

PROGRAMA DE CIENCIAS DE LA SALUD

**EVALUACIÓN LONGITUDINAL CLÍNICA,
NEUROPSICOLÓGICA Y MOTORA EN
PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS NO
TRATADOS PREVIAMENTE CON
ANTIPSICÓTICOS**

**Memoria presentada por
M. ELENA GARCÍA DE JALÓN ARAMAYO
para optar a grado de Doctor**

Directores de Tesis:
Dr. Manuel J. Cuesta Zorita
Dr. Víctor Peralta Martín

Pamplona, 2015

PROGRAMA DE CIENCIAS DE LA SALUD

**EVALUACIÓN LONGITUDINAL CLÍNICA,
NEUROPSICOLÓGICA Y MOTORA EN
PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS NO
TRATADOS PREVIAMENTE CON
ANTIPSICÓTICOS**

**Memoria presentada por
M. ELENA GARCÍA DE JALÓN ARAMAYO
para optar a grado de Doctor**

Directores de Tesis:

Dr. Manuel J. Cuesta Zorita

Dr. Víctor Peralta Martín

Pamplona, 2015

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Cuesta y al Dr. Peralta, por haberme dado la oportunidad de poder trabajar y aprender a su lado, haber estado siempre disponibles y dispuestos a ayudar y haber confiado en mí.

A mis padres, Jesús y Elena, por ser un ejemplo de sacrificio, entrega, amor incondicional, generosidad y haberme dado todas las oportunidades que han estado en su mano.

A Marisol, por ser mi cómplice y mi apoyo en este camino.

A los pacientes y sus familias, por su colaboración desinteresada.

A los compañeros y personal de la UHP, por su buena disposición y ayuda.

A Adolfo y Adriana, que han sufrido mis días más complicados a lo largo de este periodo.

LISTADO DE ABREVIATURAS

AIMS: Abnormal Involuntary Movement Scale (Escala de Movimientos Involuntarios Anormales)

AMs: Alteraciones Motoras

AMDP: Asociación para la Metodología y la Documentación en Psiquiatría

BAS-R: Barnes Akathisia rating Scale Review (Escala de Acatisia de Barnes, revisada)

CASH: Comprehensive Assessment of Symptoms and History (Evaluación Integral de Síntomas e Historia Psiquiátrica)

CGI: Clinical Global Improvement (Mejoría Clínica Global)

CI: Conciente intelectual

CIE: Clasificación Internacional de las Enfermedades

DPNT: Duración de la Psicosis no Tratada

DRAE: Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua

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

EEl: Executive Efficiency Index (Índice de Eficiencia Ejecutiva)

FV: Fluencia verbal

GAF-p: Global Assessment Functioning in the last year (Evaluación Global de Funcionamiento en el último año)

GCS: Global Cognitive Score (Puntuación Cognitiva Global)

IFD: Escala de Intensidad, Frecuencia y Duración de tratamiento

MRS: Modificate Rogers's Scale (Escala Modificada de Rogers)

NES: Neurological Evaluation Scale (Escala de Evaluación Neurológica)

PAS: Premorbid Adjustment Scale (Escala de Ajuste Premórbido)

PAS: Personality Assessment Schedule (Escala de Evaluación de Personalidad)

PE: Parkinsonismo Espontáneo

PEP: Primer Episodio Psicótico

RCI: Reliable Change Index (Indice de Cambio Fiable)

SAS: Simpson-Angus Scale (Escala de Simpon-Angus)

SNM: Signos Neurológicos Menores

SOS: Schizophrenia Onset Symptom Inventory (Inventario de Inicio de Síntomas en Esquizofrenia)

SPSS: Statistical Package for the Social Science (Paquete estadístico para las Ciencias Sociales)

TMT-B: Trail Making Test-B (Test del Trazado, parte B)

VSA: Vigilance-span of apprehension (Test de vigilancia y amplitud de aprehensión)

WCST: Wisconsin Card Sorting Test (Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin)

WMS: Wechsler Memory Scale (Escala de Memoria de Wechsler)

INFORME DE JUSTIFICACIÓN DEL TIPO DE TESIS DOCTORAL PRESENTADA

La presente tesis doctoral que lleva el título “*Evaluación longitudinal clínica, neuropsicológica y motora en primeros episodios psicóticos no tratados previamente con antipsicóticos*” ha sido realizada por la doctoranda Dña. Elena García de Jalón Aramayo.

Esta tesis está basada en un compendio de cuatro artículos previamente publicados en revistas internacionales de alto impacto, en coautoría con los directores de esta tesis doctoral y de otros miembros del equipo de investigación.

Los artículos que se incluyen para constituir el cuerpo de la tesis doctoral son los siguientes:

1. **Cuesta MJ, Jalón EG, Campos MS, Peralta V. Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. Br J Psychiatry. 2009 May;194(5):439-45.**
2. **Cuesta MJ, Peralta V, Campos MS, Garcia-Jalon E. Can insight be predicted in first-episode psychosis patients? A longitudinal and hierarchical analysis of predictors in a drug-naïve sample. Schizophr Res. 2011 Aug;130(1-3):148-5.**
3. **Cuesta MJ, García de Jalón E, Campos MS, Ibáñez B, Sánchez-Torres AM, Peralta V. Duration of untreated negative and positive symptoms of psychosis and cognitive impairment in first episode psychosis. Schizophr Res. 2012 Nov;141(2-3):222-7.**
4. **Cuesta MJ, Sánchez-Torres AM, de Jalón EG, Campos MS, Ibáñez B, Moreno-Izco L, Peralta V. Spontaneous Parkinsonism Is Associated With Cognitive Impairment in Antipsychotic-Naive Patients With First-Episode Psychosis: A 6-Month Follow-up Study. Schizophr Bull. 2013 Sep 26.**

Estos artículos nacen a partir de un proyecto de investigación llevado a cabo en la Sección B de la Unidad de Hospitalización Psiquiátrica del Complejo Hospitalario de Navarra (Antiguo Hospital Virgen del Camino) denominado “Evaluación longitudinal sintomatológica, neuropsicológica y motora en primeros episodios psicóticos no tratados con antipsicóticos” llevado a cabo durante los años 2003-2006 y becado por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra (nº 11/05).

La investigación ha dado lugar a dos líneas de trabajo: una centrada en la evaluación de las alteraciones motoras y otra centrada en la evaluación de las alteraciones cognitivas. Ambas líneas están relacionadas e imbricadas entre sí. Los hallazgos correspondientes a las alteraciones motoras forman parte de otra tesis doctoral en vías de realización por Dña. María Soledad Campos Burgui.

Tanto la doctoranda como los directores de esta tesis doctoral aseguramos que estos artículos incluidos no se han presentado previamente como parte de ninguna otra tesis doctoral.

Fdo: Dña. Elena García de Jalón Aramayo

Fdo.: Dr. Manuel J. Cuesta Zorita

Fdo.: Dr. Víctor Peralta Martín

ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN.....	<u>11</u>
1.1. Concepto histórico de psicosis y su evolución hasta el DSM-5.....	<u>12</u>
1.2. El modelo neurocognitivo de la Psicosis. Descripción de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia.....	<u>19</u>
1.3. Relación entre la conciencia de enfermedad y el rendimiento cognitivo.....	<u>23</u>
1.4. Relación entre la duración de la psicosis no tratada (DPNT) y el rendimiento cognitivo.....	<u>28</u>
1.5. Relación entre las alteraciones motoras y el rendimiento cognitivo.....	<u>30</u>
2. OBJETIVOS.....	<u>34</u>
2.1. Objetivos Generales.....	<u>35</u>
2.2. Objetivos Específicos.....	<u>36</u>
3. HIPÓTESIS.....	<u>37</u>
4. MATERIAL Y MÉTODO.....	<u>39</u>
4.1. Selección y características de la muestra.....	<u>40</u>
4.2. Diseño del estudio.....	<u>43</u>
4.3. Procedimiento.....	<u>43</u>
4.4. Evaluación psicopatológica y diagnóstica.....	<u>45</u>
4.5. Evaluación del inicio de síntomas psicóticos.....	<u>45</u>
4.6. Registro del tratamiento farmacológico.....	<u>45</u>
4.7. Evaluación de respuesta al tratamiento.....	<u>46</u>
4.8. Evaluación socio-demográfica.....	<u>46</u>
4.9. Evaluación de complicaciones obstétricas y neurodesarrollo.....	<u>46</u>
4.10. Evaluación del ajuste premórbido.....	<u>47</u>
4.11. Evaluación de la personalidad premórbida.....	<u>47</u>
4.12. Evaluación del funcionamiento premórbido.....	<u>47</u>
4.13. Evaluación de la conciencia de enfermedad.....	<u>48</u>
4.14. Evaluación neuropsicológica.....	<u>48</u>
4.15. Evaluación motora.....	<u>49</u>
4.16. Análisis estadístico.....	<u>50</u>
5. RESULTADOS.....	<u>56</u>
5.1. Artículo 1. Cuesta MJ, Jalón EG, Campos MS, Peralta V. Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. Br J Psychiatry. 2009 May;194(5):439-45.	
5.1.1. Resumen en castellano.....	<u>58</u>
5.1.2. Copia artículo original.....	59
5.2. Artículo 2. Cuesta MJ, Peralta V, Campos MS, Garcia-Jalon E. Can insight be predicted in first-episode psychosis patients? A longitudinal and hierarchical analysis of predictors in a drug-naïve sample. Schizophr Res. 2011 Aug;130(1-3):148-5.	
5.2.1. Resumen en castellano.....	<u>70</u>
5.2.2. Copia del artículo original.....	72

5.3. Artículo 3. Cuesta MJ, García de Jalón E, Campos MS, Ibáñez B, Sánchez-Torres AM, Peralta V. Duration of untreated negative and positive symptoms of psychosis and cognitive impairment in first episode psychosis. Schizophr Res. 2012 Nov;141(2-3):222-7.	
5.3.1. Resumen en castellano.....	82
5.3.2. Copia del artículo original.....	83
5.4. Artículo 4. Cuesta MJ, Sánchez-Torres AM, de Jalón EG, Campos MS, Ibáñez B, Moreno-Izco L, Peralta V. Spontaneous Parkinsonism Is Associated With Cognitive Impairment in Antipsychotic-Naive Patients With First-Episode Psychosis: A 6-Month Follow-up Study. Schizophr Bull. 2013 Sep 26.	
5.4.1. Resumen en castellano.....	90
5.4.2. Copia del artículo original.....	91
5.5. Resultados complementarios No Publicados.....	107
5.5.1. Tabla complementaria.....	108
5.5.2. Gráfico complementario.....	109
5.5.3. Figura complementaria.....	111
6. DISCUSIÓN.....	112
6.1. Discusión Artículo 1.....	114
6.2. Discusión Artículo 2.....	121
6.3. Discusión Artículo 3.....	126
6.4. Discusión Artículo 4.....	130
7. CONCLUSIONES.....	135
8. LIMITACIONES.....	138
9. IMPLICACIONES.....	141
10. BIBLIOGRAFÍA.....	143
11. RESUMEN.....	162

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO HISTÓRICO DE PSICOSIS Y SU EVOLUCIÓN HASTA EL DSM-5.

El concepto de psicosis procede de los términos griegos “psyche” (mente) y “osis” (condición anormal). El Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua (DRAE, 2014), define psicosis como “enfermedad mental caracterizada por delirios o alucinaciones”. Sin embargo, el concepto de psicosis tal y como lo conocemos actualmente, no existe hasta el siglo XIX. Hoy en día todavía sigue siendo un problema sin resolver en psiquiatría, el propio concepto y clasificación de la psicosis.

Los prestigiosos psiquiatras, filósofos y psicólogos como G. Berrios (1997), MD. Beer (1995, 1996) o M. Bury (2008, 2012) han llevado a cabo un interesante y profundo análisis de la evolución de este concepto a lo largo de los siglos XIX y XX. En concreto, Berrios reconoce que la historia de la psicosis es la historia de la psiquiatría y considera el siglo XIX como un periodo de importantes cambios en la psiquiatría. En la primera mitad del siglo XIX, tres conceptos como “locura, alienación y demencia” contenían la información de lo que hoy día se denomina “psicosis”.

A la aparición del concepto de psicosis contribuyeron cuatro procesos que se desarrollaron a diferentes *tempo*s pero que interactuaron entre sí. Cada uno de estos procesos tiene su propia historia y ofrece una explicación, a diferente nivel, de la formación del concepto de psicosis (Berrios, 1997). Tales procesos fueron:

1) el gran cambio en el concepto de enfermedad gracias a la perspectiva anatómico-clínica de la misma. Según esta perspectiva, la enfermedad se definía por un conjunto de síntomas, lesiones e historia natural.

2) la necesidad de una descripción de los síntomas llevó al desarrollo de una semiología de la enfermedad psiquiátrica después llamada “fenomenología”. En esa época los síntomas que se consideraron distintivos de la psicosis fueron los delirios, las alucinaciones y la desorganización del pensamiento y de la conducta.

3) También hubo una necesidad de una nueva taxonomía de manera que se construyeron grupos de enfermedades en función de si se involucraban las facultades intelectuales, emocionales o volicionales, o la dirección de la disfunción o la etiología.

Y por último, 4) la adopción de la palabra *psicosis*. El primero en adoptar el término en sí fue el médico austriaco, Feuchtersleben (1845).

A lo largo del siglo XIX y comienzos del siglo XX, los límites conceptuales de la noción de psicosis fueron definidos en el contexto de cuatro dicotomías. La primera de ellas tenía que ver con el carácter con el que inicialmente se origina el concepto de psicosis como parte de las neurosis de Cullen (1784). Éstas incluían todo tipo de enfermedades neurológicas y nerviosas, pero Feuchtersleben (1845) le dio un significado psicológico. En la psiquiatría alemana, “*psychose*” se refería al significado psicológico de la insanía y este término quería designar una condición mental anormal. Poco a poco este término se fue separando cada vez más de las neurosis para luego ir madurando hacia una entidad independiente con base orgánica. Paralelamente, esta maduración conceptual fue encontrándose con otras tres dicotomías, como la psicosis unitaria frente a la psicosis múltiple, la psicosis funcional frente a la psicosis orgánica o la psicosis exógena frente a la psicosis endógena (Berrios, 1997).

Finalmente, Kraepelin (1896) simplificó el número de psicosis y las redujo únicamente a dos, basándose en una serie de síntomas de alta estabilidad temporal considerados como de base orgánica. La historia natural y el curso de la enfermedad se convirtieron en el criterio diagnóstico final. Estos dos grupos de psicosis bien definidos fueron la Demencia Precoz (que posteriormente Bleuler (1911) denominó *esquizofrenias*) y la Psicosis Maniaco-Depresiva. La división dicotómica que hace Kraepelin de las psicosis, entendiendo la existencia de dos entidades claramente definidas por sus características clínicas, su evolución y su curso, ha permanecido hasta nuestros días y ha sido la base de los sistemas de clasificación actuales (DSM y CIE). El éxito de esta división dicotómica de las psicosis que han mantenido los sistemas de clasificación, basados en criterios

operacionales, se debe en parte a que ha sido una clasificación clara, cómoda y sencilla para los clínicos. Sin embargo, la utilidad clínica no es sinónimo de validez (Kendell and Jablensky, 2003). El propio Kraepelin en 1920, incluso, reconoció sus limitaciones para poder distinguir entre los dos trastornos y los nosologistas de la época le criticaron y confrontaron ante la descripción de las *psicosis atípicas*.

Existe en la actualidad una cantidad abrumadora de datos de investigación que refutan la validez de la clasificación dicotómica (Cradock and Owen, 2007; Murray and Dutta, 2007; Angst, 2007; Peralta and Cuesta, 2007; Cuesta et al., 2009). Ante la clara evidencia de que la clasificación categorial de las psicosis no es adecuada en la psiquiatría del siglo XXI porque no delimita bien todo el espectro psicótico (Cuesta et al., 2009), muchos autores recomiendan comenzar a desarrollar mejores herramientas de valoración y caracterización de las psicosis (McGuffin and Farmer, 2001; Cradock and Owen, 2007; Murray and Dutta, 2007; Angst, 2007; Gureje, 2007; Peralta and Cuesta, 2007; Cuesta et al., 2009).

Siendo la esquizofrenia el trastorno prototípico de las psicosis, autores como Tsuang et al., (1990), destacan la heterogeneidad de esta enfermedad a tres niveles: el nivel fenomenológico, etiológico y patofisiológico, pero se podría extender para las psicosis en general. Aunque se asume que las causas etiológicas de los trastornos psicóticos, y de la esquizofrenia en particular, son multifactoriales implicando a causas genéticas y ambientales (Mueser and McGurk, 2004; van Os et al., 2008; van Os and Kapur, 2009; van Os and Ruffen, 2009; Cuesta et al., 2009; Wright, 2014; Elert, 2014; Haller et al., 2014), no se han identificado genes específicos que distingan bien los límites entre los diferentes trastornos psicóticos. En ausencia de marcadores biológicos disponibles para diagnosticar, clasificar y tipificar la esquizofrenia, la psicopatología descriptiva sigue siendo la base del diagnóstico y del tratamiento. Su principal objetivo es identificar uno o varios métodos para clasificar los trastornos relacionados estrechamente con mecanismos etiopatogénicos (Peralta and Cuesta, 2000). Mientras no seamos capaces de desentrañar el

problema de la heterogeneidad clínica, no seremos capaces de descubrir la heterogeneidad etiológica y fisiopatológica (Peralta and Cuesta, 1994; Peralta and Cuesta, 2000; Cuesta and Peralta, 2008) y la actual definición de esquizofrenia no permite identificar una entidad genética específica (Jablensky, 2006).

Con la finalidad de reducir la heterogeneidad clínica de la esquizofrenia, se recomienda el desarrollo de diferentes estrategias. En primer lugar, es preciso el desarrollo de instrumentos de evaluación multidimensional para poder captar y cuantificar los síntomas de cada paciente (Peralta and Cuesta, 2000; Allardyce et al., 2007; Cuesta et al., 2009). En segundo lugar, también serán necesarios la aplicación de instrumentos polidiagnósticos (Peralta and Cuesta, 2000, 2005; McGuffin and Farmer, 2001) y en tercer lugar, se requiere la investigación de manifestaciones no sintomáticas de la enfermedad como fenotipos alternativos (Cuesta et al., 2009).

Esto implicaría una deconstrucción de la psicosis en elementos más sencillos que nos sirvan para obtener fenotipos de interés, y que a su vez, permitan entender mejor los mecanismos etiopatogénicos (Keshavan et al., 2011). Por ejemplo, como explican Peralta and Cuesta, (2000) la aproximación polidiagnóstica ayudaría a distinguir un trastorno de otro, y la aproximación multidimensional permitiría delimitar las diferentes manifestaciones del trastorno.

En esta misma línea, autores como Jablensky, (2006); Cuesta and Peralta, (2008) o Cuesta et al., (2009) proponen una exploración clínica completa de cada paciente con fines clínicos y de investigación neurobiológica para conseguir el “fenoma psicótico”. Este enfoque incluiría el estudio de fenotipos dimensionales, categóricos, clínicos y no clínicos, en una estrategia llamada “escaneo de todo el fenómeno de la psicosis”. Para proporcionar un marco conceptual integrador, si la aproximación del escaneo de todo el genoma es una hipótesis de “arriba hacia abajo” (desde el gen hasta la enfermedad), la exploración de todo el fenómeno de la psicosis es un enfoque basado en la hipótesis de “abajo hacia arriba” (desde el dominio clínico al gen). Por lo tanto, el fenoma psicótico compuesto por

manifestaciones psicopatológicas y no psicopatológicas como marcadores de antecedentes (agregación familiar, complicaciones obstétricas, anomalías del neurodesarrollo, ajuste premórbido o factores precipitantes), marcadores demográficos (edad de inicio, sexo, raza o urbanicidad), marcadores concurrentes (cociente intelectual, rendimiento cognitivo, signos neurológicos menores, anomalías físicas menores, abuso de sustancias o funcionamiento en la comunidad) o marcadores predictivos (estabilidad diagnóstica, tasas de recaída o respuesta al tratamiento) podría, por ejemplo, permitir a los investigadores analizar si un determinado gen, grupo de genes, variantes de genes o una interacción “Gen × Ambiente” se asocia con todos los fenotipos conocidos de psicosis, ya sea dimensional o categórico (Arnedo et al., 2014).

Después de las constantes críticas a las clasificaciones categoriales del DSM, en su quinta edición publicada en el año 2013, éste ha intentado mejorar su fiabilidad y validez con unos objetivos claros: 1) mejorar la especificidad de los diagnósticos; 2) añadir un componente dimensional a las evaluaciones diagnósticas; 3) alinear mejor el DSM-5 con la futura CIE-11; 4) asegurar que las definiciones y criterios diagnósticos reflejan la pruebas científicas más fuertes (Carpenter and Tandon, 2013; Bhati, 2013).

En esta última edición, el DSM-5 cambia el término de “Esquizofrenia y Otros Trastornos Psicóticos” por el de “Trastorno del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos”. Dentro del grupo de las psicosis incluye cinco tipos de síntomas psicopatológicos como: las alucinaciones, los delirios, el lenguaje desorganizado, las alteraciones motoras y los síntomas negativos (Bhati, 2013). Sin embargo, aunque este grupo intenta enfatizar las dimensiones de la psicosis, todavía define categorías diagnósticas (Goldberg et al., 2009 (a); Heckers et al., 2013) y sigue separando la esquizofrenia del trastorno bipolar en grupos diferentes, a pesar eso sí, de diseccionar algo más la psicosis (Ver Tabla 1).

TABLA 1. TRASTORNO DEL ESPECTRO DE LA ESQUIZOFRENIA Y OTROS TRASTORNOS PSICÓTICOS DEL DSM-5.

Trastorno delirante
Trastorno psicótico breve
Trastorno esquizofreniforme
Esquizofrenia
Trastorno esquizo-afectivo
Trastorno psicótico inducido por sustancias o medicación
Trastorno psicótico debido a otra condición medica
Catatonía
Otros trastornos específicos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos
Trastorno inespecífico del espectro de la esquizofrenia y trastorno psicótico
Trastorno de personalidad esquizotípico

Así mismo, algunos autores proponen modificar incluso los términos de esquizofrenia o trastorno bipolar para reducir el estigma a pacientes y familiares (Sato, 2006), y porque una nueva denominación de estos trastornos debería aumentar el contenido descriptivo de las etiquetas basado en conclusiones actuales clínicas y neurobiológicas (Cuesta et al., 2009).

Otra forma de reducir la heterogeneidad de las psicosis consiste en el estudio de los pacientes que presentan un primer episodio psicótico. La definición de primer episodio psicótico (PEP) se aplica al individuo que presenta síntomas psicóticos por primera vez (Lieberman et al., 2001). La investigación en este tipo de pacientes tiene la ventaja de que todavía no están presentes los efectos de la medicación antipsicótica, ni los factores relacionados con la cronicidad. Los pacientes con un PEP son por lo tanto, un excelente grupo para estudiar los factores de riesgo ligados al desarrollo de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos relacionados con procesos de estrés neural (Kirch et al., 1992; Bernardo et al., 2013).

Puesto que la esquizofrenia es el trastorno más frecuente y con más investigación de los trastornos psicóticos del DSM, en los siguientes apartados nos referiremos a ella como representante de los demás.

1.2. EL MODELO NEUROCOGNITIVO DE LA PSICOSIS. DESCRIPCIÓN DE LAS ALTERACIONES COGNITIVAS EN LA ESQUIZOFRENIA.

La existencia de deterioro cognitivo en la esquizofrenia se encuentra documentada desde los inicios de la psiquiatría. Expertos autores en el estudio de la cognición, como Green y Harvey, señalan que la historia de investigación en cognición en esquizofrenia no se puede separar de la historia de la esquizofrenia en sí (Green and Harvey, 2014). La similitud con las manifestaciones observadas en las enfermedades neurodegenerativas y los avances realizados en el estudio de la neurocognición han posibilitado el planteamiento de un nuevo paradigma en la conceptualización de la psicosis como un trastorno neurocognitivo (Sánchez y cols., 2011).

Kraepelin (1899) ya destacó alteraciones cognitivas en sus descripciones clínicas de la esquizofrenia y, Bleuler (1911) intuyó que el deterioro cognitivo era una parte fundamental de la enfermedad considerando sus síntomas fundamentales cognitivos en naturaleza.

En la actualidad, los déficits cognitivos han sido aceptados como características principales de la enfermedad (Goldberg et al., 1993; Heinrichs and Zakzanis, 1998; Heinrichs, 2005), aunque no son exclusivas de la esquizofrenia y existen también en otros trastornos psicóticos.

Las funciones cognitivas en los trastornos psicóticos están afectadas tanto en niños como en adultos desde las fases iniciales de la enfermedad (Bozikas and Andreou, 2011). Estas alteraciones consisten en una disminución global del rendimiento cognitivo, una disminución del cociente intelectual (CI) y en la presencia de déficits en atención, alteraciones de las funciones ejecutivas y en la memoria, siendo éstas entre 1 y 2 desviaciones estándar respecto a los sujetos sanos (Heinrichs and Zakzanis, 1998; Green et al., 2004; Mesholam-Gately et al., 2009; Hoff et al., 1999; Bilder et al., 2000; Hill et al., 2004, 2014; Galderisi et al., 2009; Aas et al., 2014).

La prevalencia de alteraciones cognitivas en pacientes esquizofrénicos varía según los diferentes estudios disponibles y las tasas oscilan entre un 40-80% (Goldberg et al., 1988; Palmer et al., 1997; Heinrich and Zakzanis, 1998; Wilk et al., 2004).

Los déficits cognitivos se han relacionado con un peor pronóstico funcional de la esquizofrenia, no considerándose epifenómenos de la enfermedad (Green, 1996; Green et al., 2000; Keshavan et al., 2003; Addington and Addington, 2000; Carrion et al., 2013). Las investigaciones de Green sobre el impacto del déficit cognitivo en el funcionamiento impulsaron el estudio de nuevas medidas de eficacia para los déficits cognitivos como el desarrollo de los antipsicóticos de segunda generación. Este tipo de antipsicóticos se desarrollaron ante la sospecha de que los antipsicóticos de primera generación empeoraban el rendimiento cognitivo y con unas expectativas excesivamente elevadas de que pudieran mejorar la función cognitiva. Sin embargo, no hay consenso de que éstos últimos sean superiores a sus predecesores, y en general, el efecto beneficioso es modesto (Geddes et al., 2000; Mishara and Goldberg, 2004; Goldberg et al., 2007; Keefe and Harvey, 2012).

