

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**Modelo de interacción gen-ambiente del rendimiento cognitivo en
primeros episodios psicóticos**

**Gene-environment interaction model of cognitive performance in first
episode psychosis**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Elisa Rodríguez Toscano

Directores

**Mara Parellada Redondo
David Fraguas Herráez**

Madrid, 2017



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

DEPARTMENT OF PSYCHOLOGY

Programa de doctorado de Neurociencia

Doctoral Programme in Neuroscience

**MODELO DE INTERACCIÓN GEN-AMBIENTE DEL RENDIMIENTO
COGNITIVO EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS**

**GENE-ENVIRONMENT INTERACTION MODEL OF COGNITIVE
PERFORMANCE IN FIRST EPISODE PSYCHOSIS**

Tesis doctoral presentada por/ Doctoral dissertation authored and presented by

Elisa Rodríguez Toscano

Para obtener el grado de Doctora con mención europea por la Universidad Complutense de Madrid. For the degree of Doctor with 'European Doctor' Mention by Universidad Complutense de Madrid.

Bajo la dirección de/Supervisors

Dra. Mara Parellada Redondo

Dr. David Fraguas Herráez

Madrid, 2016

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

Dra. MARA PARELLADA REDONDO, especialista en psiquiatría y doctora en medicina. Es profesora asociada del Departamento de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (acreditada para Profesora Titular por la ANECA, 2016). Directora del Programa para la Atención Médica Integral de los pacientes con Trastorno del Espectro Autista, AMI-TEA, ubicado en el Servicio de Psiquiatría del Niño y el Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Dr. DAVID FRAGUAS HERRÁEZ, especialista en psiquiatría y doctor en historia de la ciencia (Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública) por la Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Es investigador principal de varios proyectos con financiación competitiva desarrollados en el grupo de investigación en el Servicio de Psiquiatría del Niño y el Adolescente del Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Hospital General Universitario Gregorio Marañón y autor de numerosos artículos científicos y libros.

INFORMAN:

Que ELISA RODRÍGUEZ TOSCANO ha realizado bajo su dirección y tutela el trabajo que presenta para optar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid con mención europea titulado **“MODELO DE INTERACCIÓN GEN-AMBIENTE DEL RENDIMIENTO COGNITIVO EN PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS. GENE-ENVIRONMENT INTERACTION MODEL OF COGNITIVE PERFORMANCE IN FIRST EPISODE PSYCHOSIS”** cumpliendo todos los requisitos necesarios para su presentación como Tesis Doctoral.

Por todo ello, se considera que el trabajo presentado es merecedor de ser aceptado como trabajo de Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado de Neurociencias de la Universidad Complutense de Madrid.

AUTORIZAN:

La presentación de la citada tesis doctoral.

En Madrid, a 25 de octubre de 2016


Fdo. Dra. Mara Parellada Redondo


Fdo. Dr. David Fraguas Herráez

A mi familia: Carlos, Lourdes y Alex

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría mostrar mi agradecimiento a todas las personas que, de algún modo, me han acompañado a lo largo de todo el proceso de elaboración de esta tesis doctoral.

Para empezar, me gustaría agradecer a mis directores Dra. Mara Parellada y Dr. David Fraguas. A Mara muchas gracias por ofrecer siempre una perspectiva amplia del camino a seguir, por los consejos para distinguir lo más importante y hacer un análisis crítico de los datos. Tu orientación en determinados momentos ha sido clave. A David muchas gracias por tu guía, por tu planteamiento de las circunstancias y soluciones para adaptarnos a ellas. La aportación de tu especial enfoque histórico-pragmático-literario-científico permite que las cosas vayan siempre un poco más lejos. A los dos gracias por esforzaros cada día para ser buenos profesionales.

Asimismo extendiendo el agradecimiento al Dr. Celso Arango. Muchas gracias por haberme dado la oportunidad de formarme en este grupo, que con ilusión y esfuerzo crece cada día. De esta ilusión y esfuerzo me he sentido partícipe durante los últimos cuatro años, claves para mi desarrollo laboral.

Me siento muy agradecida a todos mis compañeros del equipo de investigación del Servicio de psiquiatría del Niño y del adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, los que estuvieron y los que están. Habéis hecho que el doctorado haya sido mucho más que una tesis. Para algunos aspectos técnicos de la tesis he tenido el lujo de contar con especialistas que me han ofrecido correcciones y consejos con los que mejorar la calidad de la misma. Gracias a Bárbara, Jéssica, Ángel, Cova, Emiliano, Belén y Susana. A todos los demás muchas gracias por el apoyo y buen rollo. Con cariño destaco a mis “compañeros de era”.

En este periodo he tenido la oportunidad de formarme en el grupo de investigación de Neurodesarrollo y Salud Mental, perteneciente al Departamento de Estudio de Psicosis del Instituto de Psiquiatría, Psicología y Neurociencia del King’s College de Londres. A sus miembros, gracias por compartir conmigo vuestro alto nivel en investigación, permitir que me sintiera como una más desde el primer momento y hacer que mi estancia con vosotros fuera muy estimulante.

A los pacientes y familiares gracias por vuestro tiempo y dedicación en la participación del estudio de investigación que, espero, tenga repercusión positiva para los que estáis cerca de una enfermedad tan dura como es la psicosis.

La aportación artística ha llegado de la mano de Alberto Costa Gómez, gran diseñador y amigo. Muchas gracias, Costa, por tu profesionalidad, captar mis gustos y plasmarlos en una tierna imagen. Me encanta que nuestras vidas se unan con un lazo muy fuerte.

