sanos (Oie, sundet y Rund, 2008). A diferencia de nuestros resultados, los autores de este estudio sugieren que los pacientes con esquizofrenia muestran un declive significativo cuando es comparado con el grupo de déficit de atención e hiperactividad y el grupo control, de manera particular en memoria verbal, atención y velocidad de procesamiento de la información. El hecho de tratarse de muestras de adolescentes podría condicionar que la aparición temprana tuviera un efecto pernicioso en el desarrollo de habilidades cognitivas y sociales compatibles y complementaria con la educación formal recibida. Los autores sugieren también que este deterioro podría ser específico de la esquizofrenia de aparición temprana debido a la interacción entre la maduración cerebral que se da durante la adolescencia y los

mecanismos relacionados con la enfermedad. Un estudio similar con adolescentes (White, Ho, Ward, O'Leary y Andreasen, 2006) sugiere también la posibilidad de que la aparición de la enfermedad en la adolescencia implique un cese en el desarrollo de habilidades cognitivas específicas. No es por ello extraño pensar que los sujetos más jóvenes padezcan un menoscabo de habilidades a muchos niveles, y quizá diferencial cuando se compara con personas con el mismo diagnóstico pero con una edad de aparición más tardía. Quizá la variable edad de aparición de la enfermedad se trate de un problema cualitativo más que un problema cuantitativo. Es decir, que una vez superada una determinada franja de edad sin padecer problemas relacionados con la enfermedad (como es el caso de los pacientes incluidos en el presente estudio), es posible que la relevancia inicial de la edad de inicio se amortigüe importancia por el logro de otros hitos personales en la vida (por ejemplo, terminar unos determinados estudios, haber obtenido un trabajo estable o haber afianzado relaciones afectivas personales). Esa podría ser una de las explicaciones por las que en el presente estudio la edad de aparición no se asocia otros factores. El seguimiento a largo plazo de personas cuyo debut de la enfermedad se da en etapas tan tempranas de la vida, como la adolescencia o incluso la infancia, proporcionarán datos adicionales e interesantes acerca de esta cuestión.

#### 6.9. Predictores del diagnóstico clínico a los dos años de seguimiento

En cuanto al valor predictivo de las funciones cognitivas del diagnóstico clínico a los dos años, cabe destacar que varias pruebas individuales han mostrado un valor predictivo significativo. **Más específicamente, las pruebas Letras y Números del WAIS-III y errores perseverativos y respuestas perseverativas del WCST han**



**demostrado tener valor predictivo, y en nuestros resultados han clasificado correctamente el 81,8% de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia a los dos años, y el 84,4% de los pacientes con diagnóstico de “otras psicosis” (porcentaje global de 83,3%).**

Por otro lado, cuando se consideró también el diagnóstico de trastorno bipolar, los tests WCST categorías completadas y errores perseverativos clasificaron correctamente el 86,4% de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia a los dos años, el 58,8% de los pacientes con diagnóstico de “otras psicosis”, y el 87,5% de los pacientes con trastorno bipolar (porcentaje global de 78,2%).

Hasta donde el doctorando ha sido capaz de revisar, estos datos representan el primer intento conocido por realizar tales análisis de predicción diagnóstica. Estudios similares que han tratado de determinar el valor predictivo de las variables neuropsicológicas (Camozzato y Chaves, 2002) difieren en cuanto a sus objetivos del presente estudio, porque buscaron identificar pacientes con esquizofrenia y diferenciarlos de sujetos normales en base a su funcionamiento cognitivo.

Nuestros resultados, si resultasen replicados en estudios posteriores, podrían tener en el futuro un peso específico en los sistemas y protocolos de evaluación clínico de pacientes con psicosis que podrían ayudar a determinar el diagnóstico reduciendo el tiempo de administración de algunos protocolos y estudios y proporcionando información muy valiosa en conjunción con otros datos clínicos.

### 6.9. Limitaciones del estudio

A pesar de los resultados hallados, conviene señalar algunas limitaciones presentes en este estudio que nos obligan a una prudencia necesaria a la hora de interpretar los datos. La primera limitación hace referencia a las características de la muestra evaluada. Dado que la prevalencia de trastornos psicóticos que no sean esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y trastorno bipolar es muy bajo, la posibilidad de comparar el rendimiento entre esos grupos se limita considerablemente. Es por ello que se decidió agrupar a los pacientes con diagnósticos que no fuesen los dos principales (esquizofrenia y trastorno bipolar) en uno solo con la intención de poder crear otro grupo alternativo con muestra suficiente como para comparar su rendimiento con los otros grupos.

Otra limitación es el hecho de que no se emplearon las mismas escalas para la evaluación de síntomas depresivos en los pacientes con esquizofrenia de larga evolución y los pacientes con un primer episodio psicótico. Esta limitación se ha tratado de superar identificando los pacientes que obtuvieron una puntuación en la escala de depresión administrada a cada uno que superase el punto de corte establecido para cada una de las escalas. Posteriormente, se analizaron las posibles diferencias que podrían existir entre pacientes deprimidos y no deprimidos, atendiendo al punto de corte. Los resultados muestran que no había diferencias entre los pacientes deprimidos y no deprimidos, por lo que consideramos que los resultados ulteriores no están sesgados por esta limitación.

Como la mayoría de estudios longitudinales, una de las limitaciones común es la muerte muestral y el tamaño más reducido de muestras en el seguimiento a dos años en el estudio. En este trabajo también se adolece de estas limitaciones, dado que no todos los pacientes y los participantes del grupo control fueron evaluados a los dos años de seguimiento.

## **7. CONCLUSIONES**

Los resultados del presente estudio sugieren que:

1.- Los pacientes con un primer episodio psicótico muestran un rendimiento neuropsicológico significativamente inferior a las personas sanas en atención, velocidad de procesamiento de la información, memoria, memoria de trabajo, funcionamiento ejecutivo y velocidad motora. Por otro lado, los pacientes con esquizofrenia de larga evolución muestran un rendimiento significativamente inferior a los pacientes con un primer episodio psicótico en la velocidad de procesamiento de la información, una vez controladas las variables de confusión. No se observan diferencias significativas en el rendimiento cognitivo entre los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia y trastorno bipolar.

2.- El rendimiento cognitivo se relaciona más con los síntomas negativos que con los síntomas positivos de la PANSS, tanto en el grupo de primeros episodios psicóticos como en los pacientes con esquizofrenia de larga evolución.

3.- Los pacientes con un primer episodio psicótico mejoran significativamente en su rendimiento en velocidad de procesamiento de la información en comparación con el grupo control.

4.- Sin embargo, el grupo control muestra una mejoría diferencial en la fluidez semántica en comparación con el grupo de primeros episodios psicóticos que no se observa en tareas de fluidez fonológica.

5.- Las pruebas de Letras y números del WAIS-III y el WCST han mostrado un valor predictivo del diagnóstico clínico a los dos años, siendo capaces de clasificar correctamente el 86,4% de los pacientes con diagnóstico de esquizofrenia a los dos años, el 58,8% de los pacientes con diagnóstico de “otras psicosis”, y el 87,5% de los pacientes con trastorno bipolar (porcentaje global de 78,2%).