Debido a que el deterioro clínico que se produce en la esquizofrenia puede realmente comenzar en la fase prepsicótica o en los primeros años de enfermedad (Birchwood et al., 1998; Lieberman et al., 2001), la identificación e intervención temprana pueden alterar favorablemente el curso y resultado de la esquizofrenia. De ahí que se hayan desarrollado numerosos equipos de investigación centrados en la intervención en las fases tempranas de la psicosis (Marshall and Rathbone, 2011; Srihari et al., 2012).

La evolución del curso longitudinal de los déficits cognitivos en pacientes con esquizofrenia es un tema también todavía en controversia. Algunos grupos de investigación sugieren que la disfunción cognitiva se deteriora con el tiempo mientras que otros investigadores informan de estabilidad o incluso mejoría en algunas funciones o dominios cognitivos (Bozikas and Andreou, 2011; Barder et al., 2013; Bora and Murray, 2014; Rodríguez-Sánchez et al., 2013). En general, la evidencia disponible de los estudios

sugiere que los déficits neuropsicológicos presentes en los primeros episodios psicóticos permanecen estables en el tiempo, excepto el dominio de la memoria verbal que parece se deteriora con la evolución de la enfermedad (Bozikas and Andreou, 2011; Bora and Murray, 2014).

La descripción del curso longitudinal de los déficits cognitivos en pacientes con esquizofrenia puede tener importantes implicaciones para las teorías etiopatogénicas, así como para el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad. Por ejemplo, podría resolver el debate entre los que consideran la esquizofrenia como un trastorno neurodegenerativo y aquellos que la conceptualizan como un trastorno del desarrollo neuronal que permanece estable en el tiempo. Por otra parte, los déficits cognitivos que tienden a ser estables en el tiempo, o su curso está previsiblemente influenciado por factores no genéticos identificables, podrían servir como potenciales endofenotipos. Por último, la identificación de aquellos déficits cognitivos que sean fijos y más sensibles al cambio, facilitaría la evaluación de las intervenciones, tratamientos farmacológicos o programas de rehabilitación cognitiva, dirigidos a mejorar el funcionamiento cognitivo (Bozikas and Andreou, 2011). Algunos autores, sugieren la fluencia verbal semántica (categorías) como un potencial prometedor endofenotipo por su estabilidad en el tiempo y por la presencia de alteraciones en esta prueba tanto en pacientes esquizofrénicos como en sus familiares (Szöke et al., 2008).

Una estrategia de especial relevancia cuando se trata de evaluar el curso del funcionamiento cognitivo en el transcurso de la esquizofrenia, es la evaluación longitudinal de pacientes con un primer episodio psicótico. Dichos estudios proporcionan una medida adecuada y realista de rendimiento cognitivo, minimizando el efecto de variables de confusión asociadas a la cronicidad como son la institucionalización, los efectos del tratamiento a largo plazo o los procesos de la enfermedad (Towsen et al., 2002; Bozikas and Andreou, 2011).

En resumen, consideramos que se puede mejorar el pronóstico de la psicosis si logramos reducir su heterogeneidad clínica. Para ello habría que identificar manifestaciones específicas para la enfermedad que además nos permitieran identificar aquellos individuos con riesgo de mal pronóstico para entonces enfocar el tratamiento de manera más específica y efectiva.

En esta tesis doctoral hemos analizado el rendimiento cognitivo en una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico que no han tomado previamente antipsicóticos. También, hemos estudiado la evolución del rendimiento cognitivo de estos pacientes a lo largo de seis meses de seguimiento y su asociación con tres variables clínicas y concurrentes como son la conciencia de enfermedad, la duración de la psicosis no tratada (DPNT) y las alteraciones motoras (AMs). Por último hemos querido determinar qué variables pueden predecir una mejor evolución del rendimiento cognitivo y de la conciencia de enfermedad. El estudio de cada una de estas variables ha dado lugar a un artículo. Si tenemos en cuenta estas variables antes de iniciar el tratamiento farmacológico, podremos identificar a grupos de pacientes más homogéneos, relacionar a estos pacientes con aspectos etiopatogénicos e individualizar los tratamientos para mejorar su pronóstico.

En las siguientes páginas justificaremos la relación entre el rendimiento cognitivo y las tres variables estudiadas: la falta de conciencia de enfermedad, la DPNT y las alteraciones motoras.

1.3. RELACIÓN ENTRE LA CONCIENCIA DE ENFERMEDAD Y EL RENDIMIENTO COGNITIVO.

La falta de conciencia de enfermedad o falta de *insight* es una de las características clínicas más prevalentes en la esquizofrenia, incluso es más frecuente que en otros trastornos psicóticos (Carpenter et al., 1973; Amador, 1991; Cuesta and Peralta, 1994). Diferentes estudios previos estiman que entre el 50-80% de los pacientes con esquizofrenia no creen tener un trastorno mental (Amador and Gorman, 1998; Cuesta et al., 2000). El fenómeno de la falta de conciencia de enfermedad se considera responsable de un peor pronóstico sintomático y funcional de la enfermedad, en parte relacionado con un peor cumplimiento y respuesta al tratamiento (Amador, 1991; Mohamed et al., 2009). Por lo tanto, entender lo que subyace a la falta de conciencia de enfermedad tiene implicaciones clínicas y terapéuticas importantes.

La definición que hacen autores como David (1990) implica la presencia de 3 dimensiones. En primer lugar, la capacidad de considerar de nuevo los acontecimientos mentales inusuales (es decir, los delirios y alucinaciones) como patológico. En segundo lugar, el reconocimiento de estar afectado por un trastorno mental. Y por último, el hecho de admitir, por parte del paciente, la necesidad de tratamiento y el consecuente cumplimiento del mismo. En la Figura 1, David (1990) describe los distintos niveles de conciencia de enfermedad comprendiendo pacientes que:

- 1) cumplen con el tratamiento sin reconocerse como enfermos o sin reconocer sus delirios y alucinaciones.
- 2) cumplen con el tratamiento, pero comentan estar angustiados o deprimidos a causa de frecuentes alucinaciones o creencias aterradoras.
- 3) pueden atribuir sentirse enfermos a las experiencias psicóticas que no se cuestionan y por lo tanto no aceptan el tratamiento psiquiátrico.
- 4) aceptan ayuda y tomar la medicación para "amortiguar las voces" generalmente como resultado de la conciencia de alguna de las experiencias psicóticas y no de otras.

- 5) tienen una conciencia completa de enfermedad y de los fenómenos psicóticos con un consentimiento pleno e informado del tratamiento.
- 6) reconocen la enfermedad y que las creencias y experiencias extrañas son parte de ella, sin embargo las pueden atribuir tanto a un fenómeno normal o evento pasado como el estrés o la hipnosis, por lo que no ven la pertinencia del tratamiento y también puede tener reservas específicas sobre la medicación debido a una información razonable o equivocada.
- 7) que identifican las experiencias psicóticas correctamente pero las atribuyen a causas no relacionadas con la enfermedad.

Figura 1. Diagrama que muestra los principales componentes de la conciencia de enfermedad (Traducido de David, 1990).

<p>cumplimiento del tratamiento sin el reconocimiento explícito de la enfermedad y sin conciencia de los delirios y las alucinaciones (especialmente visto en la esquizofrenia crónica)</p>	<p>cumple con el tratamiento pero habla en términos de estrés o estar deprimido por frecuentes alucinaciones o creencias aterradoras (por ejemplo, pacientes afirman que están ser envenenado y que esto les está haciendo mal)</p>	<p>reconocimiento de la enfermedad, en la que el paciente puede atribuir el sentirse enfermo a experiencias psicóticas que no cuestiona, y por lo tanto no acepta el papel del tratamiento psiquiátrico</p>
<p>acepta ayuda y toma medicación para "amortiguar las voces", generalmente como resultado de la conciencia de algunas de las experiencias psicóticas pero no de otras (por ejemplo, el paciente sabe que las "voces" no son "reales" pero las atribuye a una fuerza exterior por lo que no se ve a sí mismo como "enfermo")</p>	<p>Completa conciencia de enfermedad de los fenómenos psicóticos y con pleno e informado consentimiento para tratamiento</p>	<p>Reconocimiento de la enfermedad y de que las creencias y experiencias extrañas son parte de ella, sin embargo, pueden atribuir las tanto al fenómeno normal o a un acontecimiento del pasado, como el estrés o la hipnosis, por lo que no ven la pertinencia del tratamiento; también puede tener reservas específicas en relación con la medicación debido a información razonable o errónea</p>
<p>identifica experiencias psicóticas correctamente (por ejemplo, "Yo sé que las voces no son reales", "sé que es imposible"), pero las atribuye a "haber sido drogado", "falta de sueño", "la mente jugando trucos"- esto equivale a la actitud de una persona normal con una vívida pesadilla-</p>		

La falta de conciencia de enfermedad se considera un concepto multidimensional y también dinámico (Weiler et al., 2000; Thompson et al., 2001; Mintz et al., 2004; Saeedi et al., 2007; Wiffen et al., 2010; Buchy et al., 2010; Parellada et al., 2011; Quee et al., 2014) que refleja una compleja interacción de factores: personales, cognitivos, sociales y biológicos (Amador et al., 1991; 2004). Por lo tanto, la conciencia de enfermedad puede estar influenciada por características de “rasgo” o de “estado” (Wiffen et al., 2010; Campos et al., 2011; Quee et al., 2011). Dentro de las características de “rasgo” se podrían incluir variables como el rendimiento neuropsicológico, variables premórbidas como el ajuste o la personalidad premórbida, y variables clínicas como la DPNT. Como característica de “estado” se incluiría principalmente la psicopatología.

Según lo recogido en las investigaciones que pretenden explicar la falta de conciencia de enfermedad como una disfunción neuropsicológica global o específica de algún área concreta, los resultados no son concluyentes. Autores como Aleman et al., (2006) encuentran una asociación entre la disfunción neuropsicológica global y la falta de conciencia de enfermedad, incluso en también en primeros episodios tal y como demuestran McEvoy et al., (2006); Kesahavan et al., (2004); Morgan et al., (2010); Parellada et al., (2011) o Quee et al., (2011). Otros autores como Lysaker and Bell, (1994); Cooke et al., (2005) o Shad et al., (2006) en cambio, han relacionado la falta de conciencia de enfermedad con una disfunción en funciones ejecutivas, con alteraciones funcionales y estructurales en el lóbulo frontal o en hemisferio derecho, incluso en primeros episodios (Mutsasa et al., 2006; Parellada et al., 2011). Keshavan et al., (2004) o Wiffen et al., (2012) han encontrado asociación entre la falta de conciencia de enfermedad y la memoria verbal en primeros episodios psicóticos. Sin embargo, hay autores que no han observado ninguna asociación entre la ausencia de conciencia de enfermedad y el funcionamiento cognitivo global (Goldberg et al., 2001; Drake and Lewis, 2003; Cuesta et al., 2006), la función ejecutiva (Cuesta and Peralta, 1994; Cuesta et al., 1995, 2006; Collins et al., 1997; Sanz et al., 1998; Mintz et al., 2004) o parietal (Drake and Lewis, 2003).

Pocos estudios se han centrado en estudiar la relación entre la falta de conciencia de enfermedad y el ajuste premórbido en primeros episodios psicóticos. Autores como Keshavan et al., (2004) o Parellada et al., (2011) encuentran correlaciones entre la conciencia de enfermedad y el ajuste premórbido medido con la escala PAS (Canon-Spoor et al., 1982). En esta misma línea, Wiffen et al., (2010) encuentran en su trabajo que a mejor ajuste premórbido y más años de educación, mayor conciencia de enfermedad. Sin embargo, otros autores como Goldberg et al., (2001), no han constatado relación entre la conciencia de enfermedad y los años de educación.

La DPNT es una variable muy importante, llegando a constituir un objetivo clave de intervención, ya que si conseguimos reducir el tiempo de psicosis sin tratar minimizaremos los daños de la enfermedad y podremos mejorar el pronóstico de la misma. Diferentes trabajos han asociado la DPNT con la conciencia de enfermedad (Drake et al., 2000; Pek et al., 2006; Parellada et al., 2011). Los resultados de estas investigaciones aportan evidencia para considerar la DPNT como una variable de “rasgo”. No obstante, autores como Buchy et al., (2010) no han obtenido tal relación.

El estudio de la relación entre la personalidad premórbida y la conciencia de enfermedad, como otra característica de rasgo de la conciencia de enfermedad, ha sido poco desarrollado. Entre los escasos estudios disponibles se encuentran el trabajo de Lysaker et al., (1999) quienes encuentran que mayores niveles de extroversión y psicoticismo, predicen una menor variación de la conciencia de enfermedad o también el estudio de Ritsner and Blumenkrantz (2007), que detectaron relación entre una menor conciencia de enfermedad y comportamientos de búsqueda de la novedad y dependencia a la recompensa en pacientes esquizofrénicos crónicos. Sobre esta base, nuestro trabajo (Campos et al., 2011) encuentra asociación entre la personalidad sociopática y esquizoide y dos dimensiones de la conciencia de enfermedad en pacientes con un primer episodio psicótico.

La psicopatología o el estado clínico se han considerado como una característica de “estado” de la conciencia de enfermedad. En la literatura hay resultados que encuentran asociación negativa entre la psicopatología general (Saeedi et al., 2007; Quee et al., 2014), los síntomas positivos (Mintz et al., 2004; Wiffen et al., 2010; Parellada et al., 2011;) o negativos (Mintz et al., 2004; Buchy et al., 2010) y la conciencia de enfermedad. Otros autores, encuentran una asociación directa positiva con los síntomas depresivos (Gharabawi, 2006; Mintz et al., 2003, 2004; Drake et al., 2004; McEvoy et al., 2006; Saeedi et al., 2007; Buchy et al., 2010; Quee et al., 2014) mientras que en el trabajo de Parellada et al., (2011) esta asociación es inversa.

En esta tesis doctoral se analiza tanto la evolución de la conciencia de enfermedad global como la evolución de sus dimensiones a lo largo de seis meses de tratamiento en una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico no tratados previamente con antipsicóticos. Además, se estudia el poder de predicción de variables socio-demográficas, clínicas y neuropsicológicas para la conciencia de enfermedad en el momento basal y a los seis meses de seguimiento.

1.4. RELACIÓN ENTRE LA DURACIÓN DE LA PSICOSIS NO TRATADA (DPNT) Y EL RENDIMIENTO COGNITIVO.

La duración de la psicosis no tratada (DPNT) se define como el tiempo transcurrido entre la manifestación del primer síntoma psicótico hasta el inicio de un adecuado tratamiento antipsicótico.

Una DPNT prolongada se ha asociado con un peor pronóstico de la enfermedad (Loebel et al., 1992; McGlashan, 1999; Harris et al., 2005; Marshall et al., 2005; Perkins et al., 2005) como resultado de un posible efecto neurotóxico de la psicosis sobre el cerebro (Wyatt, 1991). Algunos investigadores, sin embargo, han sugerido que la asociación entre la DPNT y el pronóstico puede estar influenciada por una tercera variable confundidora como es el funcionamiento premórbido (Verdoux et al., 2001; Silverstein et al., 2002; Norman et al., 2007) o el déficit cognitivo (Rabinowitz et al., 2006; Chang et al., 2013).

El déficit neuropsicológico es un síntoma característico en la psicosis y puede aparecer desde las fases tempranas de la enfermedad (Heinrich and Zakzanis, 1998). Autores como Norman et al., (2001) han demostrado el efecto neurotóxico de la DPNT reduciendo la conectividad neuronal. Además, existe evidencia de que el rendimiento cognitivo puede ser un predictor del funcionamiento comunitario (Green, 1996) y del nivel de recuperación tras el tratamiento (Moritz et al., 2000).

Teniendo en cuenta la hipótesis neurotóxica de la DPNT, la detección y el tratamiento temprano de la enfermedad mejoraría el pronóstico de la psicosis (Wyatt and Henter, 2001). Ante el posible beneficio del tratamiento farmacológico precoz en el pronóstico de la enfermedad, numerosos estudios (algunos transversales y otros longitudinales) se han ido desarrollando para evaluar la relación entre la DPNT y el rendimiento cognitivo sin llegar a unas conclusiones definitivas. De los 5 estudios longitudinales con pacientes que presentan un primer episodio psicótico centrados en este tema (Townsend et al., 2002; Addington et al., 2004; Rund et al., 2007; Barnes et al., 2008; Goldberg et al., 2009(b)), ninguno encuentra asociación entre la DPNT y el rendimiento

cognitivo. Sin embargo, existen diferencias metodológicas entre los estudios que pueden limitar la comparación e interpretación de los resultados. Una de esas diferencias son las características de las muestras escogidas, ya que incluyen pacientes mayoritariamente ya estabilizados y en tratamiento farmacológico. Por otra parte, los instrumentos de medida de la DPNT son diferentes y no todos emplean cuestionarios o entrevistas para valorar específicamente el inicio de los síntomas. Otra diferencia metodológica que se aprecia, es que no todos los estudios son exactamente longitudinales, ni evalúan al paciente en el mismo momento de la enfermedad. Por último, se puede observar que no se emplean en los diferentes estudios, los mismos análisis estadísticos para tratar los datos.

Incluso, hay autores van más allá y señalan la importancia de no examinar la DPNT como un constructo unidimensional, sino que recomiendan especificar la frecuencia y la intensidad de los síntomas psicóticos antes del tratamiento (Compton et al., 2011).

Teniendo en cuenta todas estas limitaciones, el objetivo esta tesis doctoral ha sido evaluar prospectivamente el impacto de la DPNT en el rendimiento cognitivo en una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico no tratados previamente y, específicamente, averiguar si las dimensiones psicopatológicas de la DPNT influyen en la mejoría cognitiva después de iniciar el tratamiento con antipsicóticos. Para ello, empleamos un instrumento fiable, válido y eficiente de recogida de inicio de síntomas generales, positivos, negativos y desorganizados de psicosis como es el Inventario SOS (Perkins et al., 2000) y consideramos las diferentes dimensiones psicopatológicas de la DPNT.

1.5. RELACIÓN ENTRE LAS ALTERACIONES MOTORAS Y EL RENDIMIENTO COGNITIVO.

Las alteraciones motoras (AMs) son trastornos de la motilidad que comprenden una amplia variedad de signos y comportamientos con diferentes niveles de complejidad, que pueden ser evidenciados por la observación o por su desencadenamiento en la exploración clínica. Las AMs se pueden dividir en cuatro grupos diferentes en base tanto a distintos antecedentes históricos y conceptuales, como a diferentes hipotéticas bases fisiopatológicas. Estos grupos incluyen signos catatónicos, signos neurológicos mayores (o duros) y menores (o blandos) y signos extrapiramidales.

La catatonía es un síndrome neuropsiquiátrico de comienzo agudo que se caracteriza por comportamientos anormales y deterioro en el afecto, la voluntad, pensamiento y lenguaje. Entre los signos motores destacan: mutismo, estupor, agitación, catalepsia, flexibilidad cérica, manierismos, nudismo, mirada fija o inestabilidad vegetativa. Los signos asociados con la voluntad incluyen: obediencia automática, negativismo, oposicionismo, rechazo a comer, aislamiento, ambitendencia, estereotipias o ecofenómenos. Entre los trastornos del lenguaje y del pensamiento estarían, por ejemplo: la verbigeración, perseveración, ecolalias o el lenguaje ininteligible (Northoff et al, 1995; Fink and Taylor, 2001; Peralta and Cuesta, 2001; Walther and Strik, 2012).

Los signos neurológicos se dividen entre los denominados signos neurológicos mayores y signos neurológicos menores (SNM). Los primeros se refieren a la afectación de conductas motoras, sensoriales y reflejas básicas, mientras que los segundos obedecen a conductas más complejas, que incluyen alteraciones en la coordinación motora, secuenciación de actos motores complejos, integración sensorial y reflejos primarios. El concepto de signos neurológicos menores (SNM) suele aglutinar aquellas anomalías neurológicas que no se relacionan de forma directa y contrastada con la afectación de un área cerebral concreta o que no se cree sean parte de un síndrome neurológico conocido (Heinrichs and Buchanan, 1988).

Los signos extrapiramidales incluyen alteraciones motoras como el parkinsonismo, la discinesia y la acatisia. El parkinsonismo clásico incluye síntomas como rigidez, temblor y bradicinesia. La discinesia se caracteriza por movimientos involuntarios, repetitivos y anormales que pueden aparecer en distintas partes del cuerpo y la acatisia, se define como una sensación desagradable de inquietud interna con incapacidad para permanecer quieto (Walther and Strik, 2012).

Actualmente hay evidencia de que estas alteraciones motoras no sólo aparecen en pacientes psicóticos crónicos, sino que también son frecuentes en las fases tempranas de la enfermedad antes incluso del inicio de tratamiento con antipsicóticos (Wolff and Driscoll, 1999; Honer et al., 2005; Pappa and Dazzan, 2009; Peralta et al., 2010b; Peralta and Cuesta, 2011; Peralta et al., 2011; Peralta et al., 2012; Peralta et al., 2013). Por este motivo, las alteraciones motoras que aparecen antes del comienzo del tratamiento con antipsicóticos reciben el nombre de alteraciones motoras espontáneas (Pappa and Dazzan, 2009) y se consideran una característica principal e intrínseca de las psicosis y un marcador del proceso de enfermedad implicando a los circuitos corticales-estriados (Torrey, 2002; Cortese et al., 2005; Peralta et al., 2012). El parkinsonismo espontáneo (PE) sería la alteración extrapiramidal espontánea más frecuente (Pappa and Dazzan, 2009; Peralta et al., 2010 b).

Las alteraciones motoras en pacientes con un primer episodio psicótico presentan un elevado porcentaje de solapamiento (Peralta and Cuesta, 2011; Peralta et al., 2012; Walther and Strik, 2012; Docx et al., 2012) y su prevalencia varía según los diferentes estudios publicados. Estas diferencias se deben, en parte, a los diferentes criterios diagnósticos empleados y en dónde se establezcan los puntos de corte, así como a las diferentes escalas de valoración de las alteraciones motoras empleadas. En la revisión de Wolff and Driscoll, (1999) llevada a cabo en pacientes con un primer episodio sin medicación antipsicótica previa, la prevalencia de parkinsonismo está en un 20%, la de discinesias en un 0-100% y la de SNM en un 30%. Estos autores asocian los síntomas

negativos, y en concreto el síndrome deficitario, con las alteraciones motoras. En la revisión de Fenton (2000), con 14 estudios sobre discinesia espontánea, la prevalencia es de un 4% y además también relaciona estas alteraciones motoras con el síndrome deficitario y un CI premórbido bajo. En el estudio de McCreddie et al., (2002), se obtienen tasas de discinesia de un 46% y un 21 % de parkinsonismo. Honer et al., (2005) llevan a cabo un estudio de prevalencia de síntomas extrapiramidales en pacientes con un primer episodio psicótico no expuestos a tratamiento antipsicótico, y observan una prevalencia total del 28%, siendo el parkinsonismo la alteración motora más frecuente (26,9%). En este caso, los síntomas negativos se asocian con una mayor severidad de los signos parkinsonianos, y además, estos autores encuentran que el funcionamiento premórbido y los antecedentes psiquiátricos familiares de enfermedad mental severa son un factor de riesgo para presentar signos y síntomas extrapiramidales. Revisiones posteriores sobre alteraciones motoras en pacientes con un primer episodio psicótico no tratados previamente con antipsicóticos como la de Walther and Strik (2011) encuentran tasas de parkinsonismo entre un 18-27%, de discinesia entre un 12-13%, de catatonía del 17% y de SNM de un 78-97%. Nuestro equipo de investigación, ha llevado a cabo numerosos estudios en los que se observa que las alteraciones motoras espontáneas son más frecuentes en la esquizofrenia frente a otras psicosis y se asocian con síntomas desorganizados y negativos, en especial con el síndrome deficitario; con las alteraciones obstétricas; un peor funcionamiento premórbido; historia familiar de esquizofrenia; mayor DPNT o una peor respuesta al tratamiento, lo cual es consistente con una alteración del neurodesarrollo en la esquizofrenia que incluye a los ganglios basales (Peralta et al., 2010a; Peralta et al., 2010b; Peralta and Cuesta, 2011; Peralta et al., 2011; Peralta et al., 2014).

La relación entre las alteraciones motoras con el rendimiento cognitivo, se ha estudiado sobretodo con los SNM (Cuesta et al., 2002; Bombin et al., 2005; Ochoa et al., 2013) y poco con la catatonía (Northoff et al., 1999). En general, la presencia de SNM y

síntomas catatónicos se asocia con un peor rendimiento cognitivo. Sin embargo, no se han encontrado trabajos dedicados a estudiar el PE, como alteración extrapiramidal espontánea más frecuente (Pappa and Dazzan, 2009), y el rendimiento neuropsicológico en pacientes no expuestos previamente a tratamiento antipsicótico.

En esta tesis doctoral nos centramos en examinar precisamente la asociación entre el PE y el rendimiento cognitivo en pacientes con un primer episodio psicótico sin tratamiento antipsicótico previo, en observar cómo evoluciona esta relación a lo largo de seis meses de tratamiento y en determinar la capacidad de predicción de las alteraciones motoras en el rendimiento cognitivo.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GENERALES

- 2.1.1. Describir el rendimiento cognitivo basal en una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico no tratados previamente con antipsicóticos.
- 2.1.2. Examinar la evolución del rendimiento cognitivo a lo largo de seis meses de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico no tratados previamente con antipsicóticos.
- 2.1.3. Estudiar la evolución de la conciencia de enfermedad y de sus dimensiones a lo largo de los seis meses de seguimiento en una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico no tratados previamente con antipsicóticos.
- 2.1.4. Analizar la asociación de la conciencia de enfermedad con otras variables relacionadas con la psicosis en una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico no tratados previamente con antipsicóticos.
- 2.1.5. Describir las alteraciones motoras presentes en una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico no tratados previamente con antipsicóticos, así como su evolución.
- 2.1.6. Analizar la influencia de determinadas variables premórbidas (ajuste y personalidad premórbida, rendimiento escolar), duración de psicosis no tratada, socio-demográficas, clínicas y motoras con el rendimiento cognitivo en una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico no tratados previamente con antipsicóticos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.2.1. Comparar el rendimiento cognitivo en una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico a lo largo de seis meses de tratamiento con dos antipsicóticos de segunda generación.
- 2.2.2. Identificar indicadores individuales pronósticos de una buena respuesta cognitiva a lo largo de seis meses de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación en pacientes con un primer episodio psicótico.
- 2.2.3. Detectar predictores al inicio y a los seis meses después de la remisión del episodio psicótico, de la conciencia de enfermedad global y de sus dimensiones en pacientes con un primer episodio psicótico no expuestos previamente a antipsicóticos.
- 2.2.4. Evaluar prospectivamente el impacto de la duración de la psicosis no tratada (DPNT) en el rendimiento cognitivo.
- 2.2.5. Analizar si las dimensiones psicopatológicas de la DPNT influyen en la evolución del rendimiento cognitivo de pacientes con un primer episodio psicótico a los seis meses de la remisión del episodio agudo.
- 2.2.6. Examinar la asociación entre el parkinsonismo espontáneo (PE) y el rendimiento cognitivo en pacientes con un primer episodio psicótico no tratados previamente con antipsicóticos.