Por último, un grandísimo agradecimiento a mi familia: mis padres, Carlos y Lourdes, y a mi hermano, Alex. Gracias por regalarme el gusto por el conocimiento y por vuestro incondicional cariño, que me da seguridad y alegría.

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha recibido financiación de las siguientes entidades:

Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía y Competitividad

- PI08/1203. Interacción genotipo-fenotipo y ambiente. Aplicación a un modelo predictivo en primeros episodios psicóticos. PEPs.
- FI12/00502. Ayudas Predoctorales de Formación en Investigación en Salud (PFIS), 2012-2016

Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM). Red en Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM)

ÍNDICE



ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	XIII
RESUMEN EN ESPAÑOL.....	XV
ENGLISH SUMMARY	XIX
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Primera parte: psicosis y primeros episodios psicóticos	3
1.1.1. Esquizofrenia y otras psicosis. Primeros episodios psicóticos.....	3
1.1.2. Alteraciones cognitivas en psicosis y primeros episodios psicóticos	5
1.1.2.1. Dominios cognitivos alterados en pacientes con psicosis y primeros episodios psicóticos	6
1.1.2.2. Relevancia del rendimiento cognitivo en pacientes con psicosis y primeros episodios psicóticos	12
1.2. Segunda parte: componentes genéticos y ambientales de las psicosis y primeros episodios psicóticos.....	14
1.2.1. Factores de riesgo genéticos de las psicosis	14
1.2.2. Factores de riesgo ambientales de las psicosis.....	17
1.2.3. Interacción gen-ambiente en las psicosis	18
1.3. Tercera parte: modelos etiofisiopatológicos de las psicosis	20
1.3.1. Modelo del neurodesarrollo alterado en las psicosis	20
1.3.2. Modelo de vulnerabilidad-estrés en las psicosis.....	21
1.3.3. Hipótesis dopaminérgica de las psicosis.....	22
1.4. Cuarta parte: modelo de predicción del rendimiento cognitivo a partir de la interacción de factores genéticos (polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i>) y factores ambientales (complicaciones obstétricas y estatus socioeconómico parental).....	24
1.4.1. Factor genético: el gen <i>COMT</i>	24
1.4.1.1. Generalidades del gen <i>COMT</i>	24
1.4.1.2. El gen <i>COMT</i> como factor de riesgo de esquizofrenia y otras psicosis	25
1.4.1.3. Relación entre el gen <i>COMT</i> y el rendimiento cognitivo	26

1.4.2. Factor ambiental: antecedentes de complicaciones obstétricas.....	28
1.4.2.1 Complicaciones obstétricas como factor de riesgo de esquizofrenia y otras psicosis.....	29
1.4.2.2. Tipos de complicaciones obstétricas asociados con esquizofrenia y otras psicosis.....	32
1.4.2.3. Relación de los antecedentes de complicaciones obstétricas con el rendimiento cognitivo.....	33
1.4.3. Factor ambiental: estatus socioeconómico parental	33
1.4.3.1. Bajo estatus socioeconómico parental como factor de riesgo de esquizofrenia y otras psicosis	34
1.4.3.2. Relación entre el estatus socioeconómico parental y el rendimiento cognitivo	37
1.4.4. ¿En qué medida la cognición en primeros episodios de psicosis está influida por los factores polimorfismo del gen <i>COMT</i> , complicaciones obstétricas, estatus socioeconómico parental, y por su interacción?	37
2. JUSTIFICACIÓN.....	41
3. OBJETIVOS.....	45
4. HIPÓTESIS	51
5. MÉTODOS.....	55
5. 1. Proyecto “PEPs”	57
5. 2. Participantes.....	58
5.2.1. Reclutamiento de los participantes en el proyecto “PEPs”	58
5.2.2. Criterios de participación en el proyecto “PEPs”	59
5.2.3. Cuestiones éticas	60
5.2.4. Selección de los participantes de esta tesis doctoral.....	61
5.3. Diseño experimental de esta tesis doctoral.....	62
5.4. Variables medidas y escalas e instrumentos utilizados.....	64
5.4.1. Instrumentos de evaluación de las características sociodemográficas.....	64
5.4.2. Genotipación del gen <i>COMT</i>	64

5.4.2.1. Agrupación de las variantes alélicas	64
5.4.3. Instrumento de evaluación de los antecedentes de complicaciones obstétricas	65
5.4.4. Instrumento de evaluación del estatus socioeconómico parental.....	66
5.4.5. Instrumento de la evaluación neuropsicológica	66
5.4.5.1. Tests neuropsicológicos utilizados.....	68
5.4.5.2. Conversión de puntuaciones directas a puntuaciones z	72
5.4.5.3. Dominios cognitivos.....	72
5.4.6. Instrumentos de la evaluación diagnóstica.....	76
5.4.7. Otras medidas	77
5.5. Análisis estadístico.....	78
6. RESULTADOS.....	85
6.1. Descripción de la muestra: estudio de las características sociodemográficas, clínicas, factores genéticos (polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i>), factores ambientales (complicaciones obstétricas y estatus socioeconómico parental) y características cognitivas en pacientes con un primer episodio psicótico y comparación con sujetos controles.	88
6.1.1. Características sociodemográficas y clínicas: comparación entre controles y pacientes PEP.....	88
6.1.2. Polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> : descripción y comparación entre controles y pacientes con PEP y su relación con las variables sociodemográficas y clínicas.....	91
6.1.3. Antecedentes de complicaciones obstétricas: comparación entre controles y pacientes con PEP y su relación con las variables sociodemográficas y clínicas	93
6.1.4. Estatus socioeconómico parental: Comparación entre controles y pacientes con PEP y su relación con las variables sociodemográficas y clínicas.....	96
6.1.5. Rendimiento cognitivo: comparación entre controles y pacientes con PEP, y su relación con las variables sociodemográficas y clínicas.....	98
6.2. Comparaciones bivariadas de las variables de interés: la relación entre el polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> con las complicaciones obstétricas y con el estatus socioeconómico parental, y la relación entre los antecedentes de complicaciones obstétricas y el estatus socioeconómico parental	105