## **8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Addington, D., Addington, J., y Maticka-Tyndale, E. (1991). Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 4, 123-134.
- Addington, D., Addington, J., y Schisel, B. (1990). A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 3, 247-251.
- Addington, J., Brooks, B. L., y Addington, D. (2003). Cognitive functioning in first episode psychosis: Initial presentation. *Schizophrenia Research*, 62, 59-64.
- Addington, J., Leriger, E., y Addington, D. (2003). Symptom outcome 1 year after admission to an early psychosis program. *Canadian Journal of Psychiatry*, 48, 204–207.
- Addington, J., Saeedi, H., y Addington, D. (2005). The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia Research*, 78, 35-43.
- Addington, J., Young, J., y Addington, D. (2003). Social outcome in early psychosis. *Psychological Medicine*, 33, 1119–1124
- Albus, M., Hubmann, W., Ehrenberg, C., Forcht, U., Mohr, F., Sobizack, N., et al. (1996). Neuropsychological impairment in first-episode and chronic schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 246, 249-255.
- Albus, M., Hubmann, W., Mohr, F., Hecht, S., Hinterberger-Weber, P., Seitz, N. N., et al. (2006). Neurocognitive functioning in patients with first-episode

- schizophrenia: results of a prospective 5-year follow-up study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256, 442-451.
- Albus, M., Hubmann, W., Mohr, F., Scherer, J., Sobizack, N., Franz, U., et al. (1997). Patterns of premorbid functioning in first episode psychosis: relationship to 2-year outcome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112, 40-46.
- Albus, M., Hubmann, W., Mohr, F., Scherer, J., Sobizack, N., Franz, U., et al. (1997). Are there gender differences in neuropsychological performance in patients with first-episode schizophrenia? *Schizophrenia research*, 7, 39-50. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252, 262-267.
- Albus, M., Hubmann, W., Scherer, J., Dreikorn, B., Hecht, S., Sobizack, N., et al. (2002). A prospective 2-year follow-up study of neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia.
- Aleman, A., Hijman, R., De Haan, E. H., y Kahn, R. S. (1999). Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1358-1366.
- Aloia, M. S., Gourovitch, M. L., Weinberger, D. R., y Goldberg, T. E. (1996). An investigation of semantic space in patients with schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2, 267-273.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual for mental disorders*, 4 ed. Washington: American Psychiatric Association.
- Andreasen, N. C. (2004). Course of cognitive symptoms in schizophrenia: its relation to neuroanatomy and negative symptoms. Conferencia pronunciada en la Jornada Neuroimagen en Psiquiatría. Madrid.
- Andreasen, N. C., y Olsen, S. (1982). Negative vs positive schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 39, 789-794.

- Andreasen, N. C. (1983). The scale for the assessment of negative symptoms (SANS).  
Iowa: the University of Iowa.
- Andreasen, N. C. (1984). The scale for the assessment of positive symptoms (SAPS).  
Iowa: the University of Iowa.
- Andreasen, N. C., Arndt, S., Alliger, R., Miller, D., y Flaum, M. (1995). Symptoms of schizophrenia. Methods, meanings, and mechanisms. *Archives of General Psychiatry*, 52, 341-351.
- Angrist, B. M., y Van Kamen, D. P. (1984). CNS stimulants as a tool in the study of schizophrenia. *Trends in Neuroscience*, 7, 388-390.
- Arango, C., Bartko, J. J., Gold, J. M., y Buchanan, R. W. (1999). Prediction of neuropsychological performance by neurological signs in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1349-1357.
- Baddeley, A. D., y Hitch, G. J. (1974). Working memory. En Bower, G. A. (ed.). *Recent advances in learning and motivation* (pp. 47-90). New York: Academic Press.
- Baron, R. M., y Kenny, D. A. (1986). The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations. *Journal of Personality and Social Psychology*, 51, 1173-1182.
- Barr, C. E., Mednick, S. A., y Munck-Jorgenson, P. (1990). Maternal influenza and Schizophrenic births. *Archives of General Psychiatry*, 47, 869-874.
- Barta, P. E., Pearlson, G. D., Powers, R. E., Richards, S. S., y Tune, L. L. (1990). *American Journal of Psychiatry*, 147, 1457-1462.
- Bateson, G., Jackson, D., Haley, J., y Weakland, J. (1956). Towards a theory of schizophrenia. *Behavioral Science*, 1, 251-264.



- Benes, F. M. (2004). The role of apoptosis in neuronal pathology in schizophrenia and bipolar disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 17, 189-190.
- Bilder, R. M., Goldman, R. S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J. A., et al. (2000). Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *American Journal of Psychiatry*, 157, 549-559.
- Bilder, R. M., Lipschutz-Broch, L., Reiter, G., Geisler, S. H., Mayerhoff, D. I., y Lieberman, J. A. (1992). Intellectual deficits in first-episode schizophrenia: evidence for progressive deterioration. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 437-448.
- Bilder, R. M., Mukherjee, S., Rieder, R. O., y Pandurangi, A. K. (1985). Symptomatic and neuropsychological components of defect states. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 409-419.
- Bird, E. D., Spokes, E. G., Barnes, J., MacKay, A. V., Iversen, L. L., y Sheperd, M. (1977). Increased brain dopamine and reduced glutamic acid decarboxilase and choline acetyl transferase activity in schizophrenia and related psychoses. *Lancet*, 2, 1157-1158.
- Bleuler, E. (1911). *Demencia precoz o el grupo de las esquizofrenias*. (Traducido por Wagner, D. R.). Buenos Aires: Hormé.
- Bokat, C. E., y Glodberg, T. E. (2003). Letter and category fluency in schizophrenic patients: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 64, 73-78.
- Bombín, I. (2004). *Análisis de la evolución de los déficits cognitivos en la esquizofrenia: un estudio neuropsicológico transversal*. Tesis doctoral. Universidad de Deusto, Bilbao.
- Boronow, J., Pickar, D., Ninan, P. T., Roy, A., Hommer, D., Linnoila, M., et al. (1985). Atrophy limited to third ventricle only in chronic schizophrenic patients: Report of a controlled series. *Archives of General Psychiatry*, 42, 266-271.

- Bradbury, T. N., y Miller, G. A. (1985). Season of birth in schizophrenia: a review of evidence, methodology and aetiology. *Psychological Bulletin*, 98, 569-594.
- Braff, D. L., Heaton, R., Kuck, J., Cullum, M., Moranville, J., Grant, I., et al. (1991). The generalized pattern of neuropsychological deficits in outpatients with chronic schizophrenia with heterogeneous Card Sorting Test results. *Archives of General Psychiatry*, 48, 891-898.
- Brébion, G., David, A. S., Bressan, R. A., y Pilowsky, L. S. (2006). Processing speed: a strong predictor of verbal memory performance in schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28, 370–382.
- Breier, A., Buchanan, R. W., Elkashef, A., Munson, R. C., Kirkpatrick, B., Gellad, F. (1992). Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures. *Archives of General Psychiatry*, 49, 921-926.
- Brekke, J. S., Raine, A., Ansel, M., Lencz, T., y Bird, L. (1997). Neuropsychological and psychophysiological correlates of psychosocial functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 19-28.
- Brown, A. S., Schaefer, C. A., Wyatt, R. J., Goetz, R., Begg, M. D., Gorman, J. M., et al. (2000). Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study. *Schizophrenia Bulletin*, 26, 287-296.
- Brown, A. S., Van Os, J., Driessens, C., Hoek, H. W., y Susser, E. S. (2000b). Further evidence of relation between prenatal famine and major affective disorder. *American Journal of Psychiatry*, 157, 190-195.