3. HIPÓTESIS

- 3.1. El rendimiento neuropsicológico de nuestra muestra en el momento basal está entre una y dos desviaciones estándar por debajo de la media normal.
- 3.2. El rendimiento cognitivo en pacientes con un primer episodio psicótico no tratados previamente con antipsicóticos mejora a lo largo de los seis meses de seguimiento.
- 3.3. El tratamiento antipsicótico influye en la evolución del rendimiento cognitivo a lo largo de seis meses de tratamiento en pacientes con un primer episodio psicótico no tratados previamente con antipsicóticos.
- 3.4. La respuesta cognitiva en pacientes con un primer episodio psicótico no tratados con antipsicóticos se puede predecir por variables individuales.
- 3.5. La falta de conciencia de enfermedad es un fenómeno complejo y multidimensional compuesto por tres dimensiones subyacentes.
- 3.6. La falta de conciencia de enfermedad está preconfigurada antes del comienzo de la psicosis y alteraciones premórbidas y/o cognitivas influyen en la intensidad de la conciencia de enfermedad al inicio del episodio.
- 3.7. La conciencia de enfermedad está modulada por variables premórbidas, clínicas y cognitivas conforme transcurre el episodio psicótico agudo.
- 3.8. Una duración de psicosis no tratada más prolongada se asocia con un peor rendimiento cognitivo en pacientes con un primer episodio psicótico no expuestos previamente a tratamiento antipsicótico al inicio del episodio.
- 3.9. La duración de los síntomas positivos y negativos sin tratar influye en la respuesta cognitiva a lo largo del seguimiento.
- 3.10. El parkinsonismo es una alteración motora prevalente en pacientes que presentan su primer episodio psicótico y se asocia a un peor rendimiento neuropsicológico.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. SELECCIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Los cuatro artículos incluidos en esta tesis doctoral se han basado en una muestra de 100 pacientes consecutivos que presentaban un primer episodio psicótico y que fueron atendidos en los diferentes dispositivos de la Red de Salud Mental de la Comunidad Foral de Navarra (Centros de Salud Mental, Servicio de Urgencias y Unidad-B de Hospitalización Psiquiátrica del Complejo Hospitalario de Navarra (antiguo Hospital Virgen del Camino)) entre los años 2003 y 2006.

Los **criterios de inclusión** fueron los siguientes:

- Presencia de síntomas psicóticos del espectro de la esquizofrenia según criterios DSM IV-TR (APA, 2000).
- Edad comprendida entre 16-65 años.
- Pacientes no tratados con antipsicóticos previamente.
- Colaboración para firmar un consentimiento informado por escrito.

Los **criterios de exclusión** fueron los siguientes:

- Existencia de patología orgánica cerebral.
- Presencia de enfermedad médica severa.
- Intoxicaciones o abuso de sustancias tóxicas.
- Retraso mental.

En la Tabla 2 se exponen las características sociodemográficas, clínicas, neuropsicológicas y motoras de la muestra al inicio del estudio.

Tabla 2. Características sociodemográficas, clínicas, neuropsicológicas y motoras de la muestra al inicio del estudio.

	RI	OL	MIXTO	NO TTO	TOTAL
Sexo (n, %)					
hombre	22	16	9	6	53
mujer	7	6	7	4	24
DIAGNÓSTICO DSM-IV-TR (n, %)					
Esquizofrenia	16 (55)	6 (27)	7 (44)	4 (40)	33 (43)
T. Esquizoafectivo	1 (3)	1 (5)	2 (13)	2 (20)	6 (8)
T. Psicótico Breve	6 (21)	7 (32)	4 (25)	1 (10)	18 (23)
T. Esquizofreniforme	6 (21)	3 (14)	3 (19)	0	12 (16)
T. Delirante	0	4 (19)	0	2 (20)	6 (8)
Psicosis Atípica	0	1 (5)	0	1 (10)	2 (3)
Edad (media, DS)	26,7 (7,44)	32,73 (11,8)	30,13 (10,86)	34,10 (8,86)	30,09 (10)
Edad inicio (media, DS)	24,99(7,57)	31,5 (11,8)	26,63 (9,17)	29,89 (9,93)	27,83 (9,78)
Años de enfermedad (media, DS)	0,84 (1,47)	0,61 (0,9)	1,74 (3,12)	2,10 (3,65)	1,13 (2,2)
DPNT (meses)					
S. POSITIVOS (media, DS)	14,71 (23,08)	8,21 (12,16)	19,14 (38,53)	41,67 (88,16)	17,40 (36,67)
S. NEGATIVOS (media, DS)	6,84 (14,17)	4,73 (11,77)	38,62 (81,20)	12,80 (25,58)	13,73 (41,02)
Años de educación (media, DS)	13,83 (3,52)	15 (4,61)	12,38 (4,36)	14,30 (3,23)	13,92 (4,04)
Rendimiento académico					
Bueno-Normal (n, %)	18 (62,1)	15 (68,2)	6 (37,5)	8 (80)	47 (61)
Malo (n, %)	11 (37,9)	7 (31,8)	10 (62,5)	2 (20)	30 (39)
GAF-p (media, DS)	76,07 (17,71)	80,14 (12,54)	73,94 (21,45)	82,30 (17,04)	77,60 (17,11)
TONI 2 (media, DS)	96,9 (17,85)	92,5 (18,94)	96,06 (18,35)	99,10 (20,74)	95,75 (18,41)
CASH (media, DS)					
S. Manía	0,14 (0,58)	0,32 (1,04)	0,31 (0,79)	0,40 (0,84)	0,26 (0,80)
S. Depresión	0,48 (1,12)	0,91 (1,54)	1,13 (1,54)	2,10 (1,29)	0,95 (1,43)
S. Positivo	3,90 (0,96)	2,79 (0,98)	3,22 (1,08)	3 (0,71)	3,32 (1,05)
S. Negativo	1,62 (1,35)	0,96 (1,16)	1,73 (1,39)	1,20 (1,27)	1,40 (1,31)
S. Desorganizado	1,69 (1,12)	0,79 (0,86)	1,96 (1,33)	1,23 (0,65)	1,42 (1,13)

Tabla 2 (continuación)

	RI	OL	MIXTO	NO TTO	TOTAL
FV (media, DS)	16,24 (6,61)	19,27 (7,3)	15,86 (7,37)	15,9 (6,99)	16,95 (7,04)
TMT-B (media, DS)	161 (108,02)	148,23 (96,13)	194,8 (150,62)	140,9 (63,44)	161,75 (110,21)
WMS Total (media, DS)	45,7 (14,16)	51,15 (11,24)	44,21 (14,85)	49,7 (10,52)	47,47 (13,17)
Mem Log (media, DS)	5,82 (4,26)	6,22 (3,1)	4,88 (3,17)	5,4 (2,91)	5,68 (3,54)
Mem Digit (media, DS)	9,06 (1,81)	9,13 (2,23)	8,81 (2,56)	9,9 (2,82)	9,14 (2,14)
Repr Visual (media, DS)	7,55 (4,27)	8,86 (3,1)	8,93 (3,31)	8,2 (4,41)	8,29 (3,77)
Aprend Aso (media, DS)	9,18 (5,09)	11,97 (3,56)	7,5 (4,64)	11 (3,85)	9,87 (4,67)
TR (media, DS)	314,3 (81,74)	283,73 (50,86)	298,8 (100,89)	355,2 (124,16)	307,65 (86,64)
Enm Retr (media, DS)	36,69 (14,36)	37,86 (13,82)	35,73 (11,73)	43 (8,15)	37,60 (13,04)
VSA (media, DS)	15,31 (3,42)	14,86 (2,74)	14 (4,17)	15,22 (4,29)	14,91 (3,48)
Asarnow FA (media, DS)	0,82 (0,81)	1,84 (5,57)	0,93 (0,77)	0,7 (1,14)	1,13 (3,08)
Asarnow Al Pers (media, DS)	0,24 (0,57)	0,59 (2,13)	0,53 (1,06)	0,78 (1,09)	0,47 (1,33)
Asarnow GT (media, DS)	8,28 (1,37)	8,15 (1,02)	7,68 (1,82)	8,29 (1,68)	8,12 (1,41)
WCST EP (media, DS)	13,72 (7,9)	9,59 (7,81)	12,38 (7,74)	11,78 (5,49)	12,01 (7,66)
IEE (media, DS)	2,19 (0,86)	2,56 (0,88)	2,15 (0,61)	2,43 (0,68)	2,22 (0,68)
SAS (media, DS)	2,24 (2,88)	2,14 (3,37)	2,38 (1,71)	2,10 (1,19)	2,22 (2,68)
AIMS (media, DS)	2,48 (3,55)	0,95 (1,4)	2,31 (4,11)	1 (1,41)	1,82 (3,05)
BAR-S (media, DS)	0,28 (0,64)	0,18 (0,39)	0,06 (0,25)	0,40 (0,51)	0,22 (0,50)
MRS (media, DS)	3 (3,05)	1,95 (1,36)	2,75 (4,02)	2,20 (2,20)	2,55 (2,18)
NES (media, DS)	18,31 (10,13)	14,09 (8,04)	19,38 (10,05)	16,20 (8,03)	17,05 (9,36)

RI: Pacientes con risperidona; **OL:** Pacientes con olanzapina; **MIXTO:** Pacientes que han cambiado de antipsicótico; **No TTO:** Pacientes que no toman antipsicótico; **DPNT:** Duración de psicosis no tratada; **GAF:** Global Assessment Functioning; **CASH:** Comprehensive Assessment of Symptoms and History; **FV:** Fluencia verbal; **TMT-B:** Trail Making Test-B; **WMS:** Wechsler Memory Scale; **Mem Log:** Memoria lógica del WMS; **Mem Digit:** Memoria de dígitos del WMS; **Repr Visual:** Reproducción visual del WMS; **Aprend Aso:** Aprendizaje asociado del WMS; **TR:** Tiempo de reacción; **Enm Retr:** Enmascaramiento retrógrado; **VSA:** Vigilance Span of Apprehension; **Asarnow FA:** Falsas alarmas del test Asarnow; **Asarnow Al Pers:** Alarmas perseverativas del test Asarnow; **Asarnow GT:** Golpes Totales del test Asarnow; **WCST EP:** Errores perseverativos del Wisconsin Card Sorting Test; **IEE:** Índice de Eficiencia Ejecutiva; **SAS:** Simpson-Angus Scale; **AIMS:** Abnormal Involuntary Movement Scale; **BAS-R:** Barnes Akathisia rating Scale Review; **MRS:** Modificate Rogers's Scale; **NES:**Neurological Evaluation Scale.

4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio longitudinal y naturalístico de seguimiento a 6 meses en el que a los pacientes incluidos en la muestra se les realizó una evaluación clínica, neuropsicológica y motora en tres momentos diferentes (antes del tratamiento antipsicótico, al mes y a los seis meses). El Dr. Cuesta y el Dr. Peralta fueron los psiquiatras expertos que realizaron el diagnóstico final por consenso de cada paciente. La Dra. Campos y la Dra. García de Jalón fueron las psiquiatras que llevaron a cabo todas las evaluaciones tanto clínicas, motoras y neuropsicológicas a los pacientes y también las entrevistas a los familiares. Precisamente, a los familiares se les preguntó sobre aspectos socio-demográficos, edad de inicio, tiempo de duración de los síntomas, antecedentes obstétricos, antecedentes psiquiátricos familiares, hitos del neurodesarrollo, ajuste premórbido, personalidad premórbida, funcionamiento global, respuesta y adherencia al tratamiento.

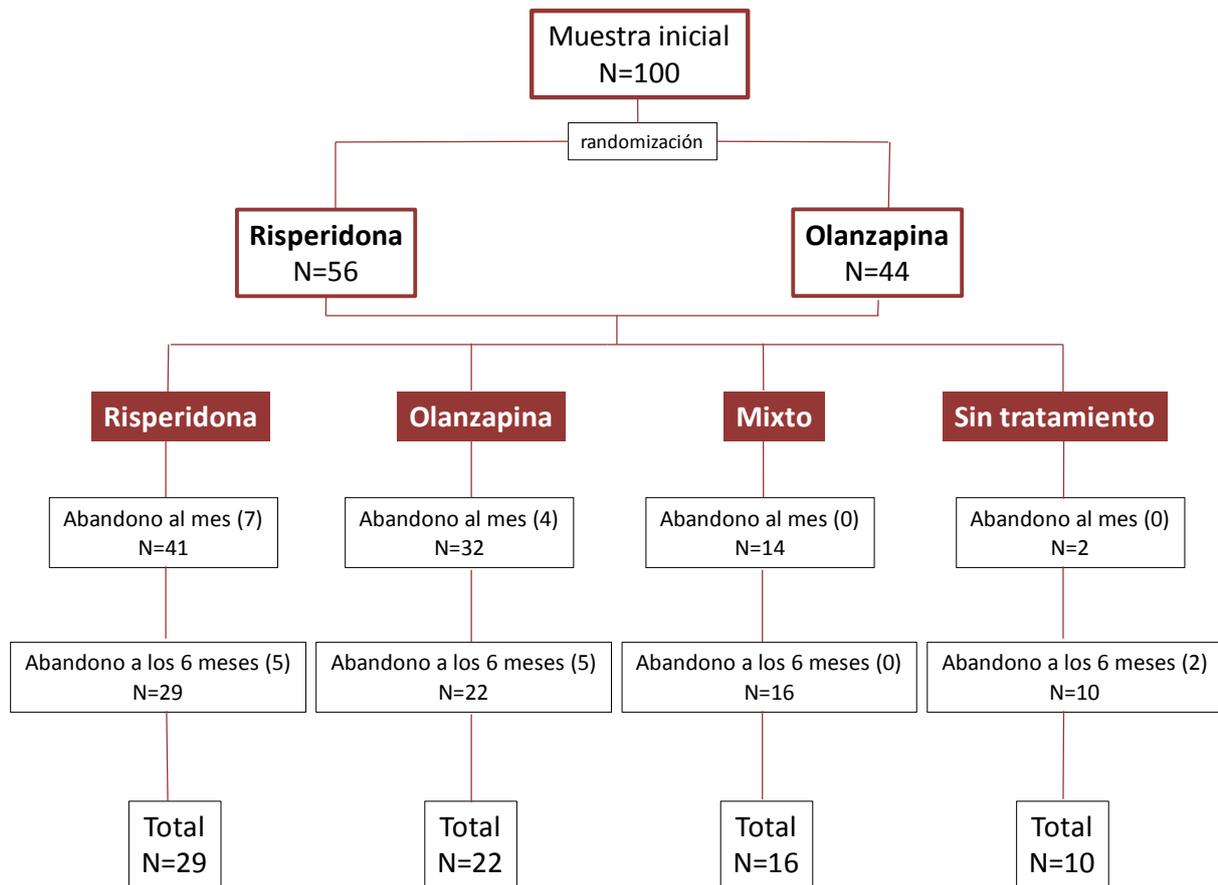
4.3. PROCEDIMIENTO

Una vez que la evaluación inicial se llevó a cabo, los pacientes fueron asignados de manera randomizada a tratamiento con risperidona (n=56) o con olanzapina (n=44). Las dosis de inicio fueron bajas y se fueron aumentando mientras persistían los síntomas psicóticos. Tras la randomización inicial, los pacientes fueron atendidos en su entorno natural por su psiquiatra de cupo por lo que se permitió el uso de otro tipo de fármacos como benzodiacepinas, antidepresivos, anticolinérgicos o estabilizantes del ánimo.

De los 100 pacientes que participaron en la evaluación inicial, 23 abandonaron el estudio al cabo de los seis meses de seguimiento (11 pacientes en la segunda evaluación y 12 pacientes en la tercera). Al final, la muestra completa consistió en 77 pacientes y se distribuyeron de la siguiente manera a nivel farmacológico al final del estudio: en el grupo de risperidona permanecieron 29 pacientes, en el grupo de olanzapina permanecieron 22 pacientes, 16 pacientes tuvieron que cambiar de antipsicótico respecto al inicial a lo largo

del estudio, por lo que se incluyeron como “grupo mixto” y 10 pacientes permanecieron sin medicación en los últimos tres meses de seguimiento (Figura 2).

Figura 2. Flujo de participantes a lo largo del estudio.



Las dosis de antipsicótico atípico se transformaron a dosis equivalentes de clorpromacina (Woods, 2003).

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

4.4. EVALUACIÓN PSICOPATOLÓGICA Y DIAGNÓSTICA

Los síntomas clínicos fueron evaluados mediante la escala CASH (Andreasen et al., 1992): al inicio, al mes y a los seis meses. La escala CASH es una entrevista psiquiátrica semiestructurada que comprende una completa evaluación de síntomas clínicos y de diagnóstico en psicosis. Se obtienen puntuaciones específicas para manía, depresión, dimensiones positiva, desorganizada y negativa. Además, se incluye una puntuación global de severidad.

Como se ha comentado al inicio, el diagnóstico se realizó mediante los criterios DSM-IV-TR (APA, 2000).

4.5. EVALUACIÓN DEL INICIO DE SÍNTOMAS PSICÓTICOS

La información sobre el inicio de los síntomas o duración de la psicosis no tratada (DPNT) fue obtenida a través de la escala SOS (Perkins et al., 2000) mediante entrevista al paciente y familiares. Esta escala incluye 16 ítems divididos en 4 grupos: síntomas prodrómicos y generales, síntomas negativos, síntomas positivos y síntomas desorganizados. La edad de inicio del primer síntoma psicótico se puntuaba en años y la duración de la enfermedad en meses.

4.6. REGISTRO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Para controlar todos los psicofármacos que los pacientes precisaron a lo largo del estudio empleamos la escala IFD de Intensidad, Frecuencia y Duración de Tratamiento (Peralta y Cuesta, 2002).

4.7. EVALUACIÓN DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La respuesta al tratamiento fue determinada mediante el la escala GCI (Guy, 1976) medida en las evaluaciones del mes y de los seis meses. Las puntuaciones de esta escala van desde 1 (muy mejorado) hasta 7 (muy empeorado).

4.8. EVALUACIÓN SOCIO-DEMOGRÁFICA

La evaluación socio-demográfica recogió datos como edad, estado civil, lugar de residencia los primeros años de vida, convivencia actual, fuente de ingresos, actividad laboral, número de años de estudios y rendimiento académico, nivel socio-económico del paciente y de sus familiares.

4.9. EVALUACIÓN DE LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y NEURODESARROLLO

Los antecedentes de complicaciones obstétricas para cada paciente se obtuvieron a través de una detallada y estructurada entrevista a las madres de los pacientes empleando la escala McNeil-Sjöström (McNeil and Sjöström, 1995). Esta escala proporciona una evaluación sistemática y ponderada de cientos de factores estresantes ocurridos durante el embarazo, parto y periodo neonatal. Estos factores fueron valorados según una escala de seis puntos (0-6) reflejando el daño potencial somático en el niño.

A los familiares de los pacientes también se les preguntó por seis hitos específicos no alcanzados a la edad esperada basada en el índice de Jones et al., (1994). La respuesta a estos ítems fue mediante la fórmula de respuesta presente (Sí) o ausente (No). Los hitos fueron: control de micción y defecación, deambulación, pronunciación de palabras, elaboración de un primer discurso, necesidad de tratamiento psicológico por problemas del lenguaje y necesidad de educación especial por dificultades escolares. El rango de la puntuación total de la escala iba desde 0 (todos los hitos conseguidos) a 6 (ningún hito alcanzado).

4.10. EVALUACIÓN DEL AJUSTE PREMÓRBIDO

El ajuste premórbido se evaluó a través la escala PAS (Canon-Spoor et al, 1982). Esta escala evalúa el nivel de funcionamiento en cuatro áreas principales a lo largo de cuatro períodos de la vida del sujeto (infancia: 5-11 años, adolescencia temprana: 12-15 años, adolescencia tardía: 16-18 años y edad adulta). Las áreas que valora son sociabilidad, relaciones con iguales, funcionamiento fuera de ámbito familiar y capacidad para formar lazos íntimos socio-sexuales. La sección final, etiquetada como General, es más global y contiene ítems que quieren estimar el nivel más alto de funcionamiento que el sujeto ha alcanzado antes de enfermarse. Cada ítem se puntúa de 0 a 6 siendo el 0 el mejor funcionamiento y 6 el peor. Para cada etapa se calcula una puntuación global teniendo en cuenta todas las áreas que evalúa.

4.11. EVALUACIÓN DE LA PERSONALIDAD PREMÓRBIDA

Los rasgos de personalidad fueron evaluados mediante la escala PAS (Tyrer and Alexander, 1988) que se pasó a los familiares de los pacientes. Esta escala valora 24 rasgos de la personalidad del sujeto y da lugar a cuatro dimensiones de personalidad (esquizoide, sociopático, pasivo-dependiente o anancástico). Las variables de la personalidad se puntúan en una escala de 9 puntos según la intensidad (a mayor gravedad del rasgo evaluado, mayor puntuación).

4.12. EVALUACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO PREMÓRBIDO

El funcionamiento premórbido fue cuantificado mediante la escala GAF (APA, 2000). Las medidas de esta escala funcionan con una escala numérica (de 1 a 100) en rangos de 10 puntos desde un deterioro severo a un funcionamiento superior.

4.13. EVALUACIÓN DE LA CONCIENCIA DE ENFERMEDAD

Los aspectos multidimensionales la conciencia de enfermedad fueron evaluados al inicio y a los seis meses de seguimiento mediante la versión española del Manual para la Evaluación y la Documentación de Psicopatología (AMDP) (Guy, 1979). El AMDP está compuesto de una evaluación de 100 síntomas psicopatológicos que son puntuados en una escala de 0 a 3. De la evaluación AMDP, 3 ítems sobre la conciencia de enfermedad fueron examinados: “no sentirse enfermo”, “pobre conciencia de enfermedad” y “rechazo al tratamiento” (ítems 97, 98, y 99, respectivamente). A partir de estos tres ítems se calculó un índice global de conciencia de enfermedad.

4.14. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La evaluación neuropsicológica fue llevada a cabo antes, al mes y a los seis meses de iniciar tratamiento antipsicótico y examinó funciones como la atención, la memoria, el procesamiento de la información y la función ejecutiva. Los test que se incluyeron fueron los siguientes: Test de Lateralidad de Annet (solo al inicio), Test de Fluencia verbal (número de animales evocados en un minuto) (Reitan and Wolfson, 1985), Trail Making-B Test (número de segundos que se tarda en unir números y letras) (Reitan and Wolfson, 1985), Escala de Memoria de Wechsler (WMS)(Wechsler, 1945) y cuatro tareas de la batería informatizada COGLAB (Spaulding et al., 1989; Penn et al., 1993) que son: Tiempo de reacción (que incluye el déficit asociado a la redundancia (RAD)); Enmascaramiento retrógrado (test de memoria icónica), test de vigilancia (Test de Asarnow que incluye golpes totales y falsas alarmas) y Wisconsin Card Sorting Test (WCST) que mide errores perseverativos y ensayos totales).

El índice intelectual general se llevó a cabo mediante la versión española del Test de Inteligencia no verbal TONI-2 (Brown et al., 1995).

Para obtener una medida cognitiva global (GCS), y normalizar las diferentes escalas de medida, se llevó a cabo un análisis factorial exploratorio de las 14 pruebas

cognitivas en cada momento de evaluación. El análisis factorial dio lugar a cuatro factores (valor propio=1), aunque una inspección de los tres argumentos de prueba de Scree test plots revelara que sólo un factor alcanzó el porcentaje mayor de varianza explicada. Así, se realizó la reducción a un factor y las variables de GCS basal, mes y seis meses, se salvaron. Se escogió la rotación oblicua para permitir a los factores ser correlacionados, como ocurre por lo general entre medidas cognitivas (Hair et al., 2005).

En el artículo sobre la DPNT y el rendimiento cognitivo, calculamos el Índice de Eficiencia Ejecutiva (EEI) con el WCST de la batería COGLAB tal y como han propuesto autores como (Gurpegui et al., 2007). El EEI= $[100 \times 1 / (\text{errores perseverativos} + \text{errores aleatorios} + 25)]$. En este mismo artículo, también se puntuaron las condiciones 2 y 3 del Test de Asarnow como una puntuación total de VSA (Gurpegui et al., 2007).

4.15. EVALUACIÓN MOTORA

Los SNM fueron valorados con la versión española de Gurpegui y Perez Costillas, (1994) de la escala NES (Buchanan and Heinrichs, 1989). Esta escala consta de 26 ítems que se agrupan en cuatro subescalas llamadas integración sensorial, coordinación motora, secuenciación de actos complejos y otros signos. Además, se calcula una puntuación total de SNM. La puntuación de cada ítem se realiza en función de la intensidad clínica con una puntuación de 0 (ausente), 1 (leve deterioro) y 2 (marcado deterioro), con excepción de los reflejos de hociqueo y chupeteo que se valoraron con una puntuación de 0 (ausente) o 2 (presente).

Las discinesias fueron evaluadas con la escala AIMS de movimientos anormales involuntarios (Guy, 1976). Esta escala consta de 7 ítems que se agrupan en movimientos faciales y orales (cara, labios y área perioral, mandíbula y lengua), de extremidades (superiores e inferiores) y del tronco (cuello, hombros, cadera). Todos estos ítems se puntúan según su intensidad clínica, con un rango de puntuaciones de 0 (ninguno) a 4 (severo).

El instrumento de medida de signos y síntomas extrapiramidales fue la escala SAS (Simpson and Angus, 1970). Esta escala consta de 10 ítems puntuados cada uno de ellos de 0 a 4 puntos. Además, obtuvimos puntuaciones para las 4 suubescalas de la escala SAS como hypocinesia (1 ítem), rigidez (la suma de 6 ítems), temblor (1 ítem) y glabella-salivación (2 ítems).

La acatisia fue medida con la escala BAS-R (Barnes, 1989). Esta escala consta de 4 ítems que evalúan los síntomas objetivos y subjetivos (conciencia y desasosiego) así como la valoración clínica global de la acatisia.

Los síntomas catatónicos fueron explorados con la escala MRS (Lund et al., 1991). Esta escala contiene 36 ítems de alteraciones motoras agrupadas en anormalidades de postura, tono y colaboración motora, movimientos (discinéticos, distónicos o manierísticos) de cara, cabeza, tronco y brazos, movimientos oculares, movimiento intencional, marcha, habla, comportamiento durante la entrevista y conducta referida. Todos los ítems fueron puntuados en función de la intensidad clínica con 0 (ausencia de anormalidad), 1 (anormalidad claramente presente) y 2 (anormalidad marcada o persistente).