6.3. Relación de los factores de riesgo (alelo Val del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i>, antecedentes de complicaciones obstétricas y bajo estatus socioeconómico parental) con el rendimiento cognitivo de forma independiente, en pacientes PEP y controles	106
6.3.1. Relación entre el polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> y el rendimiento cognitivo en el grupo de controles y pacientes PEP.	106
6.3.2. Relación entre antecedentes de complicaciones obstétricas y el rendimiento cognitivo en el grupo de controles y pacientes PEP.	108
6.3.3 Relación entre el estatus socioeconómico parental y el rendimiento cognitivo en el grupo de controles y pacientes PEP.	110
6.4. Interacción genética (polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i>) con factores de riesgo ambiental (antecedentes de complicaciones obstétricas y bajo estatus socioeconómico parental) sobre el rendimiento cognitivo	112
6.4.1. Interacción del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> y complicaciones obstétricas sobre el rendimiento cognitivo en controles y pacientes PEP	112
6.4.2. Interacción del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> y estatus socioeconómico parental sobre el rendimiento cognitivo en controles y pacientes PEP	114
6.4.3. Interacción del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> , complicaciones obstétricas y estatus socioeconómico parental sobre el rendimiento cognitivo en controles y pacientes PEP	118
6.5. Modelo de ecuaciones estructurales: influencia de la interacción entre polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i>, antecedentes de complicaciones obstétricas y estatus socioeconómico parental sobre el rendimiento cognitivo	124
6.5.1. Análisis multigrupo	127
6.6. Resumen de los resultados.....	128
7. DISCUSIÓN.....	131
7.1. Hallazgos principales.....	133
7.2. Caracterización del grupo de primeros episodios psicóticos	133
7.3. Influencia de la variante Val del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> sobre la cognición	134

7.4. Influencia de los factores de riesgo ambientales sobre la cognición en PEP: complicaciones obstétricas y bajo estatus socioeconómico parental	136
7.5. Influencia de la interacción del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> con los factores ambientales de complicaciones obstétricas y bajo estatus socioeconómico parental	138
7.6. Limitaciones.....	142
7.7. Fortalezas e investigaciones futuras.....	143
8. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS.....	147
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	153
ANEXOS	175
Anexo 1. Consentimiento informado.....	177
Anexo 2. Cuaderno de recogida de datos: datos sociodemográficos	183
Anexo 3. Equilibrio de Hardy Weinberg	187
Anexo 4. Escala de Complicaciones obstétricas de Lewis y Murray	191
Anexo 5. Escala de Estatus socioeconómico de Hollingshead y Redlich	195
Anexo 6. Escala Wechsler de inteligencia para niños (WISC-IV) y para adultos (WAIS-III): subtest de vocabulario, subtest de Dígitos y subtest de Letras y Números	199
Anexo 7. Trail Making Test: formas A y B.....	209
Anexo 8. Prueba Stroop. Test de Colores y Palabras	215
Anexo 9. Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense: Infantil (TAVECI) y de adultos (TAVEC).....	221
Anexo 10. Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin	237
Anexo 11. Test de Fluidez Verbal (FAS)	243
Anexo 12. Test de inteligencia emocional Mayer-Salovey-Caruso: Subtest Manejo de emociones y Subtest de manejo de situaciones sociales	247
Anexo 13. Justificación de elección de covariables	259
Anexo 14. Modelo de Ecuaciones estructurales y modelos multigrupos	269
Anexo 15. Equivalencias e interpretación de medidas del tamaño del efecto	275

Anexo 16. Comparación de los dominios cognitivos entre los sujetos incluidos y los excluidos en el presente estudio.....	279
Anexo 17. Correlaciones entre los dominios cognitivos en el grupo de controles y de pacientes	283

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Dominios cognitivos y tests neuropsicológicos.....	74
Tabla 2. Variables estimadas, escalas utilizadas y momento temporal de la administración de las escalas.	78
Tabla 3. Descripción y comparación de variables sociodemográficas en controles y pacientes.	88
Tabla 4. Descripción y comparación de las variables clínicas en controles y pacientes.	89
Tabla 5. Distribución del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> y su comparación entre los grupos de controles y pacientes.....	91
Tabla 6. Relación del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> con las variables sociodemográficas y clínicas en los grupos de controles y pacientes.	92
Tabla 7. Comparación de antecedentes de complicaciones obstétricas entre los grupos de controles y pacientes.	93
Tabla 8. Tipos de complicaciones obstétricas en los grupos de controles y pacientes.	93
Tabla 9. Relación de las complicaciones obstétricas con las variables sociodemográficas y clínicas en controles y pacientes.....	95
Tabla 10. Distribución del estatus socioeconómico parental y su comparación entre los grupos de controles y pacientes.....	96
Tabla 11. Relación del estatus socioeconómico parental con las variables sociodemográficas y clínicas en los grupos de controles y pacientes.	97
Tabla 12. Descripción y comparación de los dominios cognitivos en los grupos de controles y pacientes.	99
Tabla 13. Relación de los dominios cognitivos con las variables sociodemográficas y clínicas en controles 	101
Tabla 14. Relación de los dominios cognitivos con las variables sociodemográficas en pacientes.	102
Tabla 15. Relación de los dominios cognitivos con las variables clínicas en pacientes.	103