- Bryant, N. L., Buchanan, R. W., Vldar, K., Breier, A., y Rothman, M. (2002). Gender differences in temporal lobe structures of patients with schizophrenia: a volumetric MRI study. *American Journal of Psychiatry*, 156, 603-609.
- Bryson, G., y Bell, M. D. 2003. Initial and final work performance in schizophrenia: cognitive and symptom predictors. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 191, 87-92.
- Buchanan, R. W., Vldar, K., Barta, P. E., y Pearson, G. D. (1998). Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1049-1055.
- Cahn, W., Pol, H. E., Lems, E. B., Van Haren N. E., Schnack H.G., Van der Linden J. A., et al. (2002). Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Archives of General Psychiatry*, 59, 1002-1010.
- Calev, A. (1984). Recall and recognition in chronic nondemented schizophrenics: the use of matched tasks. *Journal of Abnormal Psychology*, 93, 172-177.
- Callicott, J. H., Mattay, V. S., Bertolino, A., Finn, K., Coppola, R., Frank, J. A., et al. (1999). Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cerebral Cortex*, 9, 20-26.
- Calvocoressi, L., Libman, D., Vegso, S. J., McDougle, C. J., y Price, L. H. (1998). Global functioning of inpatients with obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, and major depression. *Psychiatric services*, 49, 379-81.
- Camozzato, A., y Chaves, M. L. F. (2002). Schizophrenia in males of cognitive performance: discriminative and diagnostic values. *Revista de Saude Pública*, 36, 743-748.
- Cannon-Spoor, H. E., Potkin, S. G., y Wyatt, R. J. (1982). Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 8, 470-484.

- Carlsson, A., y Lindqvist, M. (1963). Effect of chlorpromazine or halperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacologica And Toxicol*, 20, 140-144.
- Carter, C., Robertson, L., Nordahl, T., Chaderjian, M., Kraft, L. Y O'Shoro-Celaya, L. (1996). Spatial working memory deficits and their relationship to negative symptoms in unmedicated schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, 40, 930-932.
- Chakos, M. H., Lieberman, J. A., Bilder, R. M., Borenstein, M., Lerner, G., Bogerts, B., et al. (1994). Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs. *American Journal of psychiatry*, 151, 1430-1436.
- Chan, R. C., Chen, E. Y., y Law, C. W. (2006). Specific executive dysfunction in patients with first-episode medication-naïve schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 82, 51-64
- Chan, M. W., Yip, J. T. y Lee, T. M. (2004). Differential impairment on measures of attention in patients with paranoip and nonparamoid schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38, 145-152.
- Chen, R. Y. L., Chen, E. H. Y., Chan, C. K. Y., Lam, L. C. W., y Lieh-Mak, F. (2000). Verbal fluency in schizophrenia: reduction in semantic store. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34, 43-48.
- Chen, R. Y. L., Chen, E. H. Y., y Lieh-Mak, F. (2000). Semantic verbal fluency deficit as a familial tarit marker in schizophrenia. *Psychiatry research*, 95, 133-148.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2<sup>nd</sup> ed.). Hillsdale, N. J.: Erlbaum.

- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Aran, A., García, M., Reinares, M., Torrent, C., et al. (2002). Versión española de una escala de evaluación de la manía: Validez y fiabilidad de la escala de Young. *Medicina Clínica*, *119*, 366-371.
- Conners, C. K. (1995): *Connors' Continuous Performance Test*. Canada: Multi-Health Systems, Inc.
- Cornblatt, B., Obuchowski, M., Roberts, S., Pollack, S., y Erlenmeyer–kimling, L. (1999). Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Development and Psychopathology*, *11*, 487-508.
- Cordero Pando, A. (1997). *MAI: Memoria Auditiva Inmediata*. Madrid: TEA Ediciones, S.A.
- Crespo-Farroco, B., Arango, C., Bernardo, M y Parellada, E. (2003). Morfología cerebral en la esquizofrenia: Estudios de neuroimagen estructural. En Arango, C., Crespo-Farroco, B., y Bernardo, M (Eds), *Neuroimagen en Psiquiatría* (pp. 107-129). Barcelona: Ars Médica.
- Crespo-Farroco, B., Wiser, A. K., Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Watkins, G. L., Boles Pronto, L. L. et al. (2001). Neural basis of novel and well-learned recognition memory in schizophrenia: a positron emission tomography study. *Human Brain Mapping*, *12*, 219-231.
- Crow, T. J. (1986). The continuum of psychosis and its implication for the structure of the gene. *British Journal of psychiatry*, *149*, 419-429.
- Crow, T. J. (1989). Molecular pathology in schizophrenia: More than one disease process? *British Medical Journal*, *280*, 66-68.
- Crow, T. J. (2000). Schizophrenia as the price that homosapiens pays for lenguaje: A resolution of the central paradox in the origin of the species. *Brain Research and Brain Research Review*, *31*, 118-129.

- David, A. S. (1990). Insight and psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 156, 798-808.
- Davidson, G. S., y Neale, J. M. (1974). The effects of signal noise similarity on visual information processing of schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 83, 683-686.
- Davidson, M., Harvey, P. D., Powchik, P., Parrella, M., White, L., Knobler, H. Y., et al. (1995). Severity of symptoms in chronically institutionalized geriatric schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 152, 197-207.
- Davis, J. M. (1978). Dopamine theory of schizophrenia: a two-factor theory. En Wynne, L. C., Cromwell, R. L. y Matthysse, S. (eds.), *The nature of schizophrenia*. New York: Wiley.
- Davis, K. L., Buchsbaum, M. S., Shihabuddin, L., Spiegel-Cohen, J., Metzger, M., Frecska, E., et al. (1998). Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 43, 783-793.
- DeLisi, L. E., Sakuma, M., Tew, W., Kushner, M., Hoff, A. L., y Grimson, R. (1997). Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia. *Psychiatry Research*, 74, 129-140.
- Depp, C. A., Moore, D. J., Sitzer, D., Palmer, B. W., Eyler, L. T., Roesch, S., et al. (2007). Neurocognitive impairment in middle-aged and older adults with bipolar disorder: comparison to schizophrenia and normal comparison subjects. *Journal of Affective Disorders*, 101, 201-209.
- Dickerson, F., Boronow, J. J., Stallings, C., Origoni, A. E., Cole, S. K., y Yolken, R. H. (2004). Cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder: comparison of performance on the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status. *Psychiatry Research*, 129, 45-53.

- Dickerson, F., Boronow, J. J., Ringel, N., y Parente, F. (1999). Social functioning and neurocognitive deficits in outpatients with schizophrenia: a 2-year follow-up. *Schizophrenia Research*, 37, 13-20.
- Dickinson, D., Ramsey, M. E., Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious. A meta-analytic comparison of digit-symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64, 532-542.
- Dilla, T., Prieto, L., Ciudad, A., y Sacristán, J. A. (2004). Coste económico de la olanzapina en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 35, 269-279.
- Dworkin, R. H., Cornblatt, B. A., Friedman, R., Kaplansky, L. M., Lewis, J. A., Rinaldi, A., et al. (1993). Childhood precursors of affective vs. social deficits in adolescents at risk for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 563-577.
- Eaton, W. W. (1999). Evidence for universality and uniformity of schizophrenia around the world: assessment and implications. En Gattaz, W. F., y Hafner, H. (Eds), *Search for the causes of schizophrenia Vol 1. Balance of the Century* (pp. 21-33). Berlin: Springer-Verlag.
- Eaton, W. W., y Chen, C. Y. (2006). Epidemiology. En Lieberman, J. A., Stroup, T. S., y Perkins, D. O. (Eds.). *Textbook of schizophrenia* (pp. 17-37). Washington: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Elliot, R., Sahakian, B. J. (1995). The neuropsychology of schizophrenia: relations with clinical and neurobiological dimensions. *Psychological Medicine*, 25, 581-594.
- Ettinger, U., Chitnis, X. A., Kumari, V., Fannon, D. G., Sumich, A. L., O'Ceallaigh, S., et al. (2001). Magnetic resonance imaging of the thalamus in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 158, 116-118.