4.16. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El programa estadístico que se utilizó en este proyecto fue el SPSS. Se realizaron diferentes análisis estadísticos para cada artículo publicado que detallamos a continuación:

4.16.1. Cuesta MJ, Jalón EG, Campos MS, Peralta V. Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. Br J Psychiatry. 2009 May;194(5):439-45.

En este artículo se aplicaron medidas descriptivas básicas cualitativas y cuantitativas para la muestra total y por grupos de tratamientos. Para variables que no seguían una distribución normal se aplicaron transformaciones z y logarítmicas.

Para comparar las características socio-demográficas y clínicas entre los cuatro grupos de tratamiento se emplearon el ANOVA de una vía y la χ^2 .

En la comparación de los resultados neuropsicológicos a lo largo de los seis meses de seguimiento según el tratamiento recibido se usó un Modelo Lineal General de medidas repetidas. Se introdujeron las evaluaciones en el momento basal, mes y seis meses como factor intra-sujetos y el tipo de tratamiento como factor inter-sujetos. También se llevó a cabo un ANCOVA de medidas repetidas empleando la evaluación inicial y las dosis de biperideno y de antipsicótico (equivalentes de clorpromazina en mgrs) como covariables.

Para informar sobre cuánto y en qué dirección un individuo ha cambiado la realización de pruebas repetidas en el tiempo y si este cambio es fiable y clínicamente significativo, calculamos los índices RCI_s y RCI_p que reciben el nombre de Índice de Cambio Fiable o *Reliable Change Index* (RCI_{simple} and $RCI_{practice}$). La fórmula para calcular el RCI_s es la siguiente: $RCI_s = (X_2 - X_1) / SE_{diff}$.

La X_2 y la X_1 son las puntuaciones de las pruebas neuropsicológicas a los 6 meses y basal, respectivamente. El error estándar de la diferencia (SE_{diff}) se obtuvo del test de medias entre los 6 meses y la basal para cada medida cognitiva. El RCI_s proporciona un valor estandarizado, que es el intervalo de confianza (IC) del SE_{diff} , y se obtiene multiplicando el SE_{diff} por un valor de la distribución de z (1,96 para un intervalo de confianza del 95 %, $p > 0,025$ en cada cola).

Para un individuo, el hecho de que el RCI_s sea $\geq RCI_s \times 95/100 \times (1,96 \times SE_{diff})$ es indicativo de un patrón de mejora estadísticamente significativo o de mejoría fiable. Si el RCI_s es $\leq RCI_s \times 95/100 \times (-1,96 \times SE_{diff})$ entonces refleja un patrón de empeoramiento estadísticamente significativo o de empeoramiento fiable y ambos, es probable que ocurran al azar sólo en el 5 % de la población. Si el RCI_s queda entre los límites del intervalo de confianza, entonces el RCI_s sugiere un patrón cognitivo estable o sin un cambio fiable.

Esta fórmula tiene en cuenta el efecto de la práctica mediante el cálculo del $RCI_{practice}$ (RCI_p). La corrección de la práctica consiste en la adición de una constante que se basa en el cambio medio a nivel de grupo.

La fórmula para calcular el $RCI_p = (X_2 - X_1) - (\mu_2 - \mu_1) + \text{practice effect} / SE_{diff}$, donde X_2 y X_1 son las puntuaciones directas de las pruebas neuropsicológicas a los 6 meses y basal respectivamente; μ_2 es la puntuación media a los seis meses y al mes y μ_1 es la puntuación media basal. Como medida de efecto de práctica en ausencia de un grupo de control sano, y debido al hecho que los modelos de predicción en muestras no clínicas no pueden ser transferibles a pacientes con esquizofrenia (Heaton et al., 2001a; Collie et al., 2004), usamos la diferencia de las medias entre las evaluaciones a los 6 meses y del mes para evitar el efecto del episodio agudo en la realización neuropsicológica basal.

De esta forma, el RCI "corregido" para los efectos de la práctica y cualquier diferencia significativa que se encuentre en el individuo, son cambios reales y no sólo debido al hecho de que se está realizando la misma prueba dos veces (Heaton et al., 2001a).

Para caracterizar la mejora cognitiva de nuestros pacientes se llevaron a cabo dos análisis de regresión lineal simple por pasos para variables demográficas y clínicas en las cuales los índices neuropsicológicos fueron introducidos como variables dependientes indicadoras o "dummy" (RCI mejora vs estable o no mejora). Teniendo en cuenta el efecto techo de las pruebas neuropsicológicas fue necesario incluir las pruebas basales con el resto de variables demográficas y clínicas.

4.16.2. Cuesta MJ, Peralta V, Campos MS, Garcia-Jalon E. Can insight be predicted in first-episode psychosis patients? A longitudinal and hierarchical analysis of predictors in a drug-naïve sample. Schizophr Res. 2011 Aug;130(1-3):148-5.

En este artículo se aplicaron transformaciones logarítmicas para variables que no seguían una distribución normal.

Para estudiar la relación entre la conciencia de enfermedad y determinadas variables tales como: 1) socio-demográficas, 2) ajuste premórbido, 3) trastornos de la personalidad premórbida, 4) DPNT, 5) estado psicopatológico y 6) rendimiento cognitivo, se llevó a cabo una serie de análisis de regresión jerárquica. Se incluyeron como variables dependientes las medidas de conciencia de enfermedad (tanto global basal y seis meses como de cada dimensión basal y a los seis meses).

Se clasificó a los pacientes en función de la evolución de su conciencia de enfermedad en tres grupos: pobre-estable, mejoría leve y mejoría importante. Entonces se llevó a cabo un ANCOVA univariado que comparó los tres grupos de evolución de la conciencia de enfermedad en función de variables socio-demográficas, de ajuste premórbido, de trastornos de la personalidad premórbida, de DPNT, de estado psicopatológico y de rendimiento cognitivo incluyendo la evaluación inicial de la conciencia de enfermedad como covariable. Cuando se detectaban diferencias significativas entre los grupos se empleó el procedimiento de los mínimos cuadrados.

4.16.3. Cuesta MJ, García de Jalón E, Campos MS, Ibáñez B, Sánchez-Torres AM, Peralta V. Duration of untreated negative and positive symptoms of psychosis and cognitive impairment in first episode psychosis. Schizophr Res. 2012 Nov;141(2-3):222-7.

En este artículo se resumen las características socio-demográficas y clínicas mediante un análisis descriptivo.

Las dimensiones positivas y negativas de la psicosis no tratada se dicotomizaron en “DPNT larga y corta” utilizando la mediana como punto de corte. A partir de esta transformación dicotómica se ajustó un modelo de efectos fijos para cada dimensión neuropsicológica, de cara a valorar el efecto de las dimensiones positiva y negativa de la DPNT sobre las dimensiones neuropsicológicas tanto basal como a lo largo del tiempo. Este modelo incluye como efectos fijos, la versión dicotomizada de la DPNT y el momento de la evaluación. Como efecto aleatorio el modelo incluye el individuo para representar la

correlación intra-individuo inducida por la estructura longitudinal de los datos. La interacción entre las variables dicotomizadas de la DPNT y el momento de evaluación también fue incluida para valorar si la evolución de las dimensiones neuropsicológicas diferían entre los grupos de la DPNT. Así mismo, se tuvo en cuenta el posible efecto de confusión de otras variables como la edad de inicio, el sexo o el nivel educativo.

4.16.4. Cuesta MJ, Sánchez-Torres AM, de Jalón EG, Campos MS, Ibáñez B, Moreno-Izco L, Peralta V. Spontaneous Parkinsonism Is Associated With Cognitive Impairment in Antipsychotic-Naive Patients With First-Episode Psychosis: A 6-Month Follow-up Study. Schizophr Bull. 2013 Sep 26.

En primer lugar, definimos el criterio de parkinsonismo espontáneo a partir de un punto de corte ≥ 4 en la puntuación total de la SAS, basándonos en estudios anteriores que estudian el parkinsonismo relacionado con antipsicóticos. Parece asumible que este punto de corte es un umbral suficientemente sensible para identificar las altas tasas de casos (Schooler and Kane, 1982; Peluso et al., 2012; Caroff et al., 2002; Miller et al., 2008). Del mismo modo, se obtuvo una puntuación total para las 4 subescalas de la SAS como son hipocinesia, rigidez, temblor y glabella-salivación.

El siguiente paso consistió en realizar un análisis descriptivo de la muestra y calcular las diferencias entre los grupos que presentaban PE de los que no lo presentaban en el momento inicial. Debido a la naturaleza de las variables, se emplearon test no paramétricos como el test de Kruskal-Wallis y la prueba exacta de Fisher.

Para investigar la relación entre el PE y el rendimiento cognitivo y otras alteraciones motoras, así como su evolución a lo largo del tiempo, se empleó el modelo de efectos fijos para cada combinación parkinsonismo-neurocognición/neuromotor. Cada modelo tuvo como variable respuesta, la variable cognitiva o neuromotora en cada evaluación (basal, 1 mes y 6 meses) y como efectos fijos, tanto el correspondiente momento de evaluación como la puntuación de parkinsonismo en ese momento. También se incluyó el efecto aleatorio para tener en cuenta la correlación intra-individuo debida a

la estructura longitudinal de los datos. La interacción entre las puntuaciones de parkinsonismo y el momento de evaluación también fue incluida para evaluar si la asociación entre las puntuaciones de parkinsonismo y el funcionamiento neuropsicológico cambiaba en el tiempo. A aquellas variables cuyos valores altos significaban deterioro se cambió la direccionalidad para el análisis lineal mixto. De esta manera, una mayor puntuación siempre indicaba un mejor funcionamiento cognitivo.

Así mismo, se tuvo en cuenta el posible efecto de confusión de otras variables como la edad de inicio, el sexo y el nivel educativo.

Para explicar diferencias según el tratamiento antipsicótico principal recibido durante el período de seguimiento y el diagnóstico DSM-IV-TR a los 6 meses (esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo frente a otros trastornos psicóticos), se ajustaron modelos adicionales incluyéndose como covariables (separadamente) en los modelos ya mencionados.

Finalmente, para evaluar la capacidad del PE en su forma categórica (SAS <4 versus SAS \geq 4) y de otras variables neuromotoras en la predicción neuropsicológica a los 6 meses, también comparamos los resultados (tanto a los 6 meses como el cambio durante el seguimiento) entre ambos grupos mediante el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

5. RESULTADOS

**5.1. COGNITIVE EFFECTIVENESS OF OLANZAPINE AND
RISPERIDONE IN FIRST-EPISEODE PSYCHOSIS.**

CUESTA MJ, JALÓN EG, CAMPOS MS, PERALTA V.

BR J PSYCHIATRY. 2009 MAY;194(5):439-45.

RESUMEN EN CASTELLANO

EFICACIA COGNITIVA DE RISPERIDONA Y OLANZAPINA EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS.

ANTECEDENTES: El deterioro cognitivo en los trastornos del espectro esquizofrénico es altamente prevalente e influye notablemente en el funcionamiento. **OBJETIVOS:** Caracterizar la eficacia cognitiva de fármacos antipsicóticos de segunda generación. **MÉTODO:** Se reclutaron consecutivamente cien pacientes con un primer episodio psicótico del espectro esquizofrénico no medicados previamente. De ellos, setenta y siete completaron la evaluación psicopatológica y neuropsicológica basal, al mes y a los seis meses. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con risperidona u olanzapina. Finalmente, se definieron cuatro grupos de asignación a tratamiento en su ajuste normal: risperidona, olanzapina, mixto (o que tuvieron que cambiar de antipsicótico) y grupo sin tratamiento antipsicótico en los últimos tres meses. **RESULTADOS:** No hubo diferencias en la eficacia cognitiva entre los cuatro grupos de tratamiento. El método de *Índice de cambio fiable (RCI)* demostró que casi la mitad de los pacientes mejoraron en la puntuación cognitiva global a los 6 meses de seguimiento. La mejora en las pruebas neuropsicológicas osciló entre un 17-54%. Un fuerte predictor de respuesta cognitiva fue un peor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas en el momento basal. La respuesta cognitiva fue moderadamente influenciada por un bajo rendimiento escolar premórbido y por el cociente intelectual. **CONCLUSIONES:** La mejora cognitiva relacionada con fármacos antipsicóticos de segunda generación apareció en las primeras 4 semanas de tratamiento y persistió a los 6 meses, independientemente del grupo de tratamiento. Una mayor disfunción cognitiva al inicio del estudio y una menor reserva cognitiva premórbida, predijeron la mejora cognitiva en nuestra muestra.

Este artículo ha sido eliminado por restricciones de derechos de autor

**5.2. CAN INSIGHT BE PREDICTED IN FIRST-EPI­SODE
PSYCHOSIS PATIENTS? A LONGITUDINAL AND
HIERARCHICAL ANALYSIS OF PREDICTORS IN A DRUG-
NAÏVE SAMPLE.**

CUESTA MJ, PERALTA V, CAMPOS MS, GARCIA-JALON E.

SCHIZOPHR RES. 2011 AUG;130 (1-3):148-56.

RESUMEN EN CASTELLANO

¿PUEDE PREDECIRSE LA CONCIENCIA DE ENFERMEDAD EN PACIENTES CON UN PRIMER EPISODIO PSICÓTICO? ANÁLISIS LONGITUDINAL Y JERÁRQUICO DE PREDICTORES EN UNA MUESTRA DE PACIENTES SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PREVIO.

ANTECEDENTES: La falta de conciencia de enfermedad es un fenómeno omnipresente en la psicosis, con gran repercusión en la práctica clínica y en el pronóstico de los pacientes. La falta de conciencia de enfermedad comprende componentes de "rasgo" y de "estado". Este trabajo está enfocado en buscar predictores de conciencia de enfermedad global y de sus dimensiones en el momento basal y durante un periodo de 6 meses de seguimiento después de la remisión del episodio agudo en una muestra de pacientes con un primer episodio de psicótico no expuestos previamente a tratamiento antipsicótico. **MATERIAL Y MÉTODO:** Finalmente setenta y siete pacientes fueron los que completaron en el momento basal y a los seis meses, una evaluación de conciencia de enfermedad, de características premórbidas, sintomatológica y neuropsicológica. Las medidas de conciencia de enfermedad sirvieron como variables dependientes en un modelo de regresión jerárquica múltiple. **RESULTADOS:** Las alteraciones de la personalidad premórbida y la duración de la psicosis no tratada (DPNT) predijeron significativamente puntuaciones de "estado" y "rasgo" de la conciencia de enfermedad global. La DPNT predijo significativamente la conciencia de enfermedad de "estado" medida como "rechazo al tratamiento" en el momento basal. Además, las alteraciones de la personalidad premórbida y la DPNT y con menor contribución de variables demográficas, funcionamiento cognitivo y dimensiones psicopatológicas, predijeron la conciencia de enfermedad de "rasgo" definida como la conciencia de enfermedad después de la remisión del episodio psicótico. Los pacientes que presentaron mayor mejoría en la conciencia de enfermedad mostraron mejor ajuste premórbido en adolescencia tardía, menos alteraciones en la personalidad premórbida (dimensiones sociopática, esquizoide y

esquizotípica), una DPNT más corta, menos síntomas positivos, negativos y desorganizados y un mejor rendimiento cognitivo en la prueba de Trail Making-B en la evaluación de los seis meses. CONCLUSIONES: Las alteraciones de la personalidad premórbida y la DPNT fueron los predictores de "rasgo" y de "estado" de la conciencia de enfermedad global y de sus dimensiones. Además, la mejora de la conciencia de enfermedad en pacientes con un primer episodio psicótico se relacionó con anomalías premórbidas (tanto en el ajuste como en la personalidad), una DPNT más corta, menor psicopatología y un mejor funcionamiento en pruebas cognoscitivas en los seis meses siguientes.

Este artículo ha sido eliminado por restricciones de derechos de autor

5.3. DURATION OF UNTREATED NEGATIVE AND POSITIVE SYMPTOMS OF PSYCHOSIS AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN FIRST EPISODE PSYCHOSIS.

CUESTA MJ, GARCÍA DE JALÓN E, CAMPOS MS, IBÁÑEZ B, SÁNCHEZ-TORRES AM, PERALTA V.

SCHIZOPHR RES. 2012 NOV;141(2-3):222-7.

RESUMEN EN CASTELLANO

DURACIÓN DE SÍNTOMAS NEGATIVOS Y POSITIVOS SIN TRATAR Y DETERIORO COGNITIVO EN UN PRIMER EPISODIO PSICÓTICO.

ANTECEDENTES: La duración de la psicosis no tratada (DPNT) se ha asociado de forma significativa con un mal pronóstico clínico y social en pacientes con un primer episodio psicótico, pero no se ha establecido claramente una asociación con el rendimiento cognitivo. **MÉTODO:** Setenta y siete pacientes con un primer episodio psicótico sin tratamiento antipsicótico previo fueron evaluados en el momento basal, al mes y a los seis meses. Se evaluaron dimensiones subyacentes de la DPNT (síntomas prodrómicos generales, positivos, negativos y desorganizados) utilizando la escala *Symptom Onset in Schizophrenia* (SOS) (Perkins et al., 2000). Para evaluar el efecto de la DPNT en el estado neuropsicológico de los pacientes, se llevó a cabo un modelo de efecto mixto lineal para cada dimensión neuropsicológica. Estos modelos incluyeron una versión dicotómica de la DPNT (duración corta frente a larga) como efectos fijos, varias variables de ajuste para tener en cuenta las diferencias de los pacientes y un efecto aleatorio para incorporar la estructura longitudinal de los datos. **RESULTADOS:** Los pacientes con una duración más corta tanto de síntomas negativos como de síntomas positivos no tratados superaron a los pacientes con una duración más larga de síntomas sin tratar en tareas de memoria y en una tarea visual pre-atencional, pero no les superaron en fluidez verbal, atención, tiempo de reacción, procesamiento visual y funciones ejecutivas. **CONCLUSIONES:** Este estudio proporciona un apoyo adicional a una intervención temprana para acortar la DPNT y así facilitar un mejor resultado en la memoria y la atención de los pacientes con un primer episodio psicótico.

Este artículo ha sido eliminado por restricciones de derechos de autor

**5.4. SPONTANEOUS PARKINSONISM IS ASSOCIATED WITH
COGNITIVE IMPAIRMENT IN ANTIPSYCHOTIC-NAIVE
PATIENTS WITH FIRST-EPISEODE PSYCHOSIS: A 6-MONTH
FOLLOW-UP STUDY.**

CUESTA MJ, SÁNCHEZ-TORRES AM, DE JALÓN EG, CAMPOS MS,
IBÁÑEZ B, MORENO-IZCO L, PERALTA V.

SCHIZOPHR BULL. 2013 SEP 26.

RESUMEN EN CASTELLANO

EL PARKINSONISMO ESPONTÁNEO SE ASOCIA CON DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON UN PRIMER EPISODIO PSICÓTICO SIN TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO PREVIO: ESTUDIO DE SEGUIMIENTO A 6 MESES.

ANTECEDENTES: Cada vez hay más evidencia de que el parkinsonismo y otros signos extrapiramidales son muy prevalentes en pacientes con un primer episodio psicótico que nunca han sido expuestos a antipsicóticos. Sin embargo, no se han aclarado todavía los correlatos neurocognitivos del parkinsonismo en esta población. **MÉTODO:** Este estudio incluyó setenta y siete pacientes consecutivos con primer episodio psicótico no tratados previamente con antipsicóticos. Se realizó una evaluación clínica, cognitiva, así como una exploración específica de alteraciones motoras en 3 momentos (basal, 1 mes y 6 meses). Cada alteración motora se evaluó con una escala de evaluación estándar y en concreto, para la evaluación de los signos extrapiramidales se utilizó la *Simpson-Angus Scale* (SAS). Para explorar las relaciones longitudinales entre las puntuaciones de parkinsonismo y el deterioro cognitivo, se construyeron modelos lineales mixtos. **RESULTADOS:** Las puntuaciones de parkinsonismo mostraron fuertes asociaciones longitudinales significativas con déficits en memoria, función ejecutiva y atención. El parkinsonismo espontáneo al inicio del estudio (puntuación total de la SAS y puntuación de subescalas de hipocinesia y rigidez) mostró valores predictivos altos para el deterioro cognitivo a los 6 meses. Además, el parkinsonismo espontáneo también tuvo un elevado valor predictivo para detectar signos neurológicos menores, pero no para detectar discinesia, acatisia y anomalías catatónicas puras. No se encontró valor predictivo para las subescalas de glabella-salivación o temblor de la escala SAS. **CONCLUSIONES:** Estos resultados enfatizan la importancia de la evaluación de los signos parkinsonianos antes de comenzar a administrar fármacos antipsicóticos y, caracterizan estas alteraciones como manifestaciones principales de la enfermedad psicótica con un alto valor predictivo para el deterioro cognitivo.

Este artículo ha sido eliminado por restricciones de derechos de autor

RESULTADOS COMPLEMENTARIOS NO PUBLICADOS

TABLA COMPLEMENTARIA. Descriptivos basales de las pruebas neuropsicológicas en pacientes y datos normativos.

	N	MEDIA	DS	N	MEDIA	DS	PC
FV¹	77	16,95	7,04				6-10
TMT-B²	77	161,75	110,21				<1
WMS Total³	77	47,47	13,17				
Mem Log H	53	5,73	3,45	98	10,87	3,58	
Mem Log M	24	5,56	3,82	100	10,19	3,84	
Mem Digit H	53	9,15	2,19	98	10,84	2,55	
Mem Digit M	24	9,12	2,07	100	10,35	2,32	
Repr Visual H	53	8,56	3,88	98	12,07	2,45	
Repr Visual M	24	7,07	3,53	100	11,42	2,76	
Aprend Aso H	53	9,54	4,68	98	16,75	3,30	
Aprend Aso M	24	10,58	4,68	100	16,50	4,45	
COGLAB⁴:							
TR (mseg)	77	307,65	86,64	140	232,22	31,03	
Enm Retr	75	37,60	13,04	140	19,91	0,55	
WCST EP	76	12,01	7,66	140	9,55	4,98	
WCST EJ Totales	76	50,92	21,76				
Asarnow GT	75	8,12	1,41	140	9,30	0,44	
Asarnow FA	75	1,13	3,08	140	0,336	0,62	
TONI-2⁵	77	95,75	18,41				38

FV: Fluencia verbal; **TMT-B:** Trail Making Test-B; **WMS Total:** Puntuación Total del Wechsler Memory Scale; **Mem Log H:** Memoria lógica del WMS en hombres; **Mem Digit M:** Memoria de dígitos del WMS en mujeres; **Repr Visual:** Reproducción visual del WMS; **Aprend Aso:** Aprendizaje asociado del WMS; **TR:** Tiempo de reacción; **Enm Retr:** Enmascaramiento retrógrado; **WCST EP:** Errores perseverativos del Wisconsin Card Sorting Test; **WCST EJ Totales:** Ejercicios Totales del WCST; **Asarnow FA:** Falsas alarmas del Test Asarnow; **Asarnow GT:** Golpes Totales del test Asarnow.

¹: Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, Calvo L, Palomo R, Aranciva F, Tamayo F, Peña-Casanova J. Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for verbal fluency tests. *Neurologia*. 2013 Jan-Feb;28(1):33-40.

²: Tamayo F, Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, Calvo L, Palomo R, Aranciva F, Peña-Casanova J. [Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults Project): norms for the verbal span, visuospatial span, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test and Symbol Digit Modalities Test]. *Neurologia*. 2012 Jul-Aug;27(6):319-29.

³: Wechsler DA. Standardized memory scale for clinical use. *J Psychology* 1945; 19: 87-95.

⁴: Spaulding W, Garbin CP, Dras SR. Cognitive abnormalities in schizophrenic patients and schizotypal college students. *J Nerv Ment Dis* 1989; 177: 717-28.

⁵: Brown L, Sherbenou RJ, Johnsen SK. TONI-2 Test de Inteligencia No Verbal. TEA Ediciones, 1995.

GRÁFICO COMPLEMENTARIO. Evolución de los test neuropsicológicos a lo largo de los 6 meses de seguimiento (medias).