Tabla 16. Relación entre el polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> con los antecedentes de complicaciones obstétricas y con el estatus socioeconómico parental en controles y pacientes.	105
Tabla 17. Relación entre los antecedentes de complicaciones obstétricas y el estatus socioeconómico parental en controles y pacientes.	105
Tabla 18. Comparación de los dominios cognitivos en función del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> en controles y pacientes.	107
Tabla 19. Comparación de los dominios cognitivos en función de la existencia de complicaciones obstétricas en controles y pacientes.	109
Tabla 20. Comparación de los dominios cognitivos en función del estatus socioeconómico parental en controles y pacientes.	111
Tabla 21. Dominios cognitivos en función del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> y antecedentes de complicaciones obstétricas en controles.	112
Tabla 22. Dominios cognitivos en función del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> y antecedentes de complicaciones obstétricas en pacientes.	113
Tabla 23. Dominios cognitivos en función del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> y estatus socioeconómico parental en controles.	115
Tabla 24. Dominios cognitivos en función del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> y estatus socioeconómico parental en pacientes.	116
Tabla 25. Dominios cognitivos en función del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i>, complicaciones obstétricas y estatus socioeconómico en controles.	119
Tabla 26. Dominios cognitivos en función del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i>, complicaciones obstétricas y estatus socioeconómico en pacientes.	120
Tabla 27. Influencia de interacción del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> antecedentes de complicaciones obstétricas y estatus socioeconómico parental en controles y pacientes.	121

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modelo de la memoria de trabajo de multicomponentes actual (Baddeley, 2000).	9
Figura 2. Diagrama de selección de sujetos.	62
Figura 3. Esquema gráfico de las interacciones estudiadas.	63
Figura 4. Distribución de la edad en controles y pacientes, y en función del sexo en pacientes.	90
Figura 5. Dominios cognitivos en controles y pacientes.	98
Figura 6. Rendimiento cognitivo en atención memoria verbal y función ejecutiva en función del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> en controles y pacientes.	107
Figura 7. Dominio cognitivo de atención en función de los antecedentes de complicaciones obstétricas en el grupo control.	108
Figura 8. Dominios cognitivos en función del estatus socioeconómico parental de los sujetos en controles y pacientes.	110
Figura 9. Dominios cognitivos en función del polimorfismo Val158Met del gen <i>COMT</i> y estatus socioeconómico parental en el grupo de pacientes.	116
Figura 10. Comparaciones por pares de los factores ambientales (complicaciones obstétricas y estatus socioeconómico parental) en los grupos de pacientes portadores Val y Met/Met.	123
Figura 11. Análisis de ruta en controles y pacientes I.	125
Figura 12. Análisis de ruta en controles y pacientes II.	126

ABREVIATURAS

ANCOVA, Análisis de covarianza

ANOVA, Análisis de varianza

APA, American Psychological Association

APA, American Psychiatric Association

AT, Atención

BDNF, Gen del factor neurotrófico derivado del cerebro

CCKRA, gen receptor A de la pancreocimina

CEGEN, Centro nacional de genotipado

CI, Cociente intelectual

CG, Cognición global

CGI, Clinical global impression (impresión clínica global)

CIBERSAM, Red en Investigación Biomédica en Red de Salud Mental

CNV, Copy number variants

CO, Complicaciones obstétricas

COMT, Catecol-o-metiltransferasa

CRD, Cuaderno de recogida de datos

DRD-2, Receptor D2 de la dopamina

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

DTNBP1, Disbindina 1

ESE, Estatus socioeconómico

FE, Función ejecutiva

FEP, First episode psychosis (primer episodio psicótico)

GAF, Global Assessment of Functioning (escala de funcionamiento global)

GWAS, Genome-wide association study

ICG, Impresión clínica global

IL-1B, Interleukina 1

IQ, Intelligence quotient

MAO, Monoaminoxidasa

Met, Metionina

MT, Memoria de trabajo

MTHFR, Metilentetrahidrofolato reductasa

MV, Memoria verbal

NICE, National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional de excelencia en salud y cuidado)

NMDA, N-metil-D-aspartato

OC, Obstetric complications

OMS, Organización Mundial de la Salud

PANSS, Positive and negative symptoms scale (Escala de síntomas positivos y negativos)

PAS, Premorbid Adjustment Scale (Escala de ajuste premórbido)

PEP, Primer episodio psicótico

PIT, psicosis de inicio temprano

SES, Socioeconomic status (estatus socioeconómico)

SNP, Single nucleotide polymorphism

SLC6A4, Transportador de la serotonina

TDAH, Trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Val, Valina

VP, Velocidad de procesamiento

RESUMEN EN ESPAÑOL

Introducción. Las psicosis constituyen un grupo de trastornos mentales caracterizados por la afectación de las dimensiones clínicas “positiva” (ej. delirios, alucinaciones), “negativa” (ej. abulia, apatía), “afectiva” (ej. depresión) y “cognitiva” (ej. atención, función ejecutiva) (van Os y Kapur, 2009). La afectación cognitiva se relaciona con peor pronóstico funcional (Green et al., 2000) y puede detectarse desde las primeras etapas del trastorno (en casos de primeros episodios psicóticos [PEP]) e incluso en poblaciones de alto riesgo (Valli et al., 2012). Los dominios cognitivos más frecuentemente afectados son atención, velocidad de procesamiento, memoria verbal, memoria de trabajo, función ejecutiva y cognición social (Green et al., 2004).