- Evans, J. D., Bond, G. R., Meyer, P. S., Kim, H. W., Lysaker, P. H., Gibson, P. et al. (2004). Cognitive and clinical predictors of success in vocational rehabilitation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70, 331-342
- Evans, J. D., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Palmer, B.W., Patterson, T., y Jeste, D.V. (2003). The relationship of neuropsychological abilities to specific domains of functional capacity in older schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 53, 422-430.
- Faraone, S. V., Glat, S. J., y Taylor, L. (2004). The genetic basis of schizophrenia. En Stone, W. S., Faraone, S. V., y Tsuang, M. T. (Eds.), *Early clinical intervention and prevention in Schizophrenia* (pp. 3-21). New Jersey: Humana Press.
- Faraone, S. V., y Tsuang, M. T. (1985). Quantitative models of the genetic transmission of schizophrenia. *Psychological Bulletin*, 98, 41-66.
- Freud, S. (1937). *Análisis Terminable e Interminable*. Obras completas. Buenos Aires: Editorial Amorrortu.
- Gauthier, L., DeHaut, F., y Joannette, Y. (1989). The Bells Test: A quantitative and qualitative test for visual neglect. *International Journal of Clinical neuropsychology*, 11, 49-54.
- Goff, D. C., y Coyle, J. T. (2001). The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 1367-1377.
- Gogtay, N., Sporn, A., Clasen, L. S., Nugent, T. F., Greenstein, D., Nicolson, R., et al. (2004). Comparison of progressive cortical gray matter loss in childhood-onset schizophrenia with that in childhood-onset atypical psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 61, 17-22.



- Gold, J. M., Arnt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D. D., y Andreasen, N. C. (1999). Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *156*, 1342-1348.
- Gold, J. M., Carpenter, C., Randolph, C., Goldberg, T. E., y Weinberger, T. R. (1997). Auditory working memory and Wisconsin Card Sorting Test performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *54*, 159-165.
- Gold, J. M., Goldberg, R. W., McNary, S. W., Dixon, L. B., y Lehman, A. F. (2002). Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *American Journal of Psychiatry*, *153*, 321-330.
- Goldberg, T. E., Ragland, J. D., Torrey, E. F., Gold, J. M., Bigelow, L. B., y Weinberger, D. R. (1990). Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *47*, 1066-1072.
- Goldberg, T. E., Weinberger, D. R., Berman, K. F., Pliskin, N. H., y Podd, M. H. (1987). Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? a controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Archives of General Psychiatry*, *44*, 1008-1014.
- Golden, C. J. (2001). *STROOP: Test de colores y palabras*. Madrid: TEA ediciones, S.A.
- Goldman-Rakic, P. S. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *6*, 348-357.
- Gottesman, I. I. (1994). Schizophrenia epigenesis: past, present and future. *Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplement*, *384*, 26-33.
- Gottesman, I. I., Hon, F. R. C., y Gould, T. D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, *160*, 636-645.

- Gottesman, I. I., y Bertelsen, A. (1989). A confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Archives of General Psychiatry*, 46, 867-872.
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153, 321-330.
- Green, M. F. (2003). *Schizophrenia revealed. From neurons to social interactions*. New York: W. W. Norton y Company.
- Green, M. F., Kern, R. S., y Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS *Schizophrenia Research*, 72, 41-51.
- Gur, R. E., Cowell, P., Latshaw, A. Turetsky, B., Grossman, B. I., Arnold, S. E., et al. (2000). Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57, 761-768.
- Gur, R. E., Cowell, P., Turetsky, B. I., Gallacher, F., Cannon, T., Bilker, W., et al. (1998). A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relations of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Archives of General Psychiatry*, 55, 145-152.
- Guy, W. (1976). *Early clinical drug evaluation (ECDEU) Assessment manual*. Rockville, National Institute of Metal Health.
- Hardy, J., y Gwinn-Hardy, K. (1998). Genetic classification of primary neurodegenerative disease. *Science*, 282, 1075-1079.
- Hare, E. H., Price, J. S., y Slater, E. T. O. (1974). Mental disorder and season of birth: a national sample compared with the general population. *British Journal of Psychiatry*, 124, 81-86.

- Harrison, G., Hopper, K., Craig, T., Laska, E., Siegel, C., Wanderling, J., et al. (2001). Recovery from psychotic illness: a 15- and 25-year international follow-up study. *British Journal of psychiatry*, 178, 506-517.
- Harvey, I., Ron, M. A., Du Bolay, G., Wicks, D., Lewis, S. W., y Murray, R. M. (1997). Reduction of cortical volume in schizophrenia on magnetic resonance imaging. *Psychological Medicine*, 23, 591-604.
- Harvey, P. D., Docherty, N. M., Serper, M. R., y Rasmussen, M. (1990). Cognitive deficits and thought disorder: II. An 8-month followup study. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 298-304.
- Harvey, P. D., y Keefe, R. S. E. (1997). Cognitive impairment in schizophrenia and implications of atypical neuroleptic treatment. *CNS Spectrums*, 2, 1-11.
- Harvey, P. D., Keefe, R. S. E., Moskowitz, J., Putman, K M., Mosh, R. C., y Davis, K. L. (1990). Attentional markers of vulnerability to schizophrenia: Performance of medicated and unmedicated patients and normals. *Psychiatry Research*, 33, 179-188.
- Harvey, P. D., Koren, D., Reichenberg, A., Bowie, C. R. (2006). Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophrenia Bulletin*, 32, 250-8.
- Harvey, P. D., y Sharma, T. (2002a). Learning and memory in Schizophrenia. En Harvey, P. D., y Sharma, T. (Eds.). *Understanding and treating cognition in schizophrenia. A clinician handbook* (pp. 21-34). Londres: Martin Dunitz.
- Harvey, P. D., y Sharma, T. (2002b). Cognitive deficits as a core feature of schizophrenia. En Harvey, P. D., y Sharma, T. (Eds.). *Understanding and treating cognition in schizophrenia. A clinician handbook* (pp. 9-21). Londres: Martin Dunitz.

- Harvey, P. D., Winters, K. C., Weintraub, S., y Neale, J. M. (1981). Distractibility in children vulnerable to psychopathology. *Journal of Abnormal Psychology, 90*, 298-304.
- Heaton, R. K. (2001). Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 58*, 24-32.
- Heaton, R. K., Baade, L. E., y Johnson, K. L. (1978). Neuropsychological test results associated with psychiatric disorders in adults. *Psychological Bulletin, 85*, 141-162.
- Heaton, R. K., Chelune, G. J., Talley, J.L., y cols. (2001). *Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin*. Madrid: TEA ediciones, S.A.
- Heinrichs, D. W., y Buchanan, R. W. (1988). Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *American Journal of psychiatry, 145*, 11-18.
- Heinrichs, D. W., Hanlon, T. E., y Carpenter, W. T. (1984). The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophrenia Bulletin, 10*, 388-398.
- Heinrichs, D. W., y Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficits in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology, 12*, 426-444.
- Helmsey, D. R., y Richardson, P. H. (1980). Shadowing by context in schizophrenia. *Journal of Mental and Nervous Disease, 168*, 141-145.
- Heston, L. L. (1966). Psychiatric disorders in foster home-reared children of schizophrenic mothers. *British Journal of Psychiatry, 112*, 819-825.
- Ho, B. C., Black, D. W., y Andreasen, N. C. (2005). Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En Hales, R. E. y Yudoflsky, S. C. (Eds.), *Tratado de psiquiatría clínica (4ª ed)* (pp. 379-438). Barcelona: Masson.