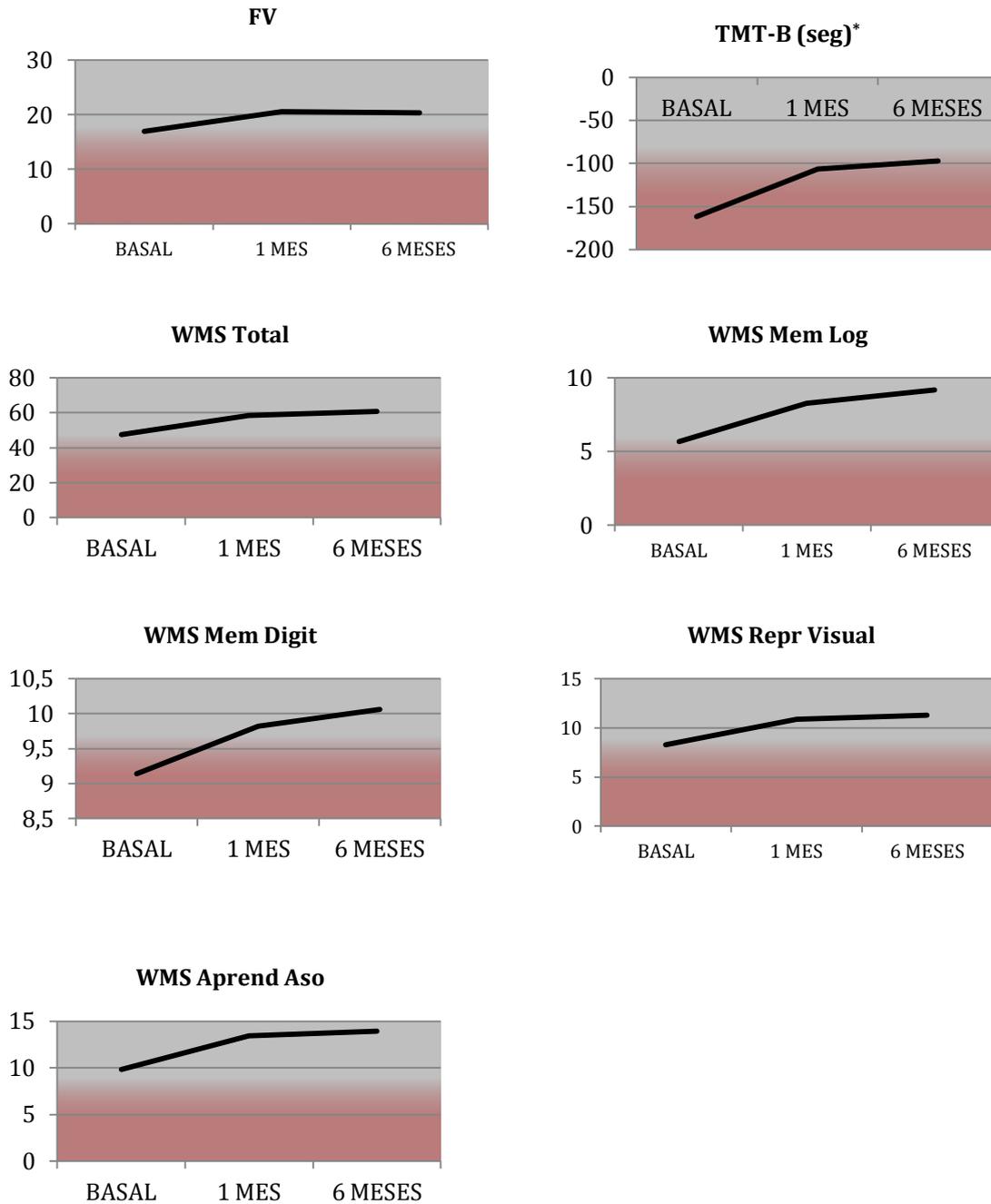
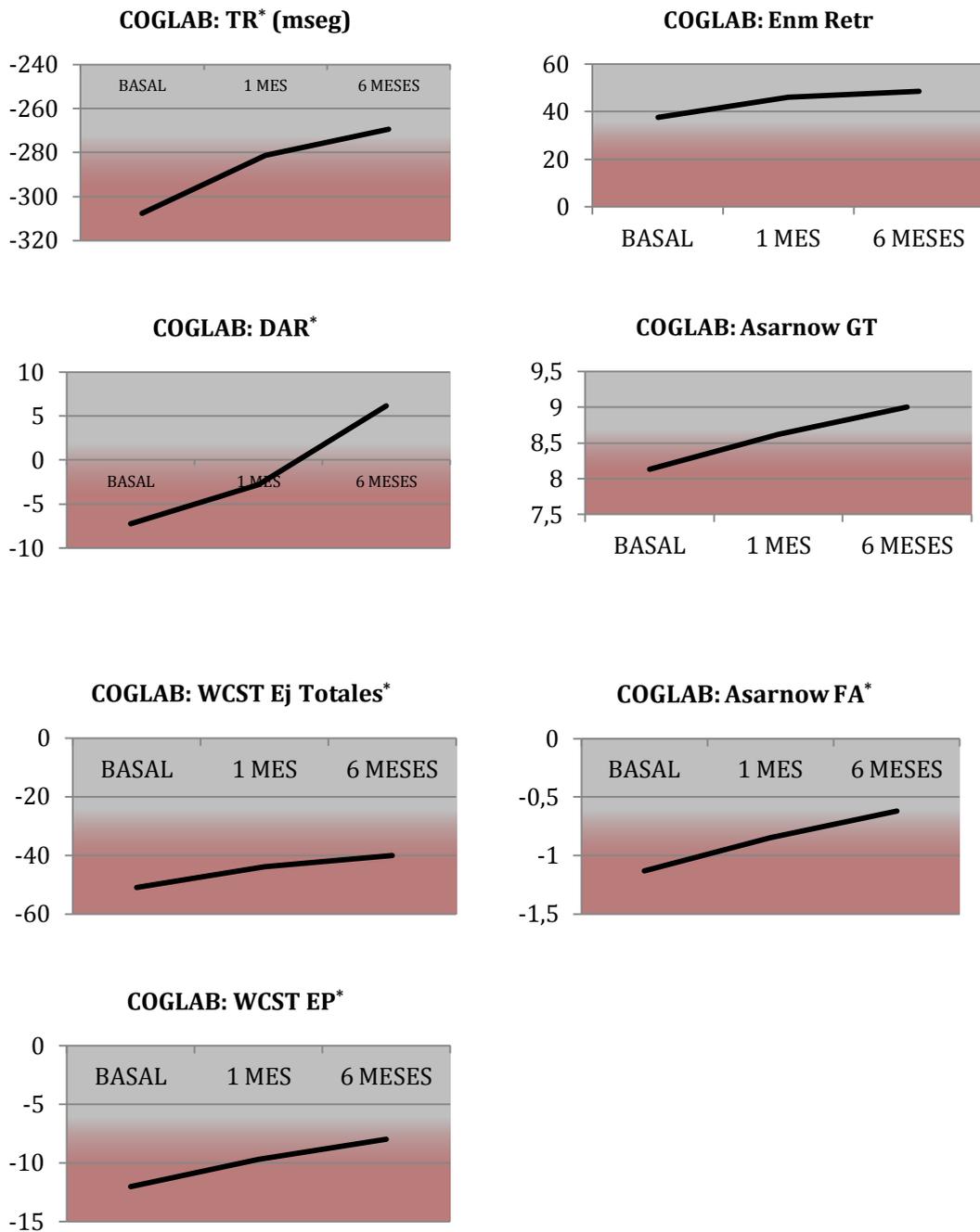


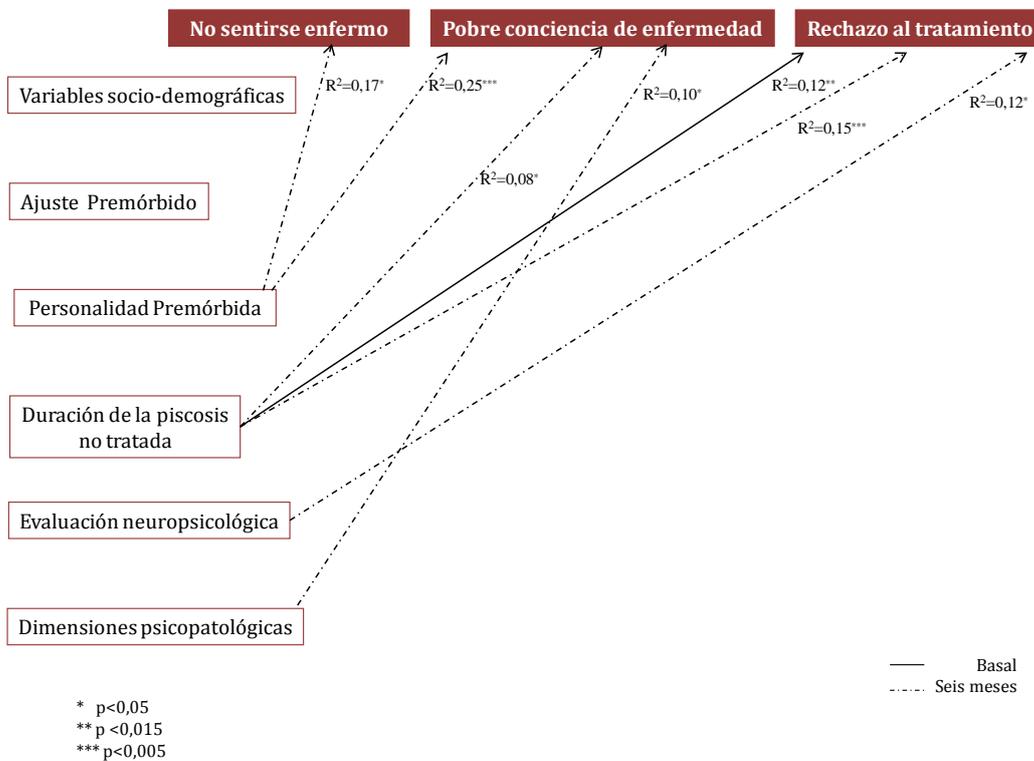
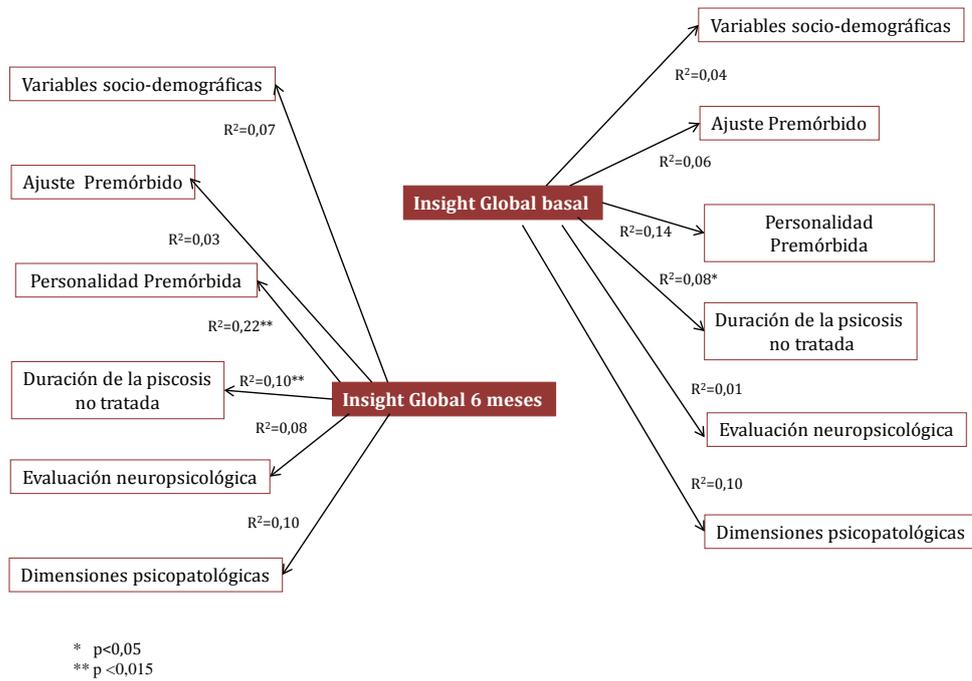
GRÁFICO COMPLEMENTARIO (Continuación).



FV: Fluencia verbal; **TMT-B:** Trail Making Test-B; **WMS Total:** Puntuación Total del Wechsler Memory Scale; **Mem Log:** Memoria lógica del WMS; **Mem Digit:** Memoria de dígitos del WMS; **Repr Visual:** Reproducción visual del WMS; **Apren Aso:** Aprendizaje asociado del WMS; **TR:** Tiempo de reacción; **DAR:** Déficit asociado a la redundancia; **Enm Retr:** Enmascaramiento retrógrado; **WCST EP:** Errores perseverativos del Wisconsin Card Sorting Test; **WCST EJ Totales:** Ejercicios Totales del WCST; **Asarnow FA:** Falsas alarmas del Test Asarnow; **Asarnow GT:** Golpes Totales del test Asarnow.

* Resultados con signos invertidos.

FIGURA COMPLEMENTARIA. Influencia de variables socio-demográficas, clínicas y neuropsicológicas en la conciencia de enfermedad global y sus dimensiones.



6. DISCUSIÓN

Esta tesis doctoral basada en los cuatro artículos presentados previamente, estudia el rendimiento neuropsicológico, su evolución y su relación con variables premórbidas, clínicas y motoras en pacientes que presentan un primer episodio psicótico y no han recibido previamente tratamiento antipsicótico.

A continuación, discutiremos los resultados que hemos obtenido en nuestros trabajos con los publicados por otros autores.

6.1. Cognitive effectiveness of olanzapine and risperidone in first-episode psychosis. Br J Psychiatry. 2009 May;194(5):439-45.

En este primer artículo hemos querido estudiar el rendimiento cognitivo de pacientes que presentan un primer episodio psicótico y todavía no han comenzado a recibir tratamiento con antipsicóticos. En primer lugar, hemos analizado el rendimiento cognitivo en el momento basal, así como su evolución a lo largo de los seis meses de seguimiento, teniendo en cuenta el tipo de antipsicótico recibido. En segundo lugar, hemos buscado indicadores individuales pronósticos de buena respuesta cognitiva.

De manera general, podemos concluir que cualquier cambio longitudinal en el rendimiento cognitivo depende de factores relacionados con el individuo, factores relacionados con la propia prueba neuropsicológica y factores relacionados con el efecto del tratamiento. De manera más específica, señalamos tres principales conclusiones obtenidas de este estudio en particular. La primera conclusión es que no existen diferencias en el rendimiento cognitivo entre los cuatro grupos de tratamiento (risperidona, olanzapina, los que han cambiado o los que no han tomado tratamiento en los últimos tres meses de seguimiento). La segunda conclusión es que casi un 50 % de la muestra mejora el rendimiento cognitivo global a lo largo de los seis meses de seguimiento. La tercera y última conclusión es que el perfil clínico a nivel individual está fuertemente influenciado por un peor rendimiento cognitivo en el momento basal, y moderadamente influenciado por un peor rendimiento premórbido escolar y un menor CI.

Tal y como se muestra en la Tabla del apartado de Resultados Complementarios No Publicados (pág., 108), el rendimiento cognitivo de nuestros pacientes en el momento basal se situó entre 0,5 y 2 desviaciones estándar por debajo de la normalidad. Estos resultados coinciden con los datos publicados por otros autores (Spaulding et al., 1989; Wechsler, 1969; Hoff et al., 1999; Bilder et al., 2000; Hill et al., 2004, 2014; Galderisi et al., 2009; Casals-Coll et al., 2012; Tamayo et al., 2012). Además, la afectación en el rendimiento neuropsicológico de nuestros pacientes fue generalizada,

tal y como muestran los resultados en las pruebas de memoria, atención y funciones ejecutivas y defienden autores como Mohamed et al., (1999), Bilder et al., (2000), Gold et al., (2009), Galderisi et al., (2009) o Hill et al., (2014).

En el Gráfico también del apartado de Resultados Complementarios No Publicados (pág., 109), podemos observar que todos los test neuropsicológicos excepto el tiempo de reacción y las falsas alarmas del test de Asarnow mejoraron al cabo de los seis meses de seguimiento.

Tanto en la exhaustiva revisión sistemática de Bozikas and Andreou (2011) como en el meta-análisis de Bora and Murray (2014), se concluye en base a los resultados de las investigaciones, una estabilidad o incluso una mejoría en el rendimiento cognitivo a lo largo del tiempo. Muchos de los estudios analizados relacionan la mejoría cognitiva con la reducción de síntomas tanto positivos, negativos o globales (Hoff et al., 1999; Keefe et al., 2006; Nopoulos et al., 1994; Gold et al., 1999; Bilder et al., 1991; Censits et al., 1997; Davidson et al., 2009; Bora y Murray, 2013). Otros autores también constatan la asociación entre una peor evolución del rendimiento cognitivo y el mayor número de recaídas a lo largo del tiempo (Rund et al., 2007; Barder et al., 2013).

Según nuestros resultados, la mejoría en el rendimiento cognitivo a lo largo del tiempo no se puede explicar como resultado de la reducción de síntomas psicopatológicos puesto que el análisis de regresión múltiple muestra que el cambio en la psicopatología sólo explicó una cantidad muy pequeña de la varianza, y además, no en todas las pruebas neuropsicológicas.

En nuestro estudio, al igual que en el trabajo de Goldberg et al., (2007), la mejoría de las pruebas cognitivas tuvo lugar entre el momento basal y el primer mes, estabilizándose posteriormente. La gran mayoría de trabajos incluyen muestras de pacientes ya estabilizados y en tratamiento farmacológico (Bozikas and Andreou, 2011), mientras que en nuestra muestra los pacientes no habían comenzado a tomar antipsicóticos. En el meta-análisis de Bora and Murray (2014), sin embargo, no

hallan diferencias en la magnitud de la mejora cognitiva observada en un año de la observada en los 2, 3 o incluso 5 años posteriores.

Como se ha comentado previamente, el rendimiento cognitivo en nuestros pacientes mejoró a lo largo de los seis meses de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación pero no encontramos diferencias significativas en la evolución del rendimiento cognitivo según el tipo de antipsicótico. En esta misma línea, autores como Hill et al., (2004) tampoco detectaron diferencias significativas en el rendimiento cognitivo entre pacientes tratados con antipsicóticos de primera o segunda generación (risperidona vs haloperidol) al cabo de dos años de seguimiento de pacientes con un primer episodio psicótico. En el trabajo de Goldberg et al., (2007), tampoco hallaron diferencias entre risperidona y olanzapina respecto al rendimiento cognitivo en pacientes con un primer episodio psicótico, aunque la duración del estudio fue solo de 16 semanas. Keefe and Harvey, (2012) tras una revisión de artículos como el CATIE (Keefe et al., 2007) o el EUFEST (Davidson et al., 2009), no describen diferencias significativas entre antipsicóticos de primera y de segunda generación en cuanto a la mejora del rendimiento cognitivo con un pequeño efecto positivo de los antipsicóticos en la cognición y sin diferencias entre los antipsicóticos atípicos entre sí. Otros autores como Crespo-Facorro et al., (2009) no observan diferencias en el patrón de cambio cognitivo entre olanzapina, risperidona y haloperidol en un año de seguimiento. Sin embargo, en el trabajo de Purdon et al., (2000) sí demuestran una ligera ventaja de olanzapina frente a risperidona y haloperidol en el rendimiento cognitivo en 54 semanas de seguimiento.

Algo que no esperábamos encontrar en nuestros resultados fue la ausencia de diferencias significativas en el rendimiento cognitivo en aquellos pacientes que abandonaron el tratamiento farmacológico en los últimos meses de seguimiento. Lo más plausible sería encontrar un peor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas en los pacientes que abandonaron el tratamiento farmacológico a los seis meses de seguimiento. En el artículo de Hill et al., (2004) se observa que al cabo de dos años de seguimiento de

pacientes con un primer episodio psicótico, no había diferencias significativas en el rendimiento cognitivo entre los pacientes que se habían mantenido con antipsicóticos durante el periodo de seguimiento respecto a los que lo abandonaron. Esto puede explicarse por el hecho de que la capacidad de mejora cognitiva de los antipsicóticos se mantiene meses después del abandono no observándose una mejoría significativa inmediata después del abandono de la medicación, tal y como defienden algunos autores como Faber et al., (2012).

La mejoría observada en el rendimiento cognitivo en los pacientes con un primer episodio psicótico evaluados está sujeta al posible efecto de los cambios en la psicopatología, al efecto del propio antipsicótico en la cognición, pero también al posible efecto de la práctica (Goldberg et al., 2007; Szöke et al., 2008). Un estudio de características similares al nuestro como es el de Goldberg et al., (2007) en el que también demuestran una mejoría en el rendimiento cognitivo al cabo 16 semanas de seguimiento, relaciona la mejoría en el rendimiento cognitivo con el efecto de la práctica puesto que la magnitud de la mejora observada en el grupo de pacientes era similar a la observada en el grupo control. Este autor propone una serie de alternativas para reducir el efecto de la práctica, como por ejemplo la elección y elaboración de determinados test neuropsicológicos que atenúen el efecto de la práctica, el diseño de determinados tipos de estudios clínicos y el empleo de determinados índices de cambio fiable (Goldberg et al., 2010).

En nuestro trabajo tenemos que destacar como aportación original que para evitar el posible efecto de la práctica y tener en cuenta la fiabilidad de los cambios intra individuales, incluimos una medida estadística como es *Reliable Change Index* (RCI). Ésta es una medida poco conocida y empleada en la literatura psiquiátrica. Según los resultados obtenidos, casi la mitad de la muestra mejoró significativamente su rendimiento cognitivo global tras seis meses de seguimiento sin que se le pueda atribuir la mejoría al efecto de la práctica ya que ésta se tuvo en cuenta mediante el cálculo del RCI_p . Hay que señalar que

nuestras frecuencias de cambio son algo mayores que las obtenidas en otros trabajos como el de Heaton et al., (2001b); Harvey et al., (2005) o Penadés et al., (2006) ya que obtienen una mayor proporción de pacientes dentro del intervalo del 90%, es decir, que se mantienen estables. Sin embargo, hay que señalar de nuevo que las características de nuestra muestra son muy diferentes ya que nuestros pacientes estaban sin medicación antipsicótica en el momento basal y eran primeros episodios.

En nuestro estudio ningún paciente obtuvo puntuaciones por debajo de su nivel basal. Sin embargo, hay pacientes que quedaron clasificados como de “empeoramiento” mediante el RCI_s y RCI_p . La explicación más plausible a este hecho, es que los pacientes no mejoraron de manera clínicamente significativa todo lo que se esperaba, tal y como se muestra en la Figura DS1 del artículo original.

En resumen, la mejora individual para cada medida neuropsicológica en base a los métodos de RCI reveló que, cuanto mayor sea el deterioro cognitivo en la evaluación basal, mayor es la tasa de mejoría con el tratamiento. Sin embargo, cuando los perfiles individuales se compararon entre los pacientes que mostraron mejoría con los que empeoraron en el RCI, descubrimos una limitación de este método: los que comenzaron con puntuaciones altas no pudieron demostrar mejora debido a un efecto de techo relacionado con la capacidad de mejorar en las pruebas neuropsicológicas más allá de los límites normales. Estos pacientes realizaron bien al principio las pruebas neuropsicológicas y lo siguieron haciendo durante el seguimiento. Como consecuencia, su cambio cognitivo fue claramente inferior a los que empezaron en niveles muy bajos de rendimiento.

El objetivo final de este estudio fue encontrar factores predictores individuales de buen rendimiento cognitivo para lo cual realizamos un análisis de regresión lineal múltiple por pasos. En todos los análisis realizados resultó significativo el rendimiento basal, explicando entre el 50-75% de la varianza para cada test aproximadamente incluido el GCS. Los factores premórbidos como el rendimiento escolar, el GAF-p y las puntuaciones

basales en depresión y desorganización fueron las siguientes variables con más peso en la varianza, aunque no resultaron en todos los test neuropsicológicos mostrando unos niveles de varianza explicada muy bajos (1-4%). Cuando no se introdujo el rendimiento basal en el análisis de regresión, aparecieron como relevantes otras variables tales como el CI ($R^2=5\%-17\%$), el rendimiento escolar ($R^2=9\%-17\%$), el GAF-p ($R^2=6\%-8\%$), la puntuación en síntomas positivos y de desorganizados basales ($R^2=6-14\%$) o la dosis de clorpromazina a los 6 meses ($R^2=6\%$).

Los factores premórbidos se han relacionado con el rendimiento cognitivo en algunos trabajos publicados. Por ejemplo, Gonzalez-Blanch et al., (2008) demuestran que el funcionamiento premórbido social predice la función ejecutiva, destreza motora y la atención sostenida con una R^2 que varía entre un 8%-20%. Así mismo, observan que el funcionamiento académico predice la comprensión verbal, la memoria y el aprendizaje verbal con una R^2 situada entre un 6%-23%. En el trabajo de Ayesa-Arriola et al., (2013), el IQ premórbido, la puntuación basal de memoria verbal y destreza motora son los predictores significativos del funcionamiento cognitivo global a los 3 años de seguimiento, con una R^2 del 51%. En el reciente trabajo de Lutgens et al., (2014) el rendimiento escolar en la infancia parece ser el mejor predictor del rendimiento cognitivo (rendimiento cognitivo global y memoria verbal) con una varianza explicada del 11% y del 15 %, respectivamente. Otros autores destacan también otros tipos de variables predictoras de rendimiento cognitivo tales como la DPNT, los síntomas clínicos basales, el número de recaídas o las alteraciones motoras (Barnes et al., 2008; Goldberg et al., 2007; Rund et al., 2007; Cuesta et al., 2013).

En la literatura, el concepto de “reserva cognitiva” (RC) se ha propuesto para explicar la disyunción entre el grado de daño cerebral y sus manifestaciones clínicas. La RC postula que las diferencias individuales en los procesos cognitivos o redes neuronales subyacentes a la ejecución de tareas, permiten a algunas personas hacer frente mejor que otros con daño cerebral (Stern, 2002; 2009). La RC está operacionalizada a través del

cociente intelectual (CI) y otras variables como el nivel educativo y ocupacional (Stern, 2002; Barnett et al., 2006). Una menor RC, y por lo tanto un menor CI en la infancia, se ha relacionado con un mayor riesgo de trastornos neuropsiquiátricos en la edad adulta (Barnett et al., 2006; Koenen et al., 2009).

Precisamente, un resultado novedoso de nuestro estudio fue el hecho de que un menor CI premórbido predijera una mejora cognitiva durante 6 meses de tratamiento al contrario que lo publicado previamente en la literatura, donde se aprecia que un mayor CI premórbido o un buen rendimiento escolar, favorecen un mejor rendimiento neuropsicológico (Rund et al., (2007); van Winkel et al., (2007); Leeson et al., (2011); de la Serna et al., (2013) o Ayesa et al., (2013)). Esto implica que los pacientes con una mayor "reserva cognitiva", que ya están experimentando cambios cognitivos relacionados con la esquizofrenia, tengan rendimientos neuropsicológicos dentro de la normalidad hasta que el deterioro agudo es severo. Del mismo modo, los pacientes con baja reserva cognitiva son menos capaces de compensar los déficits cognitivos y, en consecuencia, son propensos a desarrollar una mayor disfunción cognitiva relacionada con el episodio agudo y muestran una gama más amplia de variabilidad intra-individual en las pruebas cognitivas.

6.2. Can insight be predicted in first-episode psychosis patients? A longitudinal and hierarchical analysis of predictors in a drug-naïve sample. Schizophr Res. 2011 Aug;130(1-3):148-56.

Este segundo artículo incluido en la presente tesis doctoral analiza la evolución de la conciencia de enfermedad global así como la de sus dimensiones subyacentes a lo largo de seis meses de tratamiento en una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico no tratados previamente con antipsicóticos. Además, estudia la capacidad predictiva de variables socio-demográficas, clínicas y neuropsicológicas para la conciencia de enfermedad en el momento basal y tras la remisión del episodio psicótico.

A la luz de los resultados obtenidos, podemos destacar tres hallazgos principales en este trabajo. El primero es que la conciencia de enfermedad es un fenómeno dinámico y complejo que evoluciona conforme transcurre el episodio psicótico y comprende propiedades de “estado” y de “rasgo”. En segundo lugar, se refuerza el carácter multidimensional de la conciencia de enfermedad puesto que hay diferencias en las variables predictoras que van desde puntuaciones globales a puntuaciones dimensionales. Y por último, que durante el primer episodio psicótico los pacientes que más mejoraron la conciencia de enfermedad mostraron un perfil caracterizado por mejores características premórbidas (ajuste y personalidad), una DPNT más corta, menos número de síntomas positivos y negativos a los seis meses y un mejor rendimiento en el test Trail Making-B también a los seis meses.

El carácter dinámico y complejo de la conciencia de enfermedad tanto global como de sus dimensiones subyacentes, se puede explicar por el hecho de que la conciencia de enfermedad mejoró a lo largo del episodio psicótico y porque la relación entre la conciencia de enfermedad y las variables socio-demográficas, premórbidas, clínicas o neuropsicológicas cambió según el momento de evaluación. Estudios como los de Weiler et al., (2000); Thompson et al., (2001); Mintz et al., (2004); Saeedi et al., (2007); Wiffen et al., (2010); Buchy et al., (2010); Parellada et al., (2011) o Quee et al., (2013) también han demostrado el carácter dinámico de la conciencia de enfermedad.