La afectación cognitiva, como las demás dimensiones sintomáticas, está causada y modulada por la interacción de factores genéticos y ambientales (Bilder et al., 2004). Entre los factores genéticos moduladores de la gravedad del déficit cognitivo destaca el polimorfismo Val158Met del gen *COMT* (con tres variantes genotípicas: Val/Val, Val/Met, Met/Met; los sujetos portadores Val tienden a presentar peor rendimiento cognitivo que los Met/Met) (Ira et al., 2013). Los factores ambientales implicados en la aparición y gravedad de la afectación cognitiva actúan mediante la interferencia de procesos del neurodesarrollo. Entre estos factores se ha estudiado el papel de las complicaciones obstétricas (CO) y del estatus socioeconómico (ESE) parental, que juegan un papel importante en los PEP (Cannon et al., 2002c; Kwok, 2014).

Sin embargo, no hay estudios que evalúen la influencia de la interacción entre el polimorfismo Val158Met del gen *COMT*, las CO y el ESE parental sobre el rendimiento cognitivo en pacientes con PEP.

Por ello, esta tesis tiene como objetivo principal estudiar el efecto modulador del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* sobre la influencia de los factores ambientales CO y ESE parental en la respuesta conjunta en pacientes PEP y controles sanos. La hipótesis principal es que los sujetos portadores Val con CO y/o bajo ESE parental tendrán un peor rendimiento cognitivo que los portadores Val sin ningún factor ambiental y que los sujetos Met/Met; este efecto aparecerá en controles y pacientes, pero de forma más acusada en pacientes.

Métodos. La muestra del estudio estuvo formada por 228 pacientes con PEP (23.20±5.85 años, 68.4 % varones) y 194 controles sanos (23.70±5.90 años, 64.9 % varones), pareados por edad y sexo. Las variables independientes fueron: 1) Polimorfismo Val158Met del gen *COMT*; 2) antecedentes de CO; 3) ESE parental. Las tres variables se codificaron de forma dicotómica: portadores Val frente a Met/Met; alguna CO frente a ninguna CO; y bajo ESE parental frente a alto ESE parental.

La variable dependiente fue el rendimiento cognitivo, evaluado mediante la administración de una batería de test neuropsicológicos que incluyó los siguientes dominios: cociente intelectual (CI) premórbido, velocidad de procesamiento, atención, memoria verbal, memoria de trabajo, función ejecutiva, cognición social y un índice general de cognición global. Las puntuaciones directas se transformaron en puntuaciones Z basadas en la media y desviación estándar de los controles. Los instrumentos clínicos fueron administrados por psiquiatras y neuropsicólogos especializados con una fiabilidad inter-evaluador de 0.80 a 0.99.

La evaluación del efecto del gen, de los factores ambientales y el valor de estimación de la interacción triple (polimorfismo Val158Met del gen *COMT*, CO y ESE parental) sobre los dominios cognitivos fue realizada mediante un análisis de la covarianza, utilizando las variables edad, sexo, etnia, gravedad sintomática (en pacientes) y funcionamiento global (en controles) como variables de control, y un análisis de rutas (multivariante). Para comparar los resultados entre pacientes y controles se realizó análisis multigrupo del análisis de rutas.

Resultados. Los portadores Val del gen *COMT* obtuvieron peor rendimiento en los dominios de memoria verbal ($p=0.017$, $d=0.33$) y función ejecutiva ($p=0.042$, $d=0.28$) que los Met/Met en pacientes PEP pero no en controles. En ambos grupos (pacientes y controles), el bajo ESE se asoció con peor rendimiento en los dominios de CI premórbido, memoria verbal, memoria de trabajo y cognición global. Además, dicho efecto fue modulado por el gen *COMT*, de modo que el ESE afectó de forma significativa al grupo de portadores Val pero no a los Met/Met.

La interacción triple fue significativa para la cognición global ($p=0.030$, $d=0.032$), únicamente en portadores Val pero no en los Met/Met la cognición fue influida por los factores ambientales (CO y/o bajo ESE parental). El análisis multigrupo mostró que, pese a que la interacción triple sobre la cognición fue significativa en el grupo de

pacientes pero no en el de controles, el tamaño del efecto de esta interacción no fue significativamente diferente entre pacientes PEP y controles.

Discusión. Los resultados mostraron que el polimorfismo Val158Met del gen *COMT* confiere un efecto modulador al efecto de los factores CO y bajo ESE parental sobre el rendimiento cognitivo en personas con PEP. Estos resultados apoyan la hipótesis de que el rendimiento cognitivo en PEP está mediado por una interacción gen-ambiente. Los pacientes PEP sin factor de riesgo ambiental (es decir, sin antecedentes de CO y con alto ESE parental) mostraron un rendimiento cognitivo significativamente mejor que los pacientes PEP con uno o dos factores de riesgo ambiental (CO y/o bajo ESE parental).

Este efecto modulador se dio en pacientes PEP portadores Val pero no en pacientes con genotipo Met/Met ni en sujetos controles (independientemente de que fueran portadores Val o Met/Met). Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que los pacientes PEP portadores Val del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* son más sensibles al efecto de los factores ambientales (Bilder et al., 2004). Sin embargo, el análisis multigrupo no permitió hallar diferencias significativas en el tamaño del efecto de la interacción triple entre pacientes y controles.