- Hoek, H. W., Susser, E., Buck, K. A., Lumey, L. H., Lin, S. P., y Gorman, J. M. (1996). Schizoid personality disorder after prenatal exposure to famine. *American Journal of Psychiatry*, *153*, 1637-1639.
- Hoff, A. L., Sakuma, M., Wieneke, M., Horon, R., Kushner, M., y DeLisi, L. E. (1999). Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *156*, 1336-1341.
- Hoff, A. L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J., & DeLisi, L. E. (2005). Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *78*, 27-34.
- Hoff, A. L., Wieneke, M., Faustman, W. O., Horon, R., Sakuma, M., Blankfeld, H. et al. (1998). Sex differences in neuropsychological functioning of first-episode and chronically ill schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, *155*, 1437-1439.
- Hogarty, G. E., Goldberg, S. C., Schooler, N. R. y Ulrich, R. F. (1974). Drug and sociotherapy in the aftercare of schizophrenic patients. II. Two-year relapse rates. *Archives of General Psychiatry*, *31*, 603-608.
- Hollister, J. M., Laing, P., y Mednick, S. A. (1996). Rhesus incompatibility as a risk factor for schizophrenia in male adults. *Archives of General Psychiatry*, *53*, 19-24.
- Holthausen, E.A., Wiersma, D., Sitskoorn, M.M., Dingemans, P.M., Schene, A.H., y Van den Bosch, R.J. (2003). Long-term memory deficits in schizophrenia: primary or secondary dysfunction? *Neuropsychology*, *17*, 539-547.
- Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Bertens, M. G. B. C., van Haren, N. E. M., van der Tweel, I., Staal, W. G., et al. (2002). Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 244-250.

- Hutchinson, G., Bhugra, D., Mallett, R., Burnett, R., Corridan, B., y Leff, J. (1999). Fertility and marital rates in first-onset schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 34, 617-21.
- Izumoto, Y., Inoue, S., y Yasuda, N. (1999). Schizophrenia and the influenza epidemics of 1957 in Japan. *Biological Psychiatry*, 35, 427-431.
- Jacobsen, L. K., Giedd, J. N., Castellanos, F. X., Vaituzis, C., Hamburger, S. D., Sanjiv Kumra, M. S., et al. (1998). Progressive reduction progressive reduction of temporal lobe structures in childhood-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155, 678-685.
- Jaeger, J., Czobor, P., y Berns, S. M. (2003). Basic neuropsychological dimensions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 65, 105-116.
- Jarskog, L. F., y Gilmore, J. H. (2006). Neuroprogressive theories. En Lieberman, J. A., Stroup, T. S., y Perkins, D. O. (Eds.). *Textbook of schizophrenia* (pp. 137-149). Washington: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Javitt, D. C., y Laruelle, M. (2006). Neurochemical theories. En Lieberman, J. A., Stroup, T. S., y Perkins, D. O. (Eds.). *Textbook of schizophrenia* (pp. 85-116). Washington: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Javitt, D. C., Shelley, A. M. Silipo, G y Lieberman, J. A. (2000). Deficits in auditory and visual-context-dependant procesisng in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 57, 1131-1137.
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., y Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double-blind comparison with Chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45, 789-796.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., y Opler, L. A. (1988). Positive and negative symptom scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 21-76.

- Kebir, O., Mouaffak, F., Chayet, M., Leroy, S., Tordjam, S., Amado, I., et al. (2008). Semantic but not phonological verbal fluency associated with BDNF Val66Met polymorphism in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 150, 441-442.
- Kemether, E. M., Buchsbaum, M. S., Byne, W., Hazlett, E. A., Haznedar, M., Brickman, A. M., et al. (2003). Magnetic resonance imaging of mediodorsal, pulvinar, and centromedian nuclei of the thalamus in patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 60, 983-991.
- Klein, M. (1952). *Contributions to psychoanalysis*. Londres: Hogarty Press.
- Kraepelin, E. (1919). *Dementia praecox and paraphrenia*. (Traducido al inglés por Barclay, B. M.). Edimburgo: E y S. Livingstone.
- Keefe, R. S. E., Arnold, M. C., Bayen, U. J., McEvoy, J. P., y Wilson, W. H. (2002). Source-monitoring deficits for self-generated stimuli in schizophrenia: multinomial modeling of data from three sources. *Schizophrenia Research*, 57, 51-67.
- Keefe, R. S. E., y Eesley, C. E. (2006). Neurocognitive impairments. En Lieberman, J. A., Stroup, T. S., y Perkins, D. O. (Eds.). *Textbook of schizophrenia* (pp. 245-260). Washington: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Kelly, M. S., y Best, C. T. (1989). Cognitive processing deficits in reading disabilities: A prefrontal cortical hypothesis. *Brain and Cognition*, 11, 275 - 293.
- Kennedy, R. E., y Kemp, J. W. (1989). Maternal influenza in the aetiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 46, 878-882.
- Kendler, K. S. (1983). Overview: A current perspective on twin studies of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 140, 1413-1425.

- Kern, R. S., Green, M. F., Marshall, B. D., Whirsing, W. C., Whirsing, D., McGurk, S., et al. (1998). Risperidone vs haloperidol on reaction time, manual dexterity and motor learning in treatment-resistant schizophrenia patients. *Biological Psychiatry*, *44*, 726-732.
- Keshavan, M. S. (2004). High risk studies, brain development and schizophrenia. En Keshavan, M. S., Kennedy, J. L., y Murray, R. M. (Eds.). *Neurodevelopment and schizophrenia* (pp. 432-454). London: Cambridge University Press.
- Keshavan, M. S., Gilbert, A., R., y Diwadkar, V. A. (2006). Neurodevelopmental theories. En Lieberman, J. A., Stroup, T. S., y Perkins, D. O. (Eds.). *Textbook of schizophrenia* (pp. 85-116). Washington: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Kety, S. S. (1988). Schizophrenic illness in the families of schizophrenic adoptees: findings from the Danish natinal Sample. *Schizophrenia Bulletin*, *14*, 217-222.
- Knight, R. (1992). Specifying cognitive deficiencies in premorbid schizophrenics. *Progress in Experimental Personality and Psychopathology reseach*, *15*, 252-289.
- Koenigsberg, H. W., y Handley, R. (1986). Expressed emotion: from predictive index to clinical construct. *American Journal of Psychiatry*, *143*, 1361-1373.
- Krabbendam, L., Arts, B., Van Os, J., y Aleman, A. (2005). Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A quantitative review. *Schizophrenia Research*, *80*, 137-149.
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., Toomey, R., y Tsuang, M. T. (2000). The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *109*, 743-752.
- Lawrie, S. M. (2004). Premorbid structural abnormalities in schizophrenia. En Keshavan, M. S., Kennedy, J. L., y Murray, R. M. (Eds.). *Neurodevelopment and schizophrenia* (pp. 347-372). London: Cambridge University Press.



- Lawrie, S. M., Byrne, M., Miller, P., Hodges, A., Clafferty, R. A., Cunningham D. C., et al. (2001). Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 178, 524-530.
- Lawrie, S. M., Whalley, H. C., Kestelman, J. N. Abukmeil, S. S., Byrne, M., Hodges, A., et al. (1999). Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia. *Lancet*, 353, 30-33.
- Lewis, S. W., Reveley, A. M., Reveley, M. A., Chitkara, B y Murray, R. M. (1987). The familial/sporadic distinction as a strategy in schizophrenia research. *British Journal of Psychiatry*, 151, 306-313.
- Lezak, M. D. (1995). *Neuropsychological assessment* (3<sup>a</sup> ed). Oxford: Oxford University Press.
- Liddle, P. F. (1987). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 151, 145-151.
- Liddle, P. F., y Morris, D. L. (1991). Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *British Journal of Psychiatry*, 158, 340-345.
- Lidz, T., Fleck, S., y Cornelison, A. (1965). *Schizophrenia and the family*. Nueva York: International Universities Press.
- Lieberman, J. A., Kane, J. M., y Alvir, J. (1987). Provocative test with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 91, 415-433.
- Lieberman, J. A., Sheitman, B. B., y Kinon, B. J. (1997). Neurochemical sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: Deficits and dysfunction in neuronal regulation and plasticity. *Neuropsychopharmacology*, 17, 205-229.