El hecho de que nuestros resultados confirmen las propiedades de “estado” y de “rasgo” de la conciencia de enfermedad es muy importante para poder determinar el pronóstico de la enfermedad, puesto que es posible predecir la conciencia de enfermedad. En nuestro caso, el componente de “rasgo” y de “estado” se demostró porque la DPNT y la personalidad premórbida predijeron la conciencia de enfermedad global y algunas dimensiones de la misma al inicio y a los seis meses. Por otro lado, la DPNT predijo el componente de “estado” de la conciencia de enfermedad medido como “rechazo al tratamiento” en el momento basal. Y finalmente, la personalidad premórbida, la DPNT y en menor medida la puntuación en psicopatología y el funcionamiento neuropsicológico basales predijeron el componente de “rasgo” de la conciencia de enfermedad tras la remisión del episodio psicótico. Nuestro grupo (Campos et al., 2011) y otros autores (Wiffen et al. 2010; Quee et al., 2011), también demostraron previamente estos dos componentes de la conciencia de enfermedad.

La relación entre las variables predictoras y la conciencia de enfermedad global y de sus dimensiones subyacentes también fue diferente, explicando entonces la multidimensionalidad de la misma. Ni las variables socio-demográficas, ni neuropsicológicas, ni psicopatológicas predijeron la conciencia de enfermedad global al inicio ni a los seis meses, pero sí algunas dimensiones de la conciencia de enfermedad a los seis meses. De hecho, David (1990) describió diferentes niveles de conciencia de enfermedad en los pacientes psicóticos (Figura 1, apartado de Introducción, pág., 24).

El rendimiento neuropsicológico basal no resultó ser un predictor de conciencia de enfermedad global en el momento basal ni a los seis meses. Pero si nos centramos en las dimensiones de la conciencia de enfermedad, entonces el rendimiento neuropsicológico basal predijo la dimensión de “rechazo al tratamiento” a lo largo del seguimiento. Además, aquellos pacientes que mejoraron más su conciencia de enfermedad a lo largo del episodio agudo realizaron mejor el TMT-B a los seis meses.

De todos los test neuropsicológicos, nuestros resultados solo encontraron relación entre el TMT-B y la conciencia de enfermedad. No hallamos asociación con otros test de funciones ejecutivas frecuentemente relacionados con la conciencia de enfermedad como el Wisconsin Card Sorting Test, (WCST) (Young et al., 1993; Lysaker and Bell, 1994; Cooke et al., 2005; Shad et al., 2006; Mutsasa et al., 2006; Orfei et al., 2008; Simon et al., 2009; Parellada et al., 2011) o con otras funciones cognitivas como la función temporal (Keshavan et al., 2004) o la memoria verbal (Wiffen et al., 2012). Tales discrepancias encontradas en nuestro trabajo entre el WCST y el TMT-B pueden tener dos orígenes diferentes. En primer lugar, mientras que el WCST es una medida de función ejecutiva, el TMT-B comprende un conjunto variado de procesos cognitivos como la memoria de trabajo y la capacidad de conmutación de tareas (Sánchez-Cubillo et al., 2009). En segundo lugar, el TMT-B es una tarea que depende del tiempo y se relaciona con la velocidad de procesamiento (Dickinson et al., 2007). Estos dos factores relacionados podrían explicar las diferencias significativas entre los pacientes que muestran mejoría en la conciencia de enfermedad respecto a los pacientes que no mejoran. Podemos presumir que la mejora de la conciencia de enfermedad en nuestra muestra de pacientes con un primer episodio psicótico, estaba más relacionada con la mejora en la velocidad de procesamiento que en la función ejecutiva.

La relación entre la DPNT y la conciencia de enfermedad apenas se ha estudiado a pesar de la importancia clínica. En nuestro caso, la DPNT fue la única variable que predijo la conciencia de enfermedad global en el momento basal y a los seis meses y también varias dimensiones de la misma tanto al inicio del episodio como a los seis meses. En este caso, la DPNT confirma el carácter dinámico, multidimensional y complejo de la conciencia de enfermedad y muestra que la DPNT es un potente predictor de conciencia de enfermedad, lo cual es importante a la hora de pensar en el pronóstico y en el tratamiento de los pacientes. Autores como Drake et al., (2000), Pek et al., (2006) o Parellada et al., (2011) también han encontrado relación entre la DPNT y la conciencia de enfermedad. Sin

embargo, aclarar las causas y las consecuencias de esta relación es complejo porque aunque una pobre conciencia de enfermedad puede llevar a una mayor DPNT (Drake et al., 2000), la relación puede ser también inversa. Así, cuanto mayor sea el tiempo de la psicosis sin tratar menor oportunidad de mejora para la conciencia de enfermedad. Otros trabajos en cambio como los de Wiffen et al., (2012) no han demostrado tal asociación, pero los resultados de la correlación miran en la misma dirección.

Nuestro trabajo mostró un resultado novedoso respecto al efecto duradero de las características premórbidas en la conciencia de enfermedad, incluso después del inicio de la enfermedad. Entre los resultados, encontramos que los pacientes que mejoraron más la conciencia de enfermedad después del episodio agudo tuvieron un mejor ajuste premórbido lo cual está en la línea de los resultados de los trabajos de Keshavan et al., (2004), Debowska et al., (1998), Wiffen et al., (2010) o Parellada et al., (2011) quienes también han hallado una asociación entre un mejor ajuste premórbido y una mayor conciencia de enfermedad.

En esta línea y basándonos en los resultados obtenidos en un trabajo anterior nuestro (Campos et al., 2011) donde obtuvimos una asociación significativa entre la conciencia de enfermedad y las dimensiones sociopáticas y esquizoides de la personalidad en pacientes con un primer episodio psicótico, incluimos otras variables en el análisis predictivo. Los resultados de este análisis de predicción mostraron a la personalidad premórbida como una variable predictora de la conciencia de enfermedad global y también de varias de sus dimensiones a los seis meses. Al igual que ocurre con la DPNT, aquellos pacientes con menor patología en la personalidad premórbida presentaron una mayor mejoría de la conciencia de enfermedad a lo largo de los seis meses. En esta misma línea, Ritsner and Blumenkrantz (2007) encontraron asociación entre una menor conciencia de enfermedad y comportamientos de búsqueda de la novedad y dependencia a la recompensa en pacientes esquizofrénicos crónicos. También, otros autores como

Lysaker et al., (1999) mostraron que mayores niveles de extroversión y psicoticismo predecían una menor variación de la conciencia de enfermedad.

Otra variable que generalmente se incluye en los estudios sobre la conciencia de enfermedad es la psicopatología. Nuestro diseño longitudinal nos ha permitido estudiar cómo los síntomas presentes al inicio y a los seis meses influyen en la conciencia de enfermedad en ese momento, pero también una vez remite el episodio agudo. La psicopatología al inicio no predijo la conciencia de enfermedad global en ningún momento, ni ninguna de sus dimensiones al inicio del estudio, pero sí la dimensión de “pobre conciencia de enfermedad” a los seis meses. Además, observamos que aquellos pacientes que mejoraron más su conciencia de enfermedad a lo largo del tiempo presentaron menos síntomas positivos y negativos a los seis meses. Tal y como han señalado otros autores (Mintz et al., 2003, 2004; Saeedi et al., 2007; Wiffen et al., 2010; Parellada et al., 2011; Buchy et al., 2010; Quee et al., 2014), por lo general esta relación suele ser inversa, de tal manera que a menor psicopatología mejor conciencia de enfermedad. Al contrario de lo observado por nosotros, muchos trabajos han encontrado una asociación positiva entre la conciencia de enfermedad y los síntomas depresivos sugiriendo que el hecho de tomar conciencia de enfermedad conlleva a la depresión (Mintz et al., 2003; 2004; Drake et al., 2004; Gharabawi, 2006; McEvoy et al., 2006; Saeedi et al., 2007; Buchy et al., 2010; Quee et al., 2014). Curiosamente, Parellada et al., (2011) relacionan la conciencia de enfermedad con la depresión de manera inversa al resto de los estudios.

La modesta fuerza de las correlaciones entre la conciencia de enfermedad y los síntomas psicopatológicos sugiere que la conciencia de enfermedad no es simplemente una función de los síntomas sino más bien un concepto separado, aunque relacionado, surgiendo directamente del proceso de enfermedad y pudiendo ser considerada como un síntoma “básico” y “primario” en la terminología de Bleuler (Bleuler, 1983; Cuesta and Peralta, 1994; Peralta and Cuesta, 1994; Cuesta et al., 2000).

Otras variables como la edad, el sexo y los años de educación, no obtuvieron un valor predictivo significativo para la conciencia de enfermedad en nuestro modelo, lo cual está en la línea de trabajos publicados anteriormente por nuestro equipo (Cuesta and Peralta, 1994) o por otros autores como Goldberg et al., (2001) o Markova, (2005). Sin embargo, otros estudios sí parecen relacionar la mayor edad, el sexo femenino o el mayor número de años de educación con una mayor conciencia de enfermedad (Peralta and Cuesta, 1994; Cuffel et al., 1996; Mintz et al., 2003; McEvoy et al., 2006; Mohamed et al., 2009; De Hert et al., 2009; Parellada et al., 2011).

Los resultados estadísticos no solo deben de ser la única base para esclarecer los factores causales, sino que también se pueden emplear otras estrategias como los criterios de Bradford-Hill para inferencias causales. Los principales criterios que se pueden utilizar para inferir causalidad son la prioridad temporal, la plausibilidad y la independencia. Las variables sociodemográficas, el ajuste premórbido y la personalidad premórbida satisfacen los criterios de prioridad y de independencia. Las características premórbidas, además, comparten también cierta plausibilidad entre los clínicos. Como se ha descrito anteriormente, la variable de DPNT puede cumplir los criterios de plausibilidad y de independencia, aunque no está claro si existe prioridad temporal con respecto a la conciencia de enfermedad tal y como describen Drake et al., (2000). Las alteraciones neuropsicológicas en pacientes no expuestos previamente a antipsicóticos puede preceder a los síntomas durante décadas como muestran estudios de cohortes longitudinales (Cannon et al., 2002, 2006; McCabe, 2008; Welham et al., 2009). Por último, los síntomas positivos y negativos son concomitantes con la conciencia de enfermedad, porque las dimensiones de la psicosis y alteraciones de la introspección emergen juntas como síntomas psicopatológicos en la psicosis. Meta-análisis publicados muestran que las alteraciones neuropsicológicas y los síntomas positivos y negativos tienen asociaciones moderadas con una peor conciencia de enfermedad en pacientes con esquizofrenia (Mintz et al., 2003; Alemán et al., 2006).

6.3. Duration of untreated negative and positive symptoms of psychosis and cognitive impairment in first episode psychosis. Schizophr Res. 2012 Nov;141(2-3):222-7.

En este tercer artículo incluido en la tesis doctoral hemos querido evaluar prospectivamente el impacto de la DPNT en el rendimiento cognitivo en una muestra de pacientes con un primer episodio psicótico no tratada previamente con antipsicóticos y, específicamente, averiguar si las dimensiones psicopatológicas de la DPNT influyen en la mejoría cognitiva después de iniciar el tratamiento con antipsicóticos.

Tras el análisis de los datos destacamos tres principales resultados. En primer lugar encontramos que los pacientes con una duración más corta de la dimensión positiva de la DPNT realizaron mejor las pruebas de enmascaramiento retrógrado y memoria lógica al inicio, sin encontrar diferencias significativas en el rendimiento cognitivo basal según la duración de la dimensión negativa de la DPNT. En segundo lugar, observamos que los pacientes mejoraron significativamente en casi todas las pruebas neuropsicológicas excepto en las falsas alamas del test Asarnow y en el Índice de Eficiencia Ejecutiva (EEI) a lo largo de los seis meses de tratamiento independientemente de la duración de los síntomas positivos y negativos sin tratar. Por último, encontramos un perfil de mejora cognitiva diferente en función de la duración de la psicosis sin tratar. De esta manera, los pacientes que mostraron una duración más corta de síntomas positivos y negativos sin tratar mejoraron más en memoria y atención que los pacientes con una duración más prolongada.

En el meta-análisis llevado a cabo por Perkins et al., (2005) sobre la DPNT y el pronóstico en primeros episodios psicóticos, estos autores sólo encontraron que una mayor intensidad de síntomas negativos se asociaba con una DPNT más larga pero no pudieron demostrar asociación con la intensidad de síntomas positivos o el funcionamiento cognitivo en el momento de iniciar el tratamiento antipsicótico. Estas diferencias con nuestros resultados se podrían explicar por el hecho de que pudieran

existir diferencias cognitivas basales, cosa que no existe en nuestra muestra o por la influencia de variables de confusión, que tampoco ocurre en nuestro caso.

Un resultado novedoso en nuestro trabajo fue que tanto la duración de los síntomas positivos como los negativos influyó en la evolución del rendimiento en memoria y atención. Estudios longitudinales llevados a cabo en primeros episodios psicóticos han informado de una estabilidad en el rendimiento cognitivo a lo largo del tiempo (Towsend and Norman, 2004; Addington et al., 2005; Rund et al., 2007; Rodríguez-Sánchez et al., 2013). Sin embargo, en estos estudios la evaluación basal ha tenido lugar una vez alcanzada la estabilización clínica y no en la fase previa al inicio del tratamiento. Como ya hemos publicado previamente (Cuesta et al., 2009), la mejoría suele ocurrir en las primeras semanas tras el inicio del tratamiento antipsicótico para posteriormente estabilizarse. Otros estudios longitudinales centrados en analizar la relación entre la DPNT y el rendimiento cognitivo en primeros episodios psicóticos (Townsend et al., 2002; Addington et al., 2004; Rund et al., 2007; Barnes et al., 2008) no encuentran tal asociación, excepto el estudio de Chang et al., (2013) que sí relaciona una mayor DPNT con un peor rendimiento en memoria. Otro estudio (Goldberg et al., 2009) correlaciona una DPNT más larga con una mejor realización de dos test neuropsicológicos en el momento basal y una mayor mejoría en una de estas dos pruebas a las 16 semanas. Sin embargo, estos autores interpretan los resultados como algo equívocos y falsos porque no se esperaban una relación significativa entre la DPNT y el rendimiento cognitivo.

Las diferencias metodológicas que hay entre los diferentes estudios pueden explicar que nuestros resultados, a pesar de su consistencia, no coincidan con los del resto de artículos. Entre estas limitaciones estarían las diferencias en las características de las muestras, ya que los pacientes son evaluados ya cuando han empezado el tratamiento antipsicótico y se encuentran en fase de estabilidad clínica (Townsend et al., 2002; Addington et al., 2004; Rund et al., 2007; Barnes et al., 2008) o son muestras mixtas (Goldberg et al., 2009). Otra diferencia metodológica sería que no emplean escalas

semiestructuradas excepto Townsend et al., (2002) y Addington et al., (2004) o que aunque todos parecen tener un diseño longitudinal autores como Addington et al., (2004) y Barnes et al., (2008) emplean un análisis trasversal y además otro estudio (Rund et al., 2007) tiene tasas de abandono muy elevadas (46,3%).

También hay que considerar a la hora de interpretar nuestros resultados y compararlos con el resto de trabajos, el hecho de que hemos tenido en cuenta potenciales variables de confusión que influyen en la relación entre la DPNT y el rendimiento cognitivo tal y como mencionan autores como (Verdoux et al., 2001) como son la edad de inicio, el género o el número de años de educación.

Otra potencial fuente de confusión en los estudios que incluyen la DPNT es la diferencia en el nivel de cuidados entre los países y las muestras debido a que se han introducido grandes variaciones de DPNT no sólo por la vía de acceso a la atención psiquiátrica (Barnes et al., 2008; Naqvi et al., 2009; Compton et al., 2011), sino también por las variables estructurales, tales como el ajuste premórbido (Norman et al., 2007) y las redes sociales premórbidas (Peralta et al., 2005).

6.4. Spontaneous Parkinsonism Is Associated With Cognitive Impairment in Antipsychotic-Naive Patients With First-Episode Psychosis: A 6-Month Follow-up Study. Schizophr Bull. 2013 Sep 26.

Este último artículo incluido en la tesis doctoral tiene como objetivo examinar la presencia de alteraciones motoras en pacientes con un primer episodio psicótico y no han recibido previamente tratamiento antipsicótico. Por un lado, hemos analizado la asociación de una de las alteraciones motoras más frecuentes en pacientes psicóticos, como es el parkinsonismo espontáneo (PE), con el rendimiento cognitivo. Y también, hemos estudiado la evolución de esta asociación a lo largo del tiempo.

Podemos destacar tres conclusiones principales de este trabajo. La primera conclusión es que en el momento basal, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentan PE de los que no en características socio-demográficas, psicopatológicas, otras alteraciones motoras no extrapiramidales (discinesias, acatisia o SNM) ni en la mayoría de variables cognitivas. La segunda conclusión, es que las puntuaciones de PE mostraron asociaciones longitudinales significativas con el deterioro en memoria, funcionamiento ejecutivo y atención a lo largo del tiempo. Estas asociaciones fueron fuertes en magnitud y significativas para la puntuación total de parkinsonismo y las subescalas de hipocinesia, rigidez, glabella y salivación pero no encontramos asociación significativa para la subescala de temblor. La última conclusión, es que el PE tuvo un alto valor predictivo de deterioro cognitivo y de SNM a los 6 meses, pero no de otras alteraciones motoras como discinesia, acatisia y síntomas catatónicos después de extraer el componente extrapiramidal de la escala MRS.

Además de estas importantes conclusiones tenemos que destacar la fortaleza de este trabajo porque por un lado, encontramos alteraciones motoras en pacientes con un primer episodio psicótico que no han tomado antipsicóticos previamente tal y como reflejan otros autores (Wolff and Driscoll, 1999; Honer et al., 2005; Pappa and Dazzan, 2009; Peralta et al., 2010b; Peralta and Cuesta, 2011; Peralta et al., 2011; Peralta et al.,

2012; Peralta et al., 2013) y por otro, porque es el primer estudio en demostrar la asociación entre las alteraciones motoras, como el PE, y el rendimiento cognitivo.

La prevalencia de PE en este estudio fue del 19,48 %. Esta prevalencia se encuentra dentro del rango de datos descritos en la literatura (Wolff and Driscoll, 1999; Honer et al., 2005; Cortese et al., 2005; Pappa y Dazzan, 2009; Walther and Strik, 2012). Sin embargo, a pesar de que nuestra tasa de PE queda dentro del rango de los estudios publicados hay que señalar que los estudios han empleado diferentes escalas y han establecido diferentes puntos de corte como umbrales para la identificación de un caso. La escala empleada en este trabajo es la *Simpson-Angus Scale* (SAS), que aunque ha sido criticada (Loonen and van Praag, 2007), ha demostrado ser un instrumento válido y fiable ya que permite identificar manifestaciones acinéticas que incluyen la acinesia y la rigidez, y las no acinéticas que incluyen temblor, salivación y reflejo glabellar. Nuestro grupo ha mostrado que esta división permite, a su vez, diferenciar entre las alteraciones primarias y secundarias al tratamiento antipsicótico (Peralta et al., 2013). Por ejemplo, pacientes con PE tienen una rigidez menos severa y menor salivación, que aquellos con un parkinsonismo secundario a antipsicóticos.

En este trabajo incluimos características socio-demográficas y clínicas como potenciales factores de confusión, para observar diferencias basales entre los pacientes que presentaban parkinsonismo espontáneo frente aquellos que no lo presentaban. Al igual que autores como McCreddie et al., (2005), no encontramos ninguna diferencia significativa entre los dos grupos de pacientes respecto a características demográficas (edad, sexo, años de educación o edad de inicio), variables relacionadas con la enfermedad (DPNT, funcionamiento en el año previo), ni tampoco con variables psicopatológicas tales como los síntomas negativos que generalmente se han asociado con una mayor severidad de parkinsonismo (Wolff and Driscoll, 1999; Honer et al., 2005; Peralta et al., 2010a; Peralta et al., 2010b; Peralta and Cuesta, 2011; Peralta et al., 2011). Al igual que nosotros, autores como Caligiuri et al., (1993), tampoco detectaron asociación entre los síntomas

parkinsonianos y la psicopatología a diferencia de Cortese et al., (2005), que sí obtuvieron una asociación entre los síntomas parkinsonianos y los síntomas positivos, negativos y desorganizados.

En nuestro trabajo, los pacientes con PE presentaron un peor rendimiento cognitivo a los 6 meses de seguimiento en memoria, atención y función ejecutiva. Precisamente estas alteraciones cognitivas son manifestaciones características de la esquizofrenia y otras psicosis (Heinrichs and Zakzanis, 1998; Green et al., 2004; Mesholam-Gately et al., 2009; Hoff et al., 1999; Bilder et al., 2000; Hill et al., 2004, 2013; Galderisi et al., 2009; Aas et al., 2014). Debido a ello, se ha llegado a plantear la posibilidad de que estos déficits reflejen un mismo sustrato neurobiológico y psicológico (Barch et al., 2012). En nuestro caso, la asociación entre el PE y el deterioro cognitivo no puede atribuirse a un peor rendimiento intelectual premórbido, ya que no se han encontrado diferencias en el CI premórbido, ni en años de educación de los pacientes o de los padres en pacientes con y sin PE.

A pesar de que la literatura muestra que el rendimiento cognitivo y las alteraciones motoras son más frecuentes e intensas en pacientes con esquizofrenia frente a otras psicosis (Smith et al., 2009; Reichenberg et al., 2009; Peralta and Cuesta, 2011), la asociación inicial entre el PE y el deterioro cognitivo también se mantuvo significativa al introducir el diagnóstico a los seis meses como covariable.

Tal y como hemos comentado en la introducción, las alteraciones motoras tienen un elevado porcentaje de solapamiento. En la evaluación basal, los pacientes con PE no mostraron diferencias significativas en discinesias, acatisia, catatonía o SNM frente a los pacientes que no presentan PE. Sin embargo a los 6 meses de seguimiento, los pacientes con PE sí presentaban más síntomas de acatisia y SNM. Estos hallazgos están en consonancia con los resultados de solapamiento entre las alteraciones motoras reflejadas en la literatura, tal y como describen las revisiones de Pappa and Dazzan (2009), Walther and Strik, (2012) o los trabajos originales realizados por nuestro grupo Peralta et al.,

(2010, 2012). Nuestros resultados confirman la asociación entre el PE y otras alteraciones motoras, encontradas previamente en el trabajo llevado a cabo por nuestro equipo (Peralta et al., 2012), en el que el temblor se correlaciona con la disinesia, y la rigidez con la catatonía y los SNM.

A pesar de que las alteraciones motoras están presentes antes del inicio del tratamiento con antipsicóticos, no hay duda de que los antipsicóticos (típicos o atípicos) pueden causar efectos secundarios neurológicos (Caroff et al., 2002). Por ello, podemos asegurar que los antipsicóticos pueden tanto mejorar las alteraciones motoras preexistentes como causar "de novo" síndromes neurológicos. Dicha dicotomía genera confusión respecto a si los trastornos motores en la esquizofrenia pueden ser fenómenos relacionados con la medicación o son síntomas inherentes a la enfermedad (Peralta and Cuesta, 2010). A tenor de los resultados obtenidos en este trabajo, destacamos la importancia de realizar una exploración neuromotora antes de comenzar el tratamiento antipsicótico. Sin esta exploración basal de comparación podemos malinterpretar cualquier síntoma motor que detectemos una vez iniciado el tratamiento con el antipsicótico, lo que nos lleva a reducir dosis, a cambiar de antipsicótico o a añadir medicación anticolinérgica. Además, la presencia de alteraciones motoras previas, pueden predecir alteraciones motoras más tardías, secundarias a una mayor sensibilidad a los antipsicóticos.

Para explorar el efecto del tratamiento antipsicótico introdujimos el tratamiento antipsicótico principal recibido durante el seguimiento, como una potencial variable de confusión en el análisis. Las significativas asociaciones entre el PE y el deterioro cognitivo permanecieron estables en casi todas las asociaciones estudiadas excepto en el tiempo de reacción. Por lo tanto, podemos concluir que el PE y el deterioro cognitivo tienen una base patofisiológica común.

Precisamente, para explicar la relación entre el parkinsonismo y el deterioro cognitivo en la psicosis podemos apoyarnos en la hipótesis de la dopamina revisada por

Howes and Kapur, (2009), aunque también hay otros neurotransmisores que intervienen en la enfermedad y en el proceso de la cognición. Estos autores señalan que la elevación de la función presináptica estriatal dopaminérgica podría ser el sustrato del vía final común, que la disregulación dopaminérgica está ligada a "la psicosis" más que a la esquizofrenia y que los cambios frontales/cognitivos no son necesariamente primarios, pero más bien podrían provenir de la disfunción estriatal. Para integrar nuestros hallazgos en el marco de la hipótesis de la dopamina y el funcionamiento de los ganglios basales, los pacientes psicóticos con PE podrían tener una coexistencia de hiperdopaminergia estriada presináptica (que explicaría la psicosis) con una hipodopaminergia estriada o subcortical, que expresaría signos parkinsonianos como la hipocinesia y la disfunción cognitiva. De acuerdo con esto último, en nuestro estudio la mayoría de las asociaciones significativas entre el PE con el deterioro cognitivo se relacionaron con los síntomas acinéticos del PE, en concreto con la hipocinesia y la rigidez, que generalmente están vinculadas a la disfunción del cuerpo estriado. En línea con esta hipótesis, un estudio reciente (Domellöf et al., 2011 y 2013) centrado en las primeras etapas de la enfermedad de Parkinson antes de la toma de medicación dopaminérgica, descubrió que los signos parkinsonianos estaban estrechamente relacionadas con deterioro cognitivo.

7. CONCLUSIONES

- 7.1. Los pacientes con un primer episodio psicótico no tratados previamente con antipsicóticos presentan un rendimiento neuropsicológico basal entre una y dos desviaciones estándar por debajo de la normalidad.
- 7.2. El rendimiento cognitivo en pacientes con un primer episodio psicótico no tratados previamente con antipsicóticos mejora en las 4 primeras semanas de tratamiento con antipsicóticos de segunda generación, y se mantiene estable a lo largo de los cinco meses siguientes de seguimiento. Esta mejoría no es debida al efecto de la práctica ni a la mejora en el estado psicopatológico.
- 7.3. No se encuentran diferencias significativas en el rendimiento cognitivo a lo largo de seis meses de seguimiento entre los cuatro grupos diferentes de tratamiento (pacientes tratados con risperidona y olanzapina, pacientes que cambian de tipo de antipsicótico y pacientes que abandonan el tratamiento farmacológico en los últimos tres meses de seguimiento).
- 7.4. Los predictores más significativos de buena respuesta cognitiva en pacientes con un primer episodio psicótico no expuestos previamente a tratamiento antipsicótico son el rendimiento neuropsicológico en el momento basal de la evaluación, el rendimiento escolar y el cociente intelectual.
- 7.5. La conciencia de enfermedad es un fenómeno dinámico y complejo que comprende características de estado que cambian a lo largo del episodio y de rasgo, que persisten a lo largo del mismo. Es también un fenómeno multidimensional porque existen diferencias en el conjunto de variables predictivas significativas de conciencia de enfermedad a nivel global frente sus dimensiones subyacentes.
- 7.6. La personalidad premórbida y la duración de la psicosis no tratada configuran significativamente la conciencia de enfermedad y son sus principales predictores tanto al inicio del episodio psicótico como tras la remisión del mismo.
- 7.7. Los pacientes que mejoran significativamente la conciencia de enfermedad a lo largo de los 6 meses son aquellos con un mejor ajuste premórbido, menores trastornos de

personalidad premórbida, una duración de psicosis no tratada más corta, menos síntomas positivos y negativos y una mejor realización del test Trail Making-B a los 6 meses.