Este estudio presenta un modelo del déficit cognitivo en pacientes con PEP basado en la interacción gen-ambiente y congruente con las hipótesis de la psicosis como trastorno del neurodesarrollo y de la diátesis-estrés (Weinberger, 1987; Zubin y Spring, 1977). Los resultados refuerzan la importancia de promover el desarrollo de una aproximación clínica e investigadora personalizada, o de precisión, a patologías como los primeros episodios psicóticos.

ENGLISH SUMMARY

Background. Psychotic disorders are characterized by four symptomatic dimensions, namely, positive (e.g. delusions and hallucinations), negative (e.g. apathy, lack of interest), affective (e.g. depression), and cognitive (e.g. attention, executive function) (van Os y Kapur, 2009). Cognitive deficit is related to worse functional prognosis (Green et al., 2000) and can be detected during the early stages (in first-episode psychosis [FEP]) and in high-risk populations (Valli et al., 2012). The most frequently affected cognitive domains are attention, processing speed, verbal memory, working memory, executive function, and social cognition (Green et al., 2004).

Cognitive deficit and the other symptomatic dimensions are caused and mediated by the interaction between genetic and environmental factors (Bilder et al., 2004). Within the genetic factors that modulate the severity of cognitive deficit, the *COMT* gene is an accepted candidate gene for schizophrenia and other psychoses because of its position (located in a fragment of chromosome 22q11) and because it encodes a key dopamine catabolic enzyme (Sagud et al., 2010). The polymorphism Val158Met of the *COMT* gene is the functional polymorphism responsible for three genotypes, namely, Val/Val, Val/Met, and Met/Met. Carriers of Val tend to present worse cognitive performance than Met/Met (Ira et al., 2013). The environmental factors involved in the onset and severity of the cognitive deficit act through interference with neurodevelopmental processes. These factors include obstetric complications (OC) and parental socioeconomic status (SES), which are thought to play a key role in FEP (Cannon et al., 2002c; Kwok, 2014).

No studies have evaluated the effect of the interaction between *COMT* Val158Met polymorphism, OC, and parental SES on cognitive performance in patients with FEP.

Therefore, the main objective of the present dissertation was to examine whether the effects of the environmental factors OC and low parental SES on cognition were modulated by the *COMT* Val158Met polymorphism in patients with FEP and healthy controls. The main hypothesis was that Val carriers with OCs and/or low parental SES will have poorer cognitive performance than Val carriers without the influence of adverse environmental factors and Met/Met; this effect would appear in both controls and patients, but would be more marked in FEP patients.

Methods. The study sample comprised 228 FEP patients (23.2±5.85 years, 68.4% males) and 194 healthy controls (23.7±5.90 years, 64.9% males) matched for age and sex. The independent variables were *COMT* Val158Met polymorphism, history of OC, and parental SES. The three variables were dichotomously categorized as Val carriers vs. Met/Met, any OC vs. no OC, and low vs. high parental SES.

The dependent variable was cognitive performance, evaluated using a battery of neuropsychological tests covering the following domains: premorbid intelligence quotient (IQ), processing speed, attention, verbal memory, working memory, executive function, social cognition, and a general index of global cognition. The direct scores were transformed into Z scores based on the mean and standard deviation of the controls. The clinical instruments were administered by experienced psychiatrists and neuropsychologists, and inter-rater reliability was guaranteed with an interclass correlation coefficient ranging from 0.80 to 0.99 in the examination of 10 cases.

The main effect of the gene, the main effect of environmental factors, and the estimation power of the triple interaction (*COMT* Val158Met polymorphism, OC and parental SES) on the cognitive domains were evaluated using an analysis of covariance (with age, sex, ethnicity, severity of symptoms in patients, and global functioning in controls as control variables) and a multivariate path analysis. The estimation of the triple interaction in the path analysis was compared between FEP patients and controls using a multigroup analysis.

Results. Val carriers performed worse in the domains of verbal memory ($p=0.017$, $d=0.33$) and executive function ($p=0.042$, $d=0.28$) than Met/Met in FEP patients but not in controls. In both groups (patients and controls), low parental SES was associated with worse performance in the cognitive domains of premorbid IQ, verbal memory, working memory, and global cognition. Furthermore, this effect was modulated by the *COMT* gene, in such a way that SES affected the Val carriers but not the Met/Met. No effect on the cognitive domains assessed was found for OCs or their interaction with the *COMT* gene.

A significant triple interaction was found for global cognition (0.030, $d=0.032$) by highlighting a double interaction in Val carriers but not in Met/Met. The multigroup analysis showed that although the triple interaction in the multivariate path analysis

significantly estimated cognition in the patient group but not in the controls, the regressions were not significantly different between patients with FEP and controls.

Discussion. The *COMT* Val158Met polymorphism modulates the effect of OCs and low parental SES on cognitive performance in FEP patients. These results support the hypothesis that cognitive performance in FEP patients is mediated by a gene–environment interaction. FEP patients with no environmental risk factors (i.e. no OCs and high parental SES) had significantly better cognition than FEP patients with one or two risk factors (OCs and/or low parental SES).

This modulatory effect was displayed in FEP patients carrying the Val variant but not in Met/Met FEP patients or in controls (independently of whether they were Val or Met/Met). These findings support the hypothesis that Val carriers are more sensitive to the effect of environmental factors (Bilder et al., 2004). However, the multigroup analysis did not reveal significant differences in the estimation of the triple interaction between patients and controls.