- Liu, S., Hsieh, M., Huang, T., Liu, C., Liu, C., Hua, M., et al. (2006). Patterns and clinical correlates of neuropsychologic deficits in patients with schizophrenia. *Journal of Formos Medical Association, 105*, 978-991.
- López-Ibor, J. J., y López-Ibor, M. I. (2003). Tomografía por emisión de positrones. En Arango, C., Crespo-Farroco, B., y Bernardo, M (Eds), *Neuroimagen en Psiquiatría* (pp. 61-68). Barcelona: Ars Médica.
- Malla, A.K., Norman, R.M.G., Manchanda, R., y Townsend, L. (2002). Symptoms, cognition, treatment adherence and functional outcome in first-episode psychosis. *Psychological Medicine, 32*, 1109–1119.
- Marcelis, M., Navarro-Maten, F., Murria, R., Selten, J. P., y Van Os, J. (1998). Urbanization and psychosis: a study of 1942-1978 birth cohorts in the Netherlands. *Psychological Medicine, 28*, 1197-1203.
- Mathalon, D. H., Sullivan, E. V., Lim, K. O., y Pfefferbaum, A. (2001). Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry, 58*, 148-157.
- McCabe, J. H. (2008). Population-based Cohort Studies on Premorbid Cognitive Function in Schizophrenia. *Epidemiologic Reviews, 30*, 77-83.
- McGrath, J. J., y Welham, J. L. (1999). Season of birth and schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of data from the southern hemisphere. *Schizophrenia Research, 35*, 237-242.
- McGue, M., Bouchard, T. J., Iacono, W. G., y Lykken, D. T. (1993). Behavioral genetics of cognitive ability: a life-span perspective. En Plomin, R., y McClearn,

- G. E. (Eds.), *Nature, nurture and psychology* (pp. 59-76). Washington: American Psychological Association .
- McGue, M., y Gottesman, I. I. (1991). The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 240, 174-181.
- McGurk, S. R. Meltzer, H. Y. (2000). The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 45, 175-184.
- Mednick, S. A., Machon, R. A., Huttunen, M. O., y Bonett, D. (1988). Adult schizophrenia following prenatal exposure to an influenza epidemic. *Archives of General Psychiatry*, 35, 189-192.
- Milev, P., Ho, B., Arndt, S., y Andreasen, N. C. (2005). Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 162, 495-506.
- Mitrushina, M. N., Boone, K. B., y D'Elia, L. F. (1999). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Mohamed, S., Paulsen, J. S., O'Leary, D., Arndt, S., y Andreasen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry*, 56, 749-754.
- Moldin, S. O., y Gottesman, I. I. (1997). Genes, experience and chance in schizophrenia: positioning for the 21st century. *Schizophrenia Bulletin*, 23, 547-561.
- Montgomery, S. A., y Asberg, M. A. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *British Journal of Psychiatry*, 134, 382-389.
- Moritz, S., Andresen, B., Perro, C., PERSIST Study Group, Schickel, M., Krausz, M., et al. (2002). Neurocognitive performance in the first-episode and chronic

schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 252, 33-37.

Moritz, S., Andresen, B., Jacobsen, D., Mersmann, K., Wilke, U., Lambert, M., et al. (2001). Neuropsychological correlates of schizophrenic syndromes in patients treated with atypical neuroleptics. *European Psychiatry*, 16, 354-361.

Morrison-Stewart, S. L., Williamson, P. C., Corning, W. C., Kutcher, S. P. Snow, W. G., y Merskey, H. (1992). Frontal and non-frontal lobe neuropsychological test performance and clinical symptomatology in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 22,353-359.

Mortensen, P. B., Pedersen, C. B., Westergaard, T., Wohlfahrt, J., Henrik E., Mors, O., et al. (1999). Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 340, 603-608.

Mojtabai, R., Bromet, E. J., Harvey, P. H., Carlson, G. A., Craig, T. J., y Fenning, S. (2000). Neuropsychological differences between first-admission schizophrenia and psychotic affective disorders. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1453-1460.

Mueser, K. T., Bellack, A. S., Douglas, M. S., y Wade, J. H. (1991). Prediction of social skill acquisition in schizophrenic and major affective disorder patients from memory and symptomatology. *Psychiatry Research*, 37, 281-296.

Mukherjee, S., Mahadik, S. P., Scheffer, R., Correnti, E. E., y Kelkar, H. (1996). Impaired antioxidant defense at the onset of psychosis. *Schizophrenia Research*, 19, 19-26.

Murray, R. M., Jones, P. B., Susser, E., Van Os, J., y Cannon. M. (2003). *The Epidemiology of Schizophrenia*. Cambridge: Cambridge University Press.

- Myhrman, A., Rantakallio, P., Isohanni, M., Jones, P., y Partanen, U. (1996). Unwantedness of a pregnancy and schizophrenia in the child. *British Journal of Psychiatry*, *169*, 637-640.
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *72*, 29-39.
- Nuechterlein, K. H., y Dawson, M. E. (1984). Informational processing and attentional functioning in the developmental of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin*, *10*, 160-203.
- Nuechterlein, K. H., Dawson, M. E., Green, M. F. (1994). Information processing abnormalities as neuropsychological vulnerability indicators for schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *90*, 71-79.
- O'Callaghan, E., Sham, P., Takei, N., Glover, G., y Murray, R. M. (1991). Schizophrenia after prenatal exposure to 1957 A<sub>2</sub> influenza epidemic. *Lancet*, *337*, 1248-1250.
- Oie, M., Sundet, K., y Rund, B. R. (en prensa). Neurocognitive decline in early-onset schizophrenia compared with adhd and normal controls: evidence from a 13-year follow-up study. *Schizophrenia Bulletin*.
- Ojeda, N., Ortuno, F., Arbizu, J., López, P., Marti-Climent, J. M., Penuelas, I., et al. (2002). Functional neuroanatomy of sustained attention in schizophrenia: contribution of parietal cortices. *Human Brain Mapping*, *17*, 116-130.
- Ojeda, N., Peña, J., Sánchez, P., Elizagárate, E., Ezcurra, J. (2008). Processing Speed mediates the relationship between verbal Memory, Verbal Fluency, and Functional Outcome in Chronic Schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *101*, 225-233.

- Ojeda, N., Sanchez, P., Ramírez, I., Ballesteros, J., y Peña, J. (2006). Evolución del deterioro cognitivo en la esquizofrenia. En Ojeda, N., Ezcurra, J., y Gutiérrez, M. (Eds.). *Neurocognición en esquizofrenia* (pp. 69-94). Madrid: Aula Médica.
- Oltmans, T. F., y Neale, J. M. (1975). Schizophrenics performance when distractors are present: attentional deficit or differential task difficulty. *Journal of Abnormal Psychology, 84*, 205-209.
- Onitsuka, T., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Dickey, C. C., Kasai, K., Toner, S. K., et al. (2004). Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: a MRI study. *Amerian Journal of Psychiatry, 161*, 1603-1611.
- Ortuño, F., Ojeda, N., Arbizu, J., López, P., Marti-Climent, J. M., Penuelas, I., et al. (2002). Sustained attention in a counting task: normal performance and functional neuroanatomy. *Neuroimage, 17*, 411-420.
- Overall, J. E. y Gorham, D. R. (1962). The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports, 10*, 799-812.
- Palmer, B. W., Heaton, R. K., Paulsen, J. S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M. J., et al. (1997). Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology, 11*, 437-446.
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P. D., Wood, S., Suckling, J., Phillips, L., et al. (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet, 361*, 281-288.
- Pardoen, D., y Mendlewicz, J. (1990). Los factores biológicos en la esquizofrenia. En Mendlewicz, J. (Ed.) *Psiquiatría biológica*. Barcelona: Masson.
- Parellada, E., Catafau, A. M., Bernardo, M., Lomeña, F., González-Monclús, E., y Setoain, J. (1994). Prefrontal dysfunction in young acute neuroleptic-naive