- 7.8. Una duración de síntomas positivos sin tratar más prolongada se asocia de manera significativa con un peor rendimiento en atención y memoria en el momento basal, en pacientes con un primer episodio psicótico.
- 7.9. Una duración más corta de síntomas positivos y negativos sin tratar en pacientes con un primer episodio psicótico se relaciona significativamente con una mayor mejoría en memoria y atención a los seis meses de tratamiento.
- 7.10. El parkinsonismo en pacientes con un primer episodio psicótico sin tratamiento antipsicótico previo alcanza una prevalencia del 20 % y tiene un significativo valor predictivo de deterioro cognitivo.

8. LIMITACIONES

Esta tesis doctoral, que incluye cuatro artículos que estudian en el rendimiento cognitivo, la conciencia de enfermedad y las alteraciones motoras en pacientes con un primer episodio psicótico no tratado previamente con antipsicóticos, ha permitido evidenciar las siguientes limitaciones a tener en cuenta en futuras investigaciones y que dividimos en tres principales grupos:

8.1. Limitaciones muestrales:

8.1.1. De los 100 pacientes que incluimos inicialmente, el 23 % rechazaron completarlo a los seis meses. Estas tasas de abandono no son superiores a las tasas de otros estudios. Además, no se encontraron diferencias significativas en las características epidemiológicas y clínicas entre los pacientes que se negaron a seguir participando y aquellos que completaron el estudio.

8.1.2. La muestra está formada por pacientes ingresados con un primer episodio psicótico agudo no tratado, por lo que hay que tener precaución a la hora de generalizar los resultados en pacientes con un primer episodio psicótico que no precisen hospitalización. Sería interesante para futuras investigaciones verificar estos resultados mediante un estudio poblacional.

8.2. Limitaciones de diseño:

8.2.1. Se trata de un estudio longitudinal de seguimiento a seis meses. Si bien hay estudios más prolongados en el tiempo que pueden demostrar cambios adicionales a largo plazo, los principales cambios cognitivos encontrados en nuestro trabajo tienen lugar en las primeras semanas de tratamiento.

8.3. Limitaciones metodológicas:

8.3.1. Se puede considerar que el tamaño del grupo de pacientes que no tomaba tratamiento a los seis meses es pequeño. Sin embargo, este hecho que en principio puede parecer una limitación, se convierte en una fortaleza del trabajo puesto que no suele ser frecuente encontrar en los estudios grupos de pacientes que no tomen tratamiento antipsicótico.

8.3.2. El diseño original de este estudio no incluyó grupo control, lo cual podía atribuir cambios en el tiempo al efecto de la práctica. Para ello, empleamos el análisis del RCI que permite que cada paciente sea su propio control a lo largo del seguimiento pudiendo extraer conclusiones de manera significativa.

9. IMPLICACIONES

Tras el análisis y discusión de los resultados de los cuatro artículos presentados en esta tesis doctoral destacamos tres tipos de implicaciones.

9.1. Implicaciones clínicas:

9.1.1. Se constata la presencia de alteraciones neuropsicológicas, de falta de conciencia de enfermedad y de alteraciones motoras antes del inicio de tratamiento con antipsicóticos en pacientes con un primer episodio psicótico.

9.1.2. Se muestran estas alteraciones como manifestaciones características de la psicosis.

9.2. Implicaciones pronósticas:

9.2.1. La evaluación del rendimiento neuropsicológico, del nivel de conciencia de enfermedad y de alteraciones motoras como el parkinsonismo espontáneo, previa al inicio de tratamiento antipsicótico, permite identificar pacientes con un peor pronóstico y diseñar tratamientos más específicos.

9.3. Implicaciones para futuras investigaciones:

9.3.1. La relación entre el parkinsonismo espontáneo y las alteraciones cognitivas abre una ventana a la investigación neurobiológica etiopatogénica en primeros episodios psicóticos que incluya a los ganglios basales.

9.3.2. Las alteraciones motoras y el rendimiento neuropsicológico son fenotipos alternativos sobre los que hay que seguir investigando.

10. BIBLIOGRAFÍA

Aas M, Dazzan P, Mondelli V, Melle I, Murray RM, Pariante CM. A Systematic Review of Cognitive Function in First-Episode Psychosis, Including a Discussion on Childhood Trauma, Stress, and Inflammation. *Front Psychiatry*. 2014 Jan 8;4:182.

Addington J, Addington D. Neurocognitive and social functioning in schizophrenia: a 2.5 year follow-up study. *Schizophr Res*. 2000 Jul 7;44(1):47-56.

Addington J, Van Mastrigt S, Addington D. Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome. *Psychol Med*. 2004 Feb;34(2):277-84.

Addington J, Saeedi H, Addington D. The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact on outcome. *Schizophr Res*. 2005 Oct 1;78(1):35-43.

Aleman A, Agrawal N, Morgan KD, David AS. Insight in psychosis and neuropsychological function: meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2006 Sep;189:204-12.

Allardyce J, Gaebel W, Zielasek J, van Os J. Deconstructing Psychosis conference February 2006: the validity of schizophrenia and alternative approaches to the classification of psychosis. *Schizophr Bull*. 2007 Jul;33(4):863-7.

Amador XF, Strauss DH, Yale SA, Gorman JM. Awareness of illness in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1991;17(1):113-32.

Amador XF, Gorman JM. Psychopathologic domains and insight in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 1998 Mar;21(1):27-42.

Amador X, David A. *Insight and Psychosis. Awareness of Illness in Schizophrenia and Related Disorders*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2004.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn, text revision) (DSM-IV-TR)*. APA, 2000.

Andreasen NC, Flaum M, Arndt S. The Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH). An instrument for assessing diagnosis and psychopathology. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 615-23.

Angst J. Psychiatric diagnoses: the weak component of modern research. *World Psychiatry*. 2007 Jun;6(2):94-5.

Arnedo J, Svrakic DM, Del Val C, Romero-Zaliz R, Hernández-Cuervo H; Molecular Genetics of Schizophrenia Consortium, Fanous AH, Pato MT, Pato CN, de Erausquin GA, Cloninger CR, Zwir I. Uncovering the Hidden Risk Architecture of the Schizophrenias: Confirmation in Three Independent Genome-Wide Association Studies. *Am J Psychiatry*. 2014 Sep 15.

Ayasa-Arriola R, Pérez-Iglesias R, Rodríguez-Sánchez JM, Pardo-García G, Tabares-Seisdedos R, Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. Predictors of neurocognitive impairment at 3 years after a first episode non-affective psychosis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013 Jun 3;43:23-8.

Barch DM, Ceaser A. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends Cogn Sci*. 2012 Jan;16(1):27-34.

Barder HE, Sundet K, Rund BR, Evensen J, Haahr U, Ten Velden Hegelstad W, Joa I, Johannessen JO, Langeveld H, Larsen TK, Melle I, Opjordsmoen S, Røssberg JI, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T, Friis S. Neurocognitive development in first episode psychosis 5 years follow-up: associations between illness severity and cognitive course. *Schizophr Res*. 2013 Sep;149(1-3):63-9.

Barnes TR, Leeson VC, Mutsatsa SH, Watt HC, Hutton SB, Joyce EM. Duration of untreated psychosis and social function: 1-year follow-up study of first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2008 Sep;193(3):203-9.

Barnes TR. The Barnes Akathisia Rating Scale: revisited. *J Psychopharmacol* 2003; 17: 365–70.

Barnett JH, Salmond CH, Jones PB, Sahakian BJ. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol Med*. 2006 Aug;36(8):1053-64.

Beer MD. Psychosis: from mental disorder to disease concept. *Hist Psychiatry*. 1995 Jun;6(22 Pt 2):177-200.

Beer MD. Psychosis: a history of the concept. *Compr Psychiatry*. 1996 Jul-Aug;37(4):273-91.

Bernardo M, Bioque M, Parellada M, Saiz Ruiz J, Cuesta MJ, Llerena A, Sanjuán J, Castro-Fornieles J, Arango C, Cabrera B; PEPs Group. Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2013 Jan-Mar;6(1):4-16.

Berrios GE. Aspectos históricos de la psicosis: experiencias del siglo XIX. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 2013, vol. 60, no 5, p. S5-S14.

Bhati MT. Defining psychosis: the evolution of DSM-5 schizophrenia spectrum disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2013 Nov;15(11):409.

Bilder RM, Lipschutz-Broch L, Reiter G, Geisler S, Mayerhoff D, Lieberman JA, Neuropsychological deficits in the early course of first episode schizophrenia. *Schizophr Res* 1991; 5:198 – 199.

Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, Pappadopulos E, Willson DF, Alvir JM, Woerner MG, Geisler S, Kane JM, Lieberman JA. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*. 2000 Apr;157(4):549-59.

Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl*. 1998;172(33):53-9.

Bleuler E. *Dementia praecox oder die Gruppe der Schizophrenien*. Leipzig, Germany: Deuticke; 1911.

- Bleuler, E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. 15th ed., newly edited by M. Bleuler. Berlin, West Germany: Springer, 1983.
- Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull*. 2005;31:962-977.
- Bora E, Murray RM. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull*. 2014 Jul;40(4):744-55.
- Bozikas VP, Andreou C. Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011 Feb;45(2):93-108.
- Brown L, Sherbenou RJ, Johnsen SK. TONI-2 Test de Inteligencia No Verbal. TEA Ediciones, 1995.
- Buchanan RW, Heinrichs DW. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1989;27:335-350.
- Buchy L, Bodnar M, Malla A, Joober R, Lepage M. A 12-month outcome study of insight and symptom change in first-episode psychosis. *Early Interv Psychiatry*. 2010 Feb;4(1):79-88.
- Bürgy M. The concept of psychosis: historical and phenomenological aspects. *Schizophr Bull*. 2008 Nov;34(6):1200-10.
- Bürgy M. The origin of the concept of psychosis: Canstatt 1841. *Psychopathology*. 2012;45(2):133-4.
- Caligiuri MP, Lohr JB, Jeste DV. Parkinsonism in neuroleptic-naive schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1993 Sep;150(9):1343-8.
- Campos MS, Garcia-Jalon E, Gilleen JK, David AS, Peralta VM, Cuesta MJ. Premorbid personality and insight in first-episode psychosis. *Schizophr Bull*. 2011 Jan;37(1):52-60.
- Cannon M, Caspi A, Moffitt TE, Harrington H, Taylor A, Murray RM, Poulton R. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 May;59(5):449-56.
- Cannon-Spoor E, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 1982;8:470-484.
- Caroff SN, Mann SC, Campbell EC, Sullivan KA. Movement disorders associated with atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(suppl 4):12-19.
- Carpenter WT, Tandon R. Psychotic disorders in DSM-5: summary of changes. *Asian J Psychiatr*. 2013 Jun;6(3):266-8.
- Carpenter WT Jr, Strauss JS, Bartko JJ. Flexible system for the diagnosis of schizophrenia: report from the WHO International Pilot Study of Schizophrenia Science. 1973 Dec 21;182(4118):1275-8.

Carrión RE, McLaughlin D, Goldberg TE, Auther AM, Olsen RH, Olvet DM, Correll CU, Cornblatt BA. Prediction of functional outcome in individuals at clinical high risk for psychosis. *JAMA Psychiatry*. 2013 Nov;70(11):1133-42.

Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, Calvo L, Palomo R, Aranciva F, Tamayo F, Peña-Casanova J. Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for verbal fluency tests. *Neurologia*. 2013 Jan-Feb;28(1):33-40.

Censits DM, Ragland JD, Gur RC, Gur RE. Neuropsychological evidence supporting a neurodevelopmental model of schizophrenia: a longitudinal study. *Schizophr Res* 1997; 24:289 – 298.

Chang WC, Hui CL, Tang JY, Wong GH, Chan SK, Lee EH, Chen EY. Impacts of duration of untreated psychosis on cognition and negative symptoms in first-episode schizophrenia: a 3-year prospective follow-up study. *Psychol Med*. 2013 Sep;43(9):1883-93.

Collie A, Maruff P, Makdissi M, McStephen M, Darby DG, McCrory P. Statistical procedures for determining the extent of cognitive change following concussion. *Br J Sports Med* 2004; 38: 273–8.

Collins AA, Remington GJ, Coulter K, Birkett K. Insight, neurocognitive function and symptom clusters in chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 1997 Oct 17;27(1):37-44.

Compton MT, Gordon TL, Weiss PS, Walker EF. The "doses" of initial, untreated hallucinations and delusions: a proof-of-concept study of enhanced predictors of first-episode symptomatology and functioning relative to duration of untreated psychosis. *J Clin Psychiatry*. 2011 Nov;72(11):1487-93.

Cooke MA, Peters ER, Kuipers E, Kumari V. Disease, deficit or denial? Models of poor insight in psychosis. *Acta Psychiatr Scand*. 2005 Jul;112(1):4-17.

Cortese L, Caligiuri MP, Malla AK, Manchanda R, Takhar J, Haricharan R. Relationship of neuromotor disturbances to psychosis symptoms in first-episode neuroleptic-naive schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2005 Jun 1;75(1):65-75.

Craddock N, Owen MJ. Reconsideración de la psicosis: actualmente las desventajas de una clasificación dicotómica superan a sus ventajas. *World Psychiatry (Ed esp)* 2007; 5 (2): 84-91.

Crespo-Facorro B, Rodriguez-Sanchez JM, Perez-Iglesias R *et al*. Neurocognitive effectiveness of haloperidol, risperidone, and olanzapine in first-episode psychosis: a randomized, controlled 1-year follow-up comparison. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:717 – 729.

Cuesta MJ, Peralta V. Lack of insight in schizophrenia. *Schizophr Bull*.1994;20(2):359-66.

Cuesta MJ, Peralta V, Caro F, de Leon J. Is poor insight in psychotic disorders associated with poor performance on the Wisconsin Card Sorting Test? *Am J Psychiatry*. 1995 Sep;152(9):1380-2.

Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Reappraising insight in psychosis. Multi-scale longitudinal study. *Br J Psychiatry*. 2000 Sep;177:233-40.

Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A, Calvo R, García M, Serrano F. Neurological soft-signs in psychosis: threshold criteria for discriminating normal controls and for predicting cognitive impairment. *Schizophr Res*. 2002 Dec 1;58(2-3):263-71.

Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A, Zandio M. Insight dimensions and cognitive function in psychosis: a longitudinal study. *BMC Psychiatry*. 2006 May 31;6:26.

Cuesta MJ, Peralta V. Current psychopathological issues in psychosis: towards a phenome-wide scanning approach. *Schizophr Bull*. 2008 Jul;34(4):587-90.

Cuesta MJ, Basterra V, Sanchez-Torres A, Peralta V. Controversies surrounding the diagnosis of schizophrenia and other psychoses. *Expert Rev Neurother*. 2009 Oct;9(10):1475-86.

Cuesta MJ, Sánchez-Torres AM, de Jalón EG, Campos MS, Ibáñez B, Moreno-Izco L, Peralta V. Spontaneous Parkinsonism Is Associated With Cognitive Impairment in Antipsychotic-Naive Patients With First-Episode Psychosis: A 6-Month Follow-up Study. *Schizophr Bull*. 2013 Sep 26.

Cuffel BJ, Alford J, Fischer EP, Owen RR. Awareness of illness in schizophrenia and outpatient treatment adherence. *J Nerv Ment Dis*. 1996 Nov;184(11):653-9.

Cullen W. *First Lines in the Practice of Physic*. Vol. 3. Ed. 4. Edinburgh, UK: Elliott & Cadell, 1784.

David AS. Insight and psychosis. *Br J Psychiatry*. 1990 Jun;156:798-808.

Davidson M, Galderisi S, Weiser M, Werbeloff N, Fleischhacker WW, Keefe RS, Boter H, Keet IP, Prelicpeanu D, Rybakowski JK, Libiger J, Hummer M, Dollfus S, López-Ibor JJ, Hranov LG, Gaebel W, Peuskens J, Lindfors N, Riecher-Rössler A, Kahn RS. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry*. 2009 Jun;166(6):675-82.

de la Serna E, Andrés-Perpiñá S, Puig O, Baeza I, Bombin I, Bartrés-Faz D, Arango C, Gonzalez-Pinto A, Parellada M, Mayoral M, Graell M, Otero S, Guardia J, Castro-Fornieles J. Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013 Jan;143(1):125-31.

Debowska G, Grzywa A, Kucharska-Pietura K. Insight in paranoid schizophrenia-its relationship to psychopathology and premorbid adjustment. *Compr Psychiatry*. 1998 Sep-Oct;39(5):255-60.

De Hert MA, Simon V, Vidovic D, Franic T, Wampers M, Peuskens J, van Winkel R. Evaluation of the association between insight and symptoms in a large sample of patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2009 Dec;24(8):507-12.

Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 May;64(5):532-42.

Docx L, Morrens M, Bervoets C, Hulstijn W, Fransen E, De Hert M, Baeken C, Audenaert K, Sabbe B. Parsing the components of the psychomotor syndrome in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Oct;126(4):256-65.

Domellöf ME, Elgh E, Forsgren L. The relation between cognition and motor dysfunction in drug-naive newly diagnosed patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011 Oct;26(12):2183-9.

Domellöf ME, Forsgren L, Elgh E. Persistence of associations between cognitive impairment and motor dysfunction in the early phase of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2013 Sep;260(9):2228-36.

Drake RJ, Haley CJ, Akhtar S, Lewis SW. Causes and consequences of duration of untreated psychosis in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2000 Dec;177:511-5.

Drake RJ, Lewis SW. Insight and neurocognition in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003 Jul 1;62(1-2):165-73.

Drake RJ, Pickles A, Bentall RP, Kinderman P, Haddock G, Tarrier N, Lewis SW. The evolution of insight, paranoia and depression during early schizophrenia. *Psychol Med*. 2004 Feb;34(2):285-92.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.

Elert E. Aetiology: Searching for schizophrenia's roots. *Nature*. 2014 Apr 3;508(7494):S2-3.

Faber G, Smid HG, Van Gool AR, Wiersma D, Van Den Bosch RJ. The effects of guided discontinuation of antipsychotics on neurocognition in first onset psychosis. *Eur Psychiatry*. 2012 May;27(4):275-80.

Fenton WS. Prevalence of spontaneous dyskinesia in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 4:10-4.

Feuchtersleben E. von Lehrbuch der ärztlichen Seelenkunde. Vienna, Austria: Gerold, 1845.

Fink M, Taylor MA. The many varieties of catatonia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2001;251 Suppl 1:18-13.

Galderisi S, Davidson M, Kahn RS, Mucci A, Boter H, Gheorghe MD, Rybakowski JK, Libiger J, Dollfus S, López-Ibor JJ, Peuskens J, Hranov LG, Fleischhacker WW; EUFEST group. Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Schizophr Res*. 2009 Dec;115(2-3):104-14.

Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000 Dec 2;321(7273):1371-6.

Gharabawi GM, Lasser RA, Bossie CA, Zhu Y, Amador X. Insight and its relationship to clinical outcomes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder receiving long-acting risperidone. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 Jul;21(4):233-40.

Glahn DC, Almasy L, Blangero J, Burk GM, Estrada J, Peralta JM, Meyenberg N, Castro MP, Barrett J, Nicolini H, Raventós H, Escamilla MA. Adjudicating neurocognitive endophenotypes for schizophrenia. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 Mar 5;144B(2):242-9.

Gold S, Arndt S, Nopoulos P, O'Leary DS, Andreasen NC. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1342 – 1348.

Gold JM, Hahn B, Strauss GP, Waltz JA. Turning it upside down: areas of preserved cognitive function in schizophrenia. *Neuropsychol Rev.* 2009 Sep;19(3):294-311.

Goldberg TE, David A, Gold JM. Neurocognitive deficits in schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR, eds. *Schizophrenia*. Cambridge MA: Blackwell Publishing; 1993:168-184.

Goldberg RW, Green-Paden LD, Lehman AF, Gold JM. Correlates of insight in serious mental illness. *J Nerv Ment Dis.* 2001 Mar;189(3):137-45.

Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, Malhotra AK, Lencz T, Patel RC, Woerner MG, Schooler NR, Kane JM, Robinson DG. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Arch Gen Psychiatry.* 2007 Oct;64(10):1115-22.

Goldberg DP, Andrews G, Hobbs MJ. Where should bipolar disorder appear in the meta-structure? *Psychol Med.* 2009 Dec;39(12):2071-81.(a)

Goldberg, T.E., Burdick, K.E., McCormack, J., Napolitano, B., Patel, R.C., Sevy, S.M., Goldman, R., Lencz, T., Malhotra, A.K., Kane, J.M., Robinson, D.G. Lack of an inverse relationship between duration of untreated psychosis and cognitive function in first episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2009 107 (2–3), 262–266.(b)

Goldberg TE, Keefe RS, Goldman RS, Robinson DG, Harvey PD. Circumstances under which practice does not make perfect: a review of the practice effect literature in schizophrenia and its relevance to clinical treatment studies. *Neuropsychopharmacology.* 2010 Apr;35(5):1053-62.

González-Blanch C, Crespo-Facorro B, Alvarez-Jiménez M, Rodríguez-Sánchez JM, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, Vázquez-Barquero JL. Pretreatment predictors of cognitive deficits in early psychosis. *Psychol Med.* 2008 May;38(5):737-46.

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

Green, MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am. J. Psychiatry* 1996; 153 (3): 321–330.

Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull.* 2000; 26(1):119-36.

Green MF, Nuechterlein KH, Gold JM, Barch DM, Cohen J, Essock S, Fenton WS, Frese F, Goldberg TE, Heaton RK, Keefe RS, Kern RS, Kraemer H, Stover E, Weinberger DR, Zalcman S, Marder SR.

Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*. 2004 Sep 1;56(5):301-7.

Green MF, Harvey PD. Cognition in schizophrenia: Past, present, and future. *Schizophr Res Cogn*. 2014 Mar;1(1):e1-e9.

Gureje O. Classifying psychosis: when is the time ripe for changes? *World Psychiatry*. 2007 Jun;6(2):99-100.

Gurpegui M, Alvarez E, Bousoño M, Ciudad A, Carlos Gómez J, Olivares JM. Effect of olanzapine or risperidone treatment on some cognitive functions in a one-year follow-up of schizophrenia outpatients with prominent negative symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007 Nov;17(11):725-34.

Guy, W. Early clinical drug evaluation (ECDEU) assessment manual for psychopharmacology. Washington, DC: National Institute of Mental Health, 1976: 217-22.

Guy W, Ban TA. The AMDP System. New York, NY: Springer; 1979.

Hair JF, Black B, Babin B, Anderson RE, Tatham RL. *Multivariate Data Analysis* (6th edn). Pearson Prentice Hall, 2005.

Haller CS, Padmanabhan JL, Lizano P, Torous J, Keshavan M. Recent advances in understanding schizophrenia. *F1000Prime Rep*. 2014 Jul 8;6:57.

Harris MG, Henry LP, Harrigan SM, Purcell R, Schwartz OS, Farrelly SE, Prosser AL, Jackson HJ, McGorry PD. The relationship between duration of untreated psychosis and outcome: an eight-year prospective study. *Schizophr Res*. 2005 Nov 1;79(1):85-93.

Harvey PD, Palmer BW, Heaton RK, Mohamed S, Kennedy J, Brickman A. Stability of cognitive performance in older patients with schizophrenia: an 8-week test-retest study. *Am J Psychiatry*. 2005 Jan;162(1):110-7.

Heaton RK, Temkin N, Dikmen S, Avitable N, Taylor MJ, Marcotte TD, Grant I. Detecting change: A comparison of three neuropsychological methods, using normal and clinical samples. *Arch Clin Neuropsychol*. 2001a Jan;16(1):75-91.

Heaton RK, Gladsjo JA, Palmer BW, Kuck J, Marcotte TD, Jeste DV. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001b Jan;58(1):24-32.

Heckers S, Barch DM, Bustillo J, Gaebel W, Gur R, Malaspina D, Owen MJ, Schultz S, Tandon R, Tsuang M, Van Os J, Carpenter W. Structure of the psychotic disorders classification in DSM-5. *Schizophr Res*. 2013 Oct;150(1):11-4.

Heinrichs DW, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1988 Jan;145(1):11-8.

Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*. 1998 Jul;12(3):426-45.

- Heinrichs RW. The primacy of cognition in schizophrenia. *Am Psychol*. 2005 Apr;60(3):229-42.
- Hill SK, Schuepbach D, Herbener ES, Keshavan MS, Sweeney JA. Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 May 1;68(1):49-63.
- Hill SK, Reilly JL, Keefe RS, Gold JM, Bishop JR, Gershon ES, Tamminga CA, Pearlson GD, Keshavan MS, Sweeney JA. Neuropsychological impairments in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *Am J Psychiatry*. 2013 Nov 1;170(11):1275-84.
- Hoff AL, Sakuma M, Wieneke M, Horon R, Kushner M, DeLisi LE. Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999;156:1336 – 1341.
- Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res* 2005;78:27 – 34.
- Honer WG, Kopala LC, Rabinowitz J. Extrapyramidal symptoms and signs in first-episode, antipsychotic exposed and non-exposed patients with schizophrenia or related psychotic illness. *J Psychopharmacol*. 2005;19:277-285.
- Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophr Bull*. 2009 May;35(3):549-62.
- Jablensky A. Subtyping schizophrenia: implications for genetic research. *Mol Psychiatry*. 2006 Sep;11(9):815-36.
- Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1398-402.
- Keefe RS, Seidman LJ, Christensen BK *et al* . Long-term neurocognitive effects of olanzapine or low-dose haloperidol in first episode psychosis . *Biol Psychiatry* 2006; 59:97 – 105.
- Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, Meltzer HY, Green MF, Capuano G, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Davis CE, Hsiao JK, Lieberman JA; CATIE Investigators; Neurocognitive Working Group. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jun;64(6):633-47.
- Keefe RS, Harvey PD. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(213):11-37.
- Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan;160(1):4-12.