This study provides an explanatory model of cognitive deficit in FEP patients based on a gene–environment interaction. The model is congruent with both the neurodevelopmental model and the diathesis-stress model of psychosis (Weinberger, 1987; Zubin y Spring, 1977). The results highlight the importance of developing an accurate and individualized clinical and research-based approach to specific disorders such as FEP.

1. INTRODUCCIÓN



1.1. Primera parte: psicosis y primeros episodios psicóticos

1.1.1. Esquizofrenia y otras psicosis. Primeros episodios psicóticos

Las psicosis o trastornos psicóticos constituyen un grupo de trastornos mentales caracterizados por la presencia, en grado heterogéneo y variable, de alteraciones del pensamiento (síntomas positivos, en forma de delirios, alucinaciones o desorganizaciones del discurso y/o forma del pensamiento), alteraciones de las funciones volitivas (en forma de los llamados síntomas negativos, como abulia, apatía o ahnedonia), problemas de regulación de la afectividad y alteración de las funciones cognitivas (sobre todo atención, memoria y lenguaje) (Andreasen, 1995; van Os y Kapur, 2009; van Os et al., 2010).

Los trastornos psicóticos están recogidos en el sistema internacional de clasificación de enfermedades (CIE, décima edición, CIE-10) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el apartado de Trastornos Mentales y del Comportamiento (OMS, 1992), y en la clasificación de la Asociación Norteamericana de Psiquiatría (DSM, por sus siglas en inglés, de *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, quinta edición, DSM-5 (APA, 2013) en el apartado de Trastornos del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. El DSM-5, publicado en 2013, agrupa los trastornos psicóticos dentro de una supracategoría denominada “Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos”, que incluye las categorías diagnósticas de trastorno esquizotípico, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno esquizofreniforme, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico inducido por sustancias u otra afección médica, catatonía, otro trastorno del espectro de la esquizofrenia especificado o no especificado (APA, 2013). La esquizofrenia constituye un tipo de psicosis situada en el extremo de mayor gravedad del “espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos” (van Os et al., 2010). En esta tesis se emplearán los términos “psicosis”, “trastornos psicóticos” y “esquizofrenia y otras psicosis” como equivalentes o sinónimos.

La prevalencia de los trastornos psicóticos a lo largo de la vida en la población general es, aproximadamente, de un 3% (Perala et al., 2007; Tandon et al., 2008). Los estudios sobre la proporción en función del sexo muestran que los varones tiene un riesgo

relativo de padecer esquizofrenia de 1.4 veces mayor que las mujeres (Aleman et al., 2003).

La esquizofrenia y otras formas de psicosis representan un importante problema de salud pública de acuerdo con la OMS (IEPA, 2002). La psicosis ocasiona una gran pérdida de calidad de vida en el enfermo y en sus familiares, así como un alto coste para la sociedad, suponiendo un 10% de la carga global de los trastornos mentales en Europa (Olesen et al., 2012).

El inicio del primer episodio psicótico (PEP) suele situarse entre los 15 y los 30 años de edad (Castro-Fornieles et al., 2007). Un PEP consiste en la presencia, por primera vez en la vida, de sintomatología psicótica definida como “la existencia o sospecha clínica (por desorganización conductual, catatonia, etc.) de delirios y/o alucinaciones, independientemente del tiempo de evolución de los síntomas” (CIBERSAM, 2014). La incidencia anual de los PEP se encuentra en el rango de 16-40 por cada 100.000 personas (WHO, 1978). En España, los estudios disponibles indican que la incidencia anual de PEP se sitúa en torno a 14 por 100.000 habitantes (Pelayo-Teran et al., 2008).

En caso de que los síntomas psicóticos comiencen antes de los 18 años la psicosis se denomina psicosis de inicio temprano (PIT) (Remschmidt y Matthejat, 2001). El Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE, del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) estima que la prevalencia de los trastornos psicóticos en niños y adolescentes (entre 5 y 18 años) es del 0.4% (CIBERSAM, 2014). Gillberg y colaboradores analizaron un registro de casos de la ciudad sueca de Göteborg, con población de 13 a 19 años, que mostró una prevalencia para todas las psicosis de 0.9/10.000 habitantes a los 13 años y 17.6/10.000 habitantes a los 18 años (Gillberg et al., 1986). En los casos de PIT la enfermedad tiene mayor repercusión sobre el funcionamiento social y académico que los de inicio en la edad adulta, presumiblemente debido a que el cerebro se encuentra en su periodo de maduración y neurodesarrollo (Arango et al., 2008; Reig et al., 2009).

El curso cronológico de los trastornos psicóticos es heterogéneo. Desde hace décadas se sabe que el inicio de un PEP suele estar precedido por un período, de duración variable, caracterizado por la aparición, unas veces brusca, otras progresiva, de síntomas y cambios poco específicos consistentes en sensación de extrañeza, disminución de la

capacidad de atención, pérdida de motivación, desgana, sentimientos de tristeza o pesar, dificultades para dormir o excesivo sueño, tendencia al aislamiento social, ansiedad, desconfianza relacional, cuestionamiento del papel o rol social, irritabilidad o déficits cognitivos. Esta constelación de características ha recibido los nombres de pródromos, trema, humor delirante o, más recientemente, estado mental de alto riesgo (CIBERSAM., 2014; Fusar-Poli et al., 2013; Fusar-Poli et al., 2015; Modinos y McGuire, 2015; Stassen et al., 1987). Es importante mencionar que estos conceptos no son nuevos. En 1958 el psiquiatra Klaus Conrad definió el trema como una fase previa a la aparición de los síntomas psicóticos en la que el sujeto tiene la vivencia de que algo va a pasar de forma inminente (a veces se acompaña de conductas sin aparente sentido, ansiedad, depresión, o desconfianza) (Conrad, 1996) y, a primeros de siglo XX, el psiquiatra Clerambault advirtió que “cuando aparece el delirio, la psicosis ya es vieja” (De Clérambault, 2009), señalando que los síntomas como los delirios son precedidos por alteraciones sutiles del pensamiento y la percepción que forman parte del mismo proceso patológico subyacente. Esta idea es recogida, desde los supuestos de la neurociencia, por autores contemporáneos (Kahn y Sommer, 2015).