- schizophrenic patients: a resting and activation SPECT study. *Psychiatry Research*, 55, 131-139.
- Partington, J. E., y Leiter, R. G. (1949). Partington's Pathway Test. *The Psychological Service Center Bulletin*, 1, 9-20.
- Paulsen, J. S., Salmon, D. P., Monsch, A., Butters, N., Swenson, M. R., y Bondi, M. W. (1995). Discrimination of cortical from subcortical dementias in the basis of memory and problem-solving tests. *Journal of Clinical Psychology*, 51, 48-58.
- Pelayo, J. M., Pérez-Iglesias, R., Ramírez-Bonilla, M., González-Blanch, C., Martínez-García, O., Pardo-García, G., et al. (2008). Epidemiological factors associated with treated incidence of first-episode non-affective psychosis in Cantabria: insights from the Clinical Programme on Early Phases of Psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 2, 178-187.
- Peña-Casanova, J. (1990). *Programa integrado de exploración neuropsicológica*. Manual. Barcelona: Masson.
- Peralta, V., De León, J., y Cuesta, M. J. (1992). Are there more than two syndromes in schizophrenia? A critique of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 161, 335-343.
- Peralta, V., y Cuesta, M. J. (1994). Validación de la escala de los síndromes positivo negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Españolas de Neurología Psiquiatría*, 4, 44-50.
- Perkins, D. O., Miller-Andersen, L., y Lieberman, J. A. (2006). Natural history and predictors of clinical course. En Lieberman, J. A., Stroup, T. S., y Perkins, D. O. (Eds.). *Textbook of schizophrenia* (pp. 289-301). Washington: American Psychiatric Publishing, Inc.

- Perry, W., Heaton, R. K., Potterat, E., Roebuck, T., Minassian, A., y Braff, D. L. (2001). Working memory in schizophrenia. Transient 'online' storage versus executive functioning. *Schizophrenia Bulletin*, 27, 157-176.
- Plomin, R., Pedersen, N. L., Lichtenstein, P., y McClearn, G. E. (1994). Variability and stability in cognitive abilities are largely genetic later in life. *Behavior Genetics*, 24, 207-215.
- Pradhan, B. K., Chakrabarti, S., Nehra, R., y Mankotia, A. (2008). Cognitive functions in bipolar affective disorder and schizophrenia: comparison. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 62, 515-525.
- Pulver, A. E. (2000). Search for schizophrenia susceptibility genes. *Biological Psychiatry*, 47, 221-230.
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., y Kumra, S. (1997). Childhood-onset schizophrenia: progressive ventricular change during adolescence. *Archives of General Psychiatry*, 54, 897-903.
- Razi, K., Greene, K. P., Sakuma, M., Ge, S., Kushner, M., y De Lisi, L. E. (1999). Reduction of the parahippocampal gyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 174, 512-519.
- Reitan, R. M. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.
- Rempfer, M. V., Hamera, E. K., Brown, C. E., y Cromwell, R. L. (2003). The relations between cognition and the independent living skill of shopping in people with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 117, 103-112.
- Revheim, N., Schechter, I., Kim, D., Silipo, G., Allingham, B., Butler, P., et al. (2006). Neurocognitive and symptom correlates of daily problem-solving skills in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 83, 237-245.



- Rosa, A., Fananas, L., Bracha, H. S., Torrey, E. F., y Van Os, J. (2000). Congenital dermatoglyphic malformations and psychosis: a twin study. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 1511-1513.
- Rubin, P., Holm, A., Moller-Madsen, S., Videbech, P., Hertel, C., Povlsen, U. J., et al. (1995). Neuropsychological deficit in newly diagnosed patients with schizophrenia or schizophreniform disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *92*, 35-43.
- Rund, B. R., Melle, I., Friss, S., Johannessen, J. O., Larsen, T. K., Midboe, L. J., et al. (2007). The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophrenia Research*, *91*, 132-140.
- Sackeim, H. A., Freeman, J., McElhiney, M., Coleman, E., Prudic, J., y Devanand, D. P. (1992). Effects of major depression estimates of intelligence. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *14*, 268-288.
- Sánchez, P., Ojeda, N., Elizagárate, E., Peña, J., Ballesteros, J., Yoller, A. B., et al. (enviado). Attentional deficits and response to pharmacological treatment in patients with treatment resistant schizophrenia: a confirmatory factor analysis approach. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*.
- Sánchez, P., Ojeda, N., Peña, J., Elizagárate, E., Yoller, A. B., Gutiérrez, M., et al. (en prensa). Predictors of longitudinal changes in schizophrenia: The role of processing speed. *Journal of Clinical Psychiatry*.
- Saykin, A. J., Gur, R. C., Gur, R. E., Mozley, P. D., Mozley, L. H., Resnick, S. M., et al. (1991). Neuropsychological function in schizophrenia: Selective impairment in memory and learning. *Archives of General Psychiatry*, *48*, 618-624.

- Saykin, A. J., Shtasel, D. L., Gur, R. E., Kester, D. B., Mozley, L. H., Stafiniak, P., et al. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51, 124-131.
- Schneider, K. (1946). *Psicopatología clínica*. (Traducido por Sánchez, A.). Madrid: Archivos de Neurobiología.
- Schretlen, D. (1995). *Brief test of attention*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Schretlen, D. J., Cascella, N. G., Meyer, S. M., Kingery, R. L., Testa, M., Mmunro, C. A., et al. (2007). Neuropsychological Functioning in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 62, 179-186.
- Seidman, L. J., Buka, S. L., Goldstein, J. M., y Tsuang, M. T. (2006). Intellectual decline in schizophrenia: evidence from a prospective birth cohort 28 year follow-up study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28, 225-242.
- Selten, J. P., Cantor-Graae, E., Nahon, D., Levav, I., Aleman, A., y Kahn, R. S. (2003). No relationship between risk of schizophrenia and prenatal exposure to stress during the Six-Day War or Yom Kippur War in Israel. *Schizophrenia Research*, 63, 131-135.
- Shapiro, S. M. (2003). Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatric Neurology*, 29, 410-421.
- Shenton, M. E., Dickey, C. C., Frumin, M., y McCarley, R. W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49, 1-52.
- Silver, H., Feldman, P., Bilker, W., y Gur, R. C. (2003). Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1809-1816.

- Simon, A. E., Giacomini, V., Ferrero, F., y Mohr, S. (2003). Is executive functioning associated with symptom severity in schizophrenia? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 253, 216-218.
- Simonsen, E, Friis, S., Haahr, U., johannessen, J. O., Larsen, T. K., Melle, I., et al. (2007). Clinical epidemiologic first-episode psychosis: 1-year outcome and predictors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116, 54-61.
- Singh, S. P., Burns, T., Amin, S., Jones, P. B., y Harrison, G. (2004). Acute and transient psychotic disorders: precursors, epidemiology, course and outcome. *British Journal of Psychiatry*, 185, 452-459.
- Smith, T. E., Hull, J. W., Huppert, J. D., y Silverstein, S. M. (2002). Recovery from psychosis in schizophrenia and schizoaffective disorders: symptoms and neurocognitive rate-limiters for the development of social behavior skills. *Schizophrenia Research*, 55, 229-237.
- Snyder, S. H. (1976). The dopamine hypothesis of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 133, 197-202.
- Soares, J. C., y Innes, R.B. (1999). Neurochemical brain imaging investigations of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 46, 128-135.
- Spitzer, M. (1993). The psychopathology, neuropsychology, and neurobiology of associative and working memory in schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 243, 57-70.
- Stirling, J., White, C., Lewis, S., Hopkins, R., Tantam, D., Huddy, A., et al. (2003). Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophrenia Research*, 65, 75-86.