Keshavan MS, Haas G, Miewald J, Montrose DM, Reddy R, Schooler NR, Sweeney JA. Prolonged untreated illness duration from prodromal onset predicts outcome in first episode psychoses. *Schizophr Bull.* 2003;29(4):757-69.

Keshavan MS, Rabinowitz J, DeSmedt G, Harvey PD, Schooler N. Correlates of insight in first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2004 Oct 1;70(2-3):187-94.

Keshavan MS, Nasrallah HA, Tandon R. Schizophrenia, "Just the Facts" 6. Moving ahead with the schizophrenia concept: from the elephant to the mouse. *Schizophr Res.* 2011 Apr;127(1-3):3-13.

Kirch DG, Keith SJ, Matthews SM. Research on first-episode psychosis: report on a National Institute of Mental Health Workshop. *Schizophr Bull.* 1992;18(2):179-84.

Koenen KC, Moffitt TE, Roberts AL, Martin LT, Kubzansky L, Harrington H, Poulton R, Caspi A. Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry.* 2009 Jan;166(1):50-7.

Kraepelin E. *Psychiatrie. Ein kurzes Lehrbuch for Studierende und Jkrzte.* Ed. 5. Leipzig, Germany: Barth, 1896.

Kraepelin E. *Psvchiatric. Ein Lehrhuchfür Studien un Artze.* vol. II. Leipzig. J. A. Barth. 1899 (6ª Edición).

Kraepelin E. Die Erscheinungsformen des Irreseins. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1920;62:1-29.

Kraepelin, E. *Dementia praecox and paraphrenia.* Huntington, NY: Robert E. Krieger Publishing Co. Inc; 1971.

Lewis, S.; Owen, M.; and Murray, R. Obstetric complications and schizophrenia: Methodology and mechanisms. In: Schulz, S., and Tamminga, C, eds. *Schizophrenia:Scientific Progress.* New York, NY: Oxford University Press, 1989. pp. 56-68.

Leeson VC, Sharma P, Harrison M, Ron MA, Barnes TR, Joyce EM. IQ trajectory, cognitive reserve, and clinical outcome following a first episode of psychosis: a 3-year longitudinal study. *Schizophr Bull.* 2011 Jul;37(4):768-77.

Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K Gilmore J. The early stages of schizophrenia: speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry.* 2001 Dec 1;50(11):884-97.

Loebel AD, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff DI, Geisler SH, Szymanski SR. Duration of psychosis and outcome in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1992 Sep;149(9):1183-8.

Loonen AJ, van Praag HM. Measuring movement disorders in antipsychotic drug trials: the need to define a new standard. *J Clin Psychopharmacol.* 2007 Oct;27(5):423-30.

Lund CE, Mortimer AM, Rogers D, et al. Motor, volitional and behavioural disorders in schizophrenia, Part 1: assessment using the Modified Rogers Scale. *Br J Psychiatry* 1991;158:323-327.

- Lutgens D, Lepage M, Iyer S, Malla A. Predictors of cognition in first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2014 Jan;152(1):164-9.
- Lysaker P, Bell M. Insight and cognitive impairment in schizophrenia. Performance on repeated administrations of the Wisconsin Card Sorting Test. *J Nerv Ment Dis.* 1994 Nov;182(11):656-60.
- Lysaker PH, Bell MD, Bryson G, Kaplan E. Personality as a predictor of the variability of insight in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 1999 Feb;187(2):119-22.
- MacCabe JH. Population-based cohort studies on premorbid cognitive function in schizophrenia. *Epidemiol Rev.* 2008;30:77-83.
- Markova, I.S., 2005. *Insight in Psychiatry.* Cambridge University Press, New York.
- Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Sep;62(9):975-83.
- Marshall M, Rathbone J. Early intervention for psychosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jun 15;(6):CD004718.
- McCreadie RG, Padmavati R, Thara R, Srinivasan TN. Spontaneous dyskinesia and parkinsonism in never-medicated, chronically ill patients with schizophrenia:18-month follow-up. *Br J Psychiatry.* 2002 Aug;181:135-7.
- McEvoy JP, Johnson J, Perkins D, Lieberman JA, Hamer RM, Keefe RS, Tohen M, Glick ID, Sharma T. Insight in first-episode psychosis. *Psychol Med.* 2006 Oct;36(10):1385-93.
- McGlashan TH. Duration of untreated psychosis in first-episode schizophrenia: marker or determinant of course? *Biol Psychiatry.* 1999 Oct 1;46(7):899-907.
- McGuffin P, Farmer A. Polydiagnostic approaches to measuring and classifying psychopathology. *Am J Med Genet.* 2001 Jan 8;105(1):39-41.
- McNeil TF, Sjöström K (1995) McNeil- Sjöström Scale for Obstetric Complications. Lund University Department of Psychiatry, Malmö University Hospital, Malmö, Sweden.
- Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009; 23:315– 336.
- Miller DD, Caroff SN, Davis SM, et al. Extrapyramidal side-effects of antipsychotics in a randomised trial. *Br J Psychiatry.* 2008;193:279–288.
- Mintz AR, Dobson KS, Romney DM. Insight in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2003 May 1;61(1):75-88.
- Mintz AR, Addington J, Addington D. Insight in early psychosis: a 1-year follow-up. *Schizophr Res.* 2004 Apr 1;67(2-3):213-7.

- Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*. 2004 May 15;55(10):1013-22.
- Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1999 Aug;56(8):749-54.
- Mohamed S, Rosenheck R, McEvoy J, Swartz M, Stroup S, Lieberman JA. Cross-sectional and longitudinal relationships between insight and attitudes toward medication and clinical outcomes in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2009 Mar;35(2):336-46.
- Morgan KD, Dazzan P, Morgan C, Lappin J, Hutchinson G, Suckling J, Fearon P, Jones PB, Leff J, Murray RM, David AS. Insight, grey matter and cognitive function in first-onset psychosis. *Br J Psychiatry*. 2010 Aug;197(2):141-8.
- Moritz S, Krausz M, Gottwalz E, Lambert M, Perro C, Ganzer S, Naber D. Cognitive dysfunction at baseline predicts symptomatic 1-year outcome in first-episode schizophrenics. *Psychopathology*. 2000 Jan-Feb;33(1):48-51.
- Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet*. 2004 Jun 19;363(9426):2063-72.
- Murray RM, Dutta R. The right answer for the wrong reasons? *World Psychiatry* 2007;6(2):93-4.
- Mutsatsa SH, Joyce EM, Hutton SB, Barnes TR. Relationship between insight, cognitive function, social function and symptomatology in schizophrenia: the West London first episode study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 Sep;256(6):356-63.
- Naqvi HA, Hussain S, Zaman M, Islam M. Pathways to care: duration of untreated psychosis from Karachi, Pakistan. *PLoS One*. 2009 Oct 12;4(10):e7409.
- Norman RMG, Townsend L, Malla AK: Duration of untreated psychosis and cognitive functioning in first-episode patients. *Br J Psychiatry* 2001; 179:340-345.
- Norman RM, Malla AK, Manchanda R. Early premorbid adjustment as a moderator of the impact of duration of untreated psychosis. *Schizophr Res*. 2007 Sep;95(1-3):111-4.
- Northoff G, Wenke J, Krill W, Pflug B. Ball experiments in 32 acute akinetic catatonic patients: deficits of internal initiation and generation of movements. *Mov Disord*. 1995 Sep;10(5):589-95.
- Northoff G, Nagel D, Danos P, Leschinger A, Lerche J, Bogerts B. Impairment in visual-spatial function in catatonia: a neuropsychological investigation. *Schizophr Res*. 1999;37:133-147.
- Nopoulos P, Flashman L, Flaum M, Arndt S, Andreasen N. Stability of cognitive functioning early in the course of schizophrenia. *Schizophr Res* 1994; 14:29 - 37.
- Ochoa S, Huerta-Ramos E, Barajas A, Iniesta R, Dolz M, Baños I, Sánchez B, Carlson J, Foix A, Pelaez T, Coromina M, Pardo M; GENIPE group, Usall J. Cognitive profiles of three clusters of patients with a first-episode psychosis. *Schizophr Res*. 2013 Oct;150(1):151-6.

Orfei MD, Robinson RG, Bria P, Caltagirone C, Spalletta G. Unawareness of illness in neuropsychiatric disorders: phenomenological certainty versus etiopathogenic vagueness. *Neuroscientist*. 2008 Apr;14(2):203-22.

Parellada M, Boada L, Fraguas D, Reig S, Castro-Fornieles J, Moreno D, Gonzalez-Pinto A, Otero S, Rapado-Castro M, Graell M, Baeza I, Arango C. Trait and state attributes of insight in first episodes of early-onset schizophrenia and other psychoses: a 2-year longitudinal study. *Schizophr Bull*. 2011 Jan;37(1):38-51.

Palmer, B.W., Heaton, R.K., Paulsen, J.S., Kuck, J., Braff, D., Harris, M.J., Zisook, S., Jeste, D.V., 1997. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? *Neuropsychology* 11, 437-446.

Pappa S, Dazzan P. Spontaneous movement disorders in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychoses: a systematic review. *Psychol Med*. 2009 Jul;39(7):1065-76.

Peralta V, Cuesta MJ. Lack of insight: its status within schizophrenic psychopathology. *Biol Psychiatry*. 1994 Oct 15;36(8):559-61.

Peralta Martin V, Cuesta Zorita MJ. [Schizophrenia models: a review of the hypothetical pathologic processes underlying phenomenological manifestations]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines*. 1994 Sep-Oct;22(5):230-8.

Peralta V, Cuesta MJ. Clinical models of schizophrenia: a critical approach to competing conceptions. *Psychopathology*. 2000 Sep-Oct;33(5):252-8.

Peralta V, Cuesta MJ. Motor features in psychotic disorders. I. Factor structure and clinical correlates. *Schizophr Res*. 2001 Mar 1;47(2-3):107-16.

Peralta V, Cuesta M. Escala Clínica de Intensidad, Frecuencia y Duración del Tratamiento Psicofarmacológico (Escala IFD). Pamplona, Spain: Virgen del Camino Hospital; 2002.

Peralta V, Cuesta MJ. The underlying structure of diagnostic systems of schizophrenia: a comprehensive polydiagnostic approach. *Schizophr Res*. 2005 Nov 15;79(2-3):217-29.

Peralta V, Cuesta MJ, Martinez-Larrea A, Serrano JF, Langarica M. Duration of untreated psychotic illness: the role of premorbid social support networks. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2005 May;40(5):345-9.

Peralta V, Cuesta MJ. A dimensional and categorical architecture for the classification of psychotic disorders. *World Psychiatry* 2007;6(2):100-1.

Peralta V, Cuesta MJ. The effect of antipsychotic medication on neuromotor abnormalities in neuroleptic-naïve nonaffective psychotic patients: a naturalistic study with haloperidol, risperidone, or olanzapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12(2).

Peralta V, Campos MS, de Jalon EG, Cuesta MJ. DSM-IV catatonia signs and criteria in first-episode, drug-naïve, psychotic patients: psychometric validity and response to antipsychotic medication. *Schizophr Res*. 2010(a) May;118(1-3):168-75.

- Peralta V, Campos MS, De Jalón EG, Cuesta MJ. Motor behavior abnormalities in drug-naïve patients with schizophrenia spectrum disorders. *Mov Disord*. 2010(b) Jun 15;25(8):1068-76.
- Peralta V, Cuesta MJ. Neuromotor abnormalities in neuroleptic-naïve psychotic patients: antecedents, clinical correlates, and prediction of treatment response. *Compr Psychiatry*. 2011 Mar-Apr;52(2):139-45.
- Peralta V, de Jalón EG, Campos MS, Basterra V, Sanchez-Torres A, Cuesta MJ. Risk factors, pre-morbid functioning and episode correlates of neurological soft signs in drug-naïve patients with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychol Med*. 2011 Jun;41(6):1279-89.
- Peralta V, Basterra V, Campos MS, de Jalón EG, Moreno-Izco L, Cuesta MJ. Characterization of spontaneous Parkinsonism in drug-naïve patients with nonaffective psychotic disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Mar;262(2):131-8.
- Peralta V, de Jalón EG, Campos MS, Cuesta MJ. Phenomenological differences between spontaneous and drug-related extrapyramidal syndromes in patients with schizophrenia-spectrum disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Jun;33(3):438-40.
- Peralta V, Moreno-Izco L, Sanchez-Torres A, García de Jalón E, Campos MS, Cuesta MJ. Characterization of the deficit syndrome in drug-naïve schizophrenia patients: the role of spontaneous movement disorders and neurological soft signs. *Schizophr Bull*. 2014 Jan;40(1):214-24.
- Pek E, Mythily S, Chong SA. Clinical and social correlates of duration of untreated psychosis in first-episode psychosis patients. *Ann Acad Med Singapore*. 2006 Jan;35(1):24-6.
- Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR, Jones PB. Extrapyramidal motor side-effects of first- and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry*. 2012;200:387-392.
- Penn DL, Van Der Does W, Spaulding W, Garbin CP, Linszen D, et al. Information processing and social cognitive problem solving in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181: 13-20.
- Penadés R, Catalán R, Salamero M, Boget T, Puig O, Guarch J, Gastó C. Cognitive remediation therapy for outpatients with chronic schizophrenia: a controlled and randomized study. *Schizophr Res*. 2006 Oct;87(1-3):323-31.
- Perkins, D.O., Leserman, J., Jarskog, L.F., Graham, K., Kazmer, J., Lieberman, J.A. Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: the Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory. *Schizophr. Res*. 2000 44 (1), 1-10.
- Perkins DO, Gu H, Boteva K, Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2005 Oct;162(10):1785-804.
- Purdon SE, Jones BD, Stip E *et al* . Neuropsychological change in early phase schizophrenia during 12 months of treatment with olanzapine, risperidone, or haloperidol. The Canadian Collaborative Group for research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:249 – 258.

Quee PJ, van der Meer L, Bruggeman R, de Haan L, Krabbendam L, Cahn W, Mulder NC, Wiersma D, Aleman A. Insight in psychosis: relationship with neurocognition, social cognition and clinical symptoms depends on phase of illness. *Schizophr Bull.* 2011 Jan;37(1):29-37.

Quee PJ, van der Meer L, Krabbendam L, de Haan L, Cahn W, Wiersma D, van Beveren N, Pijnenborg GH, Mulder CL, Bruggeman R, Aleman A. Insight change in psychosis: relationship with neurocognition, social cognition, clinical symptoms and phase of illness. *Acta Psychiatr Scand.* 2014 Feb;129(2):126-33.

Rabinowitz J, Harvey PD, Eerdeken M, Davidson M. Premorbid functioning and treatment response in recent-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2006 Jul;189:31-5.

Real Academia de la Lengua Española (RAE). *Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española.* 23ª Edición, 2014.

Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK, Bromet E. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull.* 2009 Sep;35(5):1022-9.

Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation.* Neuropsychology Press, 1985.

Ritsner MS, Blumenkrantz H. Predicting domain-specific insight of schizophrenia patients from symptomatology, multiple neurocognitive functions, and personality related traits. *Psychiatry Res.* 2007 Jan 15;149(1-3):59-69.

Rodríguez-Sánchez JM, Ayesa-Arriola R, Pérez-Iglesias R, Periañez JA, Martínez-García O, Gómez-Ruiz E, Tabares-Seisdedos R, Crespo-Facorro B. Course of cognitive deficits in first episode of non-affective psychosis: a 3-year follow-up study. *Schizophr Res.* 2013 Oct;150(1):121-8.

Rund BR, Melle I, Friis S, Johannessen JO, Larsen TK, Midbøe LJ, Opjordsmoen S, Simonsen E, Vaglum P, McGlashan T. The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophr Res.* 2007 Mar;91(1-3):132-40.

Saeedi H, Addington J, Addington D. The association of insight with psychotic symptoms, depression, and cognition in early psychosis: a 3-year follow-up. *Schizophr Res.* 2007 Jan;89(1-3):123-8.

Sánchez, A.M., Zandío, M., Peralta, V., Cuesta, M. (2011). Neurocognición y esquizofrenia. In: Tirapu, J., Ríos-Lago, M., Maestú, F (Eds.), *Manual de Neuropsicología* (2ª Edición). Viguera Editores, Barcelona.

Sanz M, Constable G, Lopez-Ibor I, Kemp R, David AS. A comparative study of insight scales and their relationship to psychopathological and clinical variables. *Psychol Med.* 1998 Mar;28(2):437-46.

Sánchez-Cubillo I, Periañez JA, Adrover-Roig D, Rodríguez-Sánchez JM, Ríos-Lago M, Tirapu J, Barceló F. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory,

inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *J Int Neuropsychol Soc.* 2009 May;15(3):438-50.

Sato M. Renaming schizophrenia: a Japanese perspective. *World Psychiatry.* 2006 Feb;5(1):53-5.

Schooler NR, Kane JM. Research diagnoses for tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry.* 1982;39:486-487.

Shad MU, Tamminga CA, Cullum M, Haas GL, Keshavan MS. Insight and frontal cortical function in schizophrenia: a review. *Schizophr Res.* 2006 Sep;86(1-3):54-70.

Silverstein ML, Mavrolefteros G, Close D. Premorbid adjustment and neuropsychological performance in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2002;28(1):157-65.

Smith MJ, Barch DM, Csernansky JG. Bridging the gap between schizophrenia and psychotic mood disorders: Relating neurocognitive deficits to psychopathology. *Schizophr Res.* 2009 Jan;107(1):69-75.

Simon V, De Hert M, Wampers M, Peuskens J, van Winkel R. The relation between neurocognitive dysfunction and impaired insight in patients with schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2009 May;24(4):239-43.

Simpson G, Angus J: A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand* 1970, 212:S11-S19.

Spaulding W, Garbin CP, Dras SR. Cognitive abnormalities in schizophrenic patients and schizotypal college students. *J Nerv Ment Dis* 1989; 177: 717-28.

Srihari VH, Shah J, Keshavan MS. Is early intervention for psychosis feasible and effective? *Psychiatr Clin North Am.* 2012 Sep;35(3):613-31.

Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002 Mar;8(3):448-60.

Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia.* 2009 Aug;47(10):2015-28.

Szöke A, Trandafir A, Dupont ME, Meary A, Schurhoff F, Leboyer M. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2008; 192:248-257.

Tamayo F, Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, Calvo L, Palomo R, Aranciva F, Peña-Casanova J. [Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults Project): norms for the verbal span, visuospatial span, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test and Symbol Digit Modalities Test]. *Neurologia.* 2012 Jul-Aug;27(6):319-29.

Thompson KN, McGorry PD, Harrigan SM. Reduced awareness of illness in first-episode psychosis. *Compr Psychiatry.* 2001 Nov-Dec;42(6):498-503.

Torrey EF. Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophr Res.* 2002 Dec 1;58(2-3):101-15.

Townsend LA, Norman RM, Malla AK, Rychlo AD, Ahmed RR. Changes in cognitive functioning following comprehensive treatment for first episode patients with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res.* 2002 Dec 15;113(1-2):69-81.

Townsend LA, Norman RM. Course of cognitive functioning in first episode schizophrenia spectrum disorders. *Expert Rev Neurother.* 2004 Jan;4(1):61-8.

Tsuang MT, Lyons MJ, Faraone SV. Heterogeneity of schizophrenia. Conceptual models and analytic strategies. *Br J Psychiatry.* 1990 Jan;156:17-26.

Tsuang MT, Faraone SV. The concept of target features in schizophrenia research. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1999;395:2-11.

Tyrer P, Alexander J. Personality Assessment Schedule (PAS). In: Tyrer P, ed. *Personality Disorders: Diagnosis, Management and Course.* London: Wright; 1988:140–167.

van Os J, Rutten BP, Poulton R. Gene-environment interactions in schizophrenia: review of epidemiological findings and future directions. *Schizophr Bull.* 2008 Nov;34(6):1066-82.

van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet.* 2009 Aug 22;374(9690):635-45.

van Os J, Rutten BP. Gene-environment-wide interaction studies in psychiatry. *Am J Psychiatry.* 2009 Sep;166(9):964-6.

van Winkel R, Myin-Germeys I, De Hert M, Delespaul P, Peuskens J, van Os J. The association between cognition and functional outcome in first-episode patients with schizophrenia: mystery resolved? *Acta Psychiatr Scand.* 2007 Aug;116(2):119-24.

Verdoux H, Liraud F, Bergey C, Assens F, Abalan F, van Os J. Is the association between duration of untreated psychosis and outcome confounded? A two year follow-up study of first-admitted patients. *Schizophr Res.* 2001 Apr 30;49(3):231-41.

Walther S, Strik W. Motor symptoms and schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 2012;66(2):77-92.

Wechsler DA. Standardized memory scale for clinical use. *J Psychology* 1945; 19: 87–95.

Wechsler D. *Manuel de l'échelle clinique de mémoire.* Éditions du Centre de psychologie appliquée, 1969.

Weiler MA, Fleisher MH, McArthur-Campbell D. Insight and symptom change in schizophrenia and other disorders. *Schizophr Res.* 2000 Sep 29;45(1-2):29-36.

Welham J, Isohanni M, Jones P, McGrath J. The antecedents of schizophrenia: a review of birth cohort studies. *Schizophr Bull.* 2009 May;35(3):603-23.

Wiffen BD, Rabinowitz J, Lex A, David AS. Correlates, change and 'state or trait' properties of insight in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010 Sep;122(1-3):94-103.

Wiffen BD, O'Connor JA, Russo M, Lopez-Morinigo JD, Ferraro L, Sideli L, Handley R, David AS. Are there specific neuropsychological deficits underlying poor insight in first episode psychosis? *Schizophr Res.* 2012 Mar;135(1-3):46-50.

Wilk, C.M., Gold, J.M., Humber, K., Dickerson, F., Fenton, W.S., Buchanan, R.W. Brief cognitive assessment in schizophrenia: normative data for the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). *Schizophr. Res.* 2004; 70: 175–186.

Wolff AL, O'Driscoll GA. Motor deficits and schizophrenia: the evidence from neuroleptic-naive patients and populations at risk. *J Psychiatry Neurosci.* 1999;24:304-314.

Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 663–67.

Wright J. Genetics: Unravelling complexity. *Nature.* 2014 Apr 3;508(7494):S6-7.

Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1991;17:325–351.

Wyatt RJ, Henter I. Rationale for the study of early intervention. *Schizophr Res.* 2001 Aug 1;51(1):69-76.

Young DA, Davila R, Scher H. Unawareness of illness and neuropsychological performance in chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 1993 Aug;10(2):117-24.

11. RESUMEN

RESUMEN TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN LONGITUDINAL CLÍNICA, NEUROPSICOLÓGICA Y MOTORA EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS NO TRATADOS PREVIAMENTE CON ANTIPSICÓTICOS

M. Elena García de Jalón Aramayo

DIRECTORES: Dr. Manuel J. Cuesta Zorita, Dr. Víctor Peralta Martín

INTRODUCCIÓN: Las alteraciones cognitivas son una característica principal en los trastornos del espectro de la esquizofrenia que se relacionan con un peor pronóstico de la enfermedad.

En esta tesis doctoral se incluyen cuatro artículos ya publicados (Cuesta et al., 2009), (Cuesta et al., 2011); (Cuesta et al., 2012); (Cuesta et al., 2013) sobre el rendimiento cognitivo en primeros episodios psicóticos no tratados previamente con antipsicóticos, así como su evolución a lo largo de seis meses de seguimiento una vez que se inicia tratamiento con dos tipos de antipsicóticos de segunda generación. Además, se analiza cómo se relaciona el rendimiento cognitivo con otros marcadores concurrentes y premórbidos, como la conciencia de enfermedad, la duración de la psicosis no tratada (DPNT) y las alteraciones motoras (AMs) y se estudian predictores de buena respuesta cognitiva y de conciencia de enfermedad.

MATERIAL Y MÉTODO: Se trata de un estudio longitudinal y naturalístico que examina a 77 pacientes que presentan un primer episodio psicótico sin tratamiento antipsicótico previo. Los pacientes fueron asignados al azar a tratamiento con risperidona o con olanzapina. Se realiza una completa evaluación premórbida, clínica, neuropsicológica y motora antes de empezar con tratamiento antipsicótico, al mes y a los seis meses, a la vez que se recogen aspectos premórbidos a los familiares.

RESULTADOS: Como resultados principales podemos extraer que los pacientes que presentan un primer episodio psicótico realizan un rendimiento cognitivo por debajo de la normalidad antes de empezar con el tratamiento antipsicótico. El rendimiento cognitivo

mejora en el primer mes, y se mantiene estable en los meses siguientes no llegando a alcanzar una normalidad. La evolución del rendimiento cognitivo no difiere según el tipo de antipsicótico empleado o incluso si se abandona el tratamiento antipsicótico en los últimos meses. Las variables que van a predecir una mejor evolución del rendimiento cognitivo son el propio rendimiento neuropsicológico en el momento inicial y aspectos premórbidos como el rendimiento escolar y el cociente intelectual.

La falta de conciencia de enfermedad es un fenómeno complejo preconfigurado antes del comienzo de la psicosis que mejora conforme remite el episodio agudo tanto a nivel global como a nivel dimensional. Las alteraciones de la personalidad premórbida y la DPNT son los principales predictores de la conciencia de enfermedad. La falta de conciencia de enfermedad está modulada por variables premórbidas, clínicas y neuropsicológicas.

Una duración de síntomas positivos sin tratar más prolongada se asocia de manera significativa con un peor rendimiento en atención y memoria en el momento basal. Una duración más corta tanto de síntomas positivos como negativos sin tratar, se relaciona significativamente con una mayor mejoría en memoria y atención a los seis meses de tratamiento.

Los pacientes con un primer episodio psicótico no tratados previamente con antipsicóticos presentan parkinsonismo espontáneo (PE). El PE, además, demuestra un elevado valor predictivo de deterioro cognitivo.

CONCLUSIONES: A la luz de los resultados obtenidos en este trabajo primero destacamos el funcionamiento cognitivo, la conciencia de enfermedad y las alteraciones motoras como manifestaciones características de la psicosis. En segundo lugar, señalamos la importancia de evaluar, antes del comienzo del tratamiento antipsicótico, el rendimiento cognitivo y signos parkinsonianos como predictores de una peor respuesta cognitiva, así como la personalidad premórbida y la DPNT como predictores de la conciencia de enfermedad. Por último, aportamos un apoyo adicional a una intervención temprana para acortar la DPNT y

así facilitar un mejor resultado en la memoria y la atención de los pacientes con un primer episodio psicótico.

Teniendo en cuenta todas estas variables se podrá por lo tanto identificar grupos de pacientes más homogéneos, individualizar los tratamientos para mejorar su pronóstico e incluso, desarrollar futuras investigaciones sobre aspectos etiopatogénicos.