La fase de pródromos deviene en la aparición del PEP, que está marcado de forma clara por el protagonismo de síntomas positivos, negativos, cognitivos y afectivos. A partir del PEP el curso de la enfermedad puede ser muy variado. Por lo general, la esquizofrenia sigue un curso fluctuante con etapas de síntomas positivos y negativos duraderos, intercaladas con exacerbaciones agudas de síntomas positivos (Howes y Murray, 2014).

Los casos de PEP ofrecen la oportunidad de estudiar las características intrínsecas de la enfermedad evitando el efecto de variables como la influencia del tratamiento antipsicótico, las enfermedades comórbidas (como diabetes y obesidad) y la cronicidad (Bernardo et al., 2013; Kapur et al., 2012). La presencia de estas variables puede ser una de las causas de las inconsistencias en los resultados de estudios realizados en población con psicosis crónica.

1.1.2. Alteraciones cognitivas en psicosis y primeros episodios psicóticos

Uno de los aspectos que ha recibido más atención en la última década en la investigación neurobiológica de la psicosis es el papel de la neurocognición. A pesar de

que las alteraciones cognitivas no se incluyen como criterio diagnóstico de la esquizofrenia en el DSM-5, muchos autores han señalado la importancia de este dominio, y de hecho es uno de los cuatro grupos de manifestaciones sintomáticas en el modelo dimensional de Van Os (van Os y Kapur, 2009).

En la esquizofrenia y otras psicosis existe un déficit en el rendimiento cognitivo, tanto en la capacidad global de los pacientes como en algunas habilidades específicas tales como la velocidad de procesamiento o la función ejecutiva. Estos déficits se han descrito en sujetos con alto riesgo de psicosis (Valli et al., 2012), en familiares de pacientes (Cannon et al., 2000), en casos al inicio de un PEP (Cuesta et al., 2015) y, en ocasiones, se mantienen durante toda la evolución del trastorno (Bora y Murray, 2014; Kahn y Keefe, 2013; Szoke et al., 2008). Tras un primer episodio, a pesar de que se han descrito una diversidad de trayectorias (Sanchez et al, en revisión), hasta el momento se ha defendido cierta estabilidad del daño cognitivo (Bombin et al., 2013) incluso señalando algunos autores que el déficit cognitivo existente en el momento del primer episodio es principalmente el encontrado antes de producirse los síntomas francos (Hawkins et al., 2008).

A pesar de que, como se ha dicho anteriormente, dicha alteración no ha sido incluida en los criterios diagnósticos de los trastornos psicóticos (Keefe y Fenton, 2007), está considerada una característica principal (Cuesta et al., 2015) y numerosos autores defienden que se trata de un endofenotipo de la enfermedad (Mehta et al., 2013).

1.1.2.1. Dominios cognitivos alterados en pacientes con psicosis y primeros episodios psicóticos

En los sujetos con PEP se ha observado una alteración del rendimiento cognitivo general. En concreto, los dominios cognitivos que se han visto afectados sistemáticamente en estudios realizados en personas con PEP son la atención, la velocidad de procesamiento, la memoria verbal, la memoria de trabajo, la función ejecutiva y la cognición social (Green et al., 2004), así como el cociente intelectual (Bliksted et al., 2014). En cuanto al lenguaje, numerosos estudios concluyen que los sujetos con esquizofrenia y otras psicosis presentan dificultades significativas en las capacidades de expresión, recepción y construcción del discurso del lenguaje ya en la primera y media infancia (Roche et al., 2016).

El *cociente intelectual (CI)* se considera una medida global de inteligencia relativa determinada por una prueba estandarizada, empleada por primera vez por el psicólogo alemán William Stern en 1912 tras la aplicación de los primeros test de inteligencia para niños, desarrollados por Alfred Binet y Théodore Simon a principios del siglo XX (Stern, 1912). Con el objetivo de estimar dicho índice en sujetos que han desarrollado alguna patología, se ha desarrollado el cálculo del *CI premórbido*. El constructo de CI premórbido hace referencia al CI previo al desarrollo de una enfermedad que pudiera afectar a dicho índice y es un tanto controvertido en cuanto que implica comparar de forma retrospectiva al individuo con su propio nivel previo. Se han desarrollado y evaluado diferentes métodos para estimar el funcionamiento intelectual general previo a la enfermedad como los basados en variables sociodemográficas o en el funcionamiento cognitivo actual. Estos últimos métodos son aquellos basados en pruebas que miden aspectos cognitivos más resistentes al deterioro propio de la enfermedad, siendo ésta la fórmula más utilizada en psicosis (Del Rio et al., 2013).

En el caso de la psicosis, se utiliza mayoritariamente el subtest de Vocabulario de la escala Wechsler de inteligencia. Dicho subtest contiene una alta carga del factor de inteligencia general, una resistencia al deterioro asociado a la edad y es un buen indicador de una inteligencia