- Stratta, P., Daneluzzo, E., Prosperini, P., Bustini, M., Mattei, P., y Rossi, S. (1997). Is Wisconsin Card Sorting Test performance related to “working memory” capacity? *Schizophrenia Research*, 27, 11-19.
- Strauss, M. E. (1993). Relations of symptoms to cognitive deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 19, 215-231.
- Strauss, J. S., Carpenter, W. T. y Bartko, J. J. (1974). The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III: Speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs. *Schizophrenia Bulletin*, 11, 61-75.
- Strauss, J. S., y Carpenter, W. T. (1981). *Schizophrenia*. New York: Plenum Publishing Corporation.
- Stroup, T. S., Kraus, J. E., y Marder, S. R. (2006). Pharmacotherapies. En Lieberman, J. A., Stroup, T. S., y Perkins, D. O. (Eds.). *Textbook of schizophrenia* (pp. 289-301). Washington: American Psychiatric Publishing, Inc.
- Stuss, D. T., y Benson, D. F. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven Press.
- Sullivan, H. S. (1956). *Clinical studies in psychiatry*. New York: Norton.
- Susser, S., Neugebauer, R., Hoek, H., Brown, A. S., Labovitz, D., et al. (1996). Schizophrenia after prenatal famine: Further evidence. *Archives of General Psychiatry*, 53, 25-31.
- Sweeney, J. A., Haas, G. L., y Li, S. (1992). Neuropsychological and eye movement abnormalities in first-episode and chronic schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18, 283-293.
- Szymanski, S. R., Cannon, T. D., Gallacher, F., Erwin, R. J., y Gur, R. E. (1996). Course of treatment response in first-episode and chronic schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 519–525.

- Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M. E., Méary, A., Schürhoff, F., y Leboyer, M. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, *192*, 248-257.
- Tabares-seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Arán, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., et al. (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective disorders*, *109*, 286-299.
- Takei, N., Sahm, P., O'Callaghan, E., Sham, P., Murray, E., Glover, G., et al. (1994). Prenatal exposure to influenza and the development of schizophrenia: is the effect confined to females? *American Journal of Psychiatry*, *151*, 117-119.
- Tamlyn, D., McKenna, P. J., Mortimer, A. M., Hammond, S., y Baddeley, A. D. (1992). Memory impairment in schizophrenia: its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychological Medicine*, *22*, 101-115.
- Thomson, P. M., Vidal, C., Giedd, J. N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., et al. (2001). Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*, *98*, 11650-11655.
- Tien, A. Y., Schlaepfer, T. E., Orr, W., y Pearlson, G. D. (1998): SPECT brain blood flow changes with continuous ligand infusion during previously learned WCST performance. *Psychiatry Research*, *82*, 47-52.
- Torrey, E. F., Millar, J., Rawlings, R., y Yolken, R. H. (1997). Seasonality of birth in schizophrenia and bipolar disorder: a review. *Schizophrenia Research*, *28*, 1-38.
- Trites, R. (1989). *The grooved pegboard test*. USA: Lafayette Instruments.
- Tsuang, M. T., y Vandermeij, R. (1980). *Genes and the mind: Inheritance of mental illness*. London: Oxford University Press.

- Tulio-Henriksson, A., Partonen, T., Suvisaari, J., Auca, J., y Lonnqvist, J. (2004). Age at onset and cognitive functioning in schizophrenia. *British journal of Psychiatry*, *185*, 215-219.
- Turetsky, B. I., Moberg, L. J., Yousem, D. M., Doty, R. L., Arnold, S. E., y Gur, R. E. (2000). Reduced olfactory bulb volume in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 828-830.
- Twamley, E. W., Doshi, R. R., Kayak, G. V., Palmer, B. W., Golshan, S., Heaton, R. K., et al. (2003). Generalized cognitive impairments, ability to perform everyday tasks, and level of independence in community living situations of older patients with psychosis. *American Journal of Psychiatry*, *159*, 2013-2020.
- Van Beilen, M., Pijnenborg, M., Van Zomeren, E. H., Van den Bosch, R. J., Withaar, F. K., y Bruma, A. (2004). What is measured by verbal fluency tests in schizophrenia? *Schizophrenia Research*, *69*, 267-276.
- Van Haren, N. E. M., Cahn, W., Hulshoff Pol, H. E., y Kahn, R. S. (2008). Schizophrenia as a progressive brain disease. *European Psychiatry*, *23*, 245-254.
- Van Haren, N. E. M., Cahn, W., Hulshoff Pol, H. E., Schnack, H. G., Caspers, E., Lemstra, A., et al. (2003). Brain volumes as predictor of outcome in recent-onset schizophrenia: a multi-center MRI study. *Schizophrenia Research*, *64*, 41-52.
- Velakoulis, D., Wood, S. J., Smith, D. J., Soulsby, B., Brewer, W., Leeton, L., et al. (2002). Increased duration of illness is associated with reduced volume in right medial temporal/anterior cingulate grey matter in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *57*, 43-49.
- Velligan, D. I., Bow-Thomas, C. C., Mahurin, R. K., Miller, A. L., y Halgunseth, L. C. (2000). Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of

- community function in schizophrenia? *Journal of Nervous and Mental Disease*, 188, 518-524.
- Walker, E. (1981). Attentional and neuro-motor functions of schizophrenics, schizoaffectives, and patients with other affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, 38, 1355-1358.
- Walker, E., y Lewine, R. J. (1988). The positive/negative symptom distinction in schizophrenia: validity and etiological relevance. *Schizophrenia Research*, 1, 315-328.
- Ward, K. E., Friedman, L., Wise, A., y Schulz, S. C. (1996). Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 22, 197-203.
- Wechsler, D. (2001). *Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos-III*. Madrid: TEA Ediciones, S.A.
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44, 660-669.
- Weinberger, D. R., De Lisi, L. E., Neophytides, A. N., y Wyatt, R. J. (1981). Familial aspects of CT scan abnormalities in chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 4, 65-71.
- WHO (World Health Organisation). (1988). *Psychiatric disability assessment schedule*. Ginebra: WHO.
- Wilk, C. M., Gold, J. M., McMahon, R. P., Iannone, V.N., y Buchanan, R. W. (2005). No, it is not possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal. *Neuropsychology*, 19, 778-786.
- Williamson, P. (2006). *Mind, brain and schizophrenia*. New York: Oxford University Press.

- White, T., Ho, B. C., Ward, J., O'Leary, D., y Andreasen, N. C. (2006). Neuropsychological performance in first-episode adolescents with schizophrenia: a comparison with first-episode adults and adolescent control subjects. *Biological Psychiatry*, 60, 463-471.
- Wolkin, A., Sanfilippo, M., Wolf, A. P., Angrist, B., Brodie, J. D., y Rotrosen, J. (1992). Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49, 959-965.
- Zalla, T., Joyce, C., Szöke, A., Schurhoff, F., Pillon, B., Komano, O., et al. (2004). Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Research*, 121, 207-217.
- Zigmond, M. J., Bloom, F. E., Landis, S. C., Roberts, J. L., y Squire, L. (1999). *Fundamental Neuroscience*. San Diego: Academic Press.
- Zipursky, R. B., Lim, K. O., Sullivan, E. V., Brown, B. V., y Pfefferbaum, A. (1992). Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 49, 195-205.
- Zobizack, N., Albus, N., Hubmann, W., Mohr, F., Binder, J., Hecht, S., et al. (1999). Neuropsychological deficits in the initial acute episode of schizophrenia: A comparison with chronic schizophrenic patients. *Nervenarzt*, 70, 408-415.



## **ANEXO I**

## **ANEXO II**

### **ANEXO III**

## **ANEXO IV**

## **ANEXO V**

## **ANEXO VI**

## **ANEXO VII**

## **ANEXO VIII**



## **ANEXO IX**

## **ANEXO X**

## **ANEXO XI**

## **ANEXO XII**

## **ANEXO XIII**

**ANEXO XIV**

**ANEXO XV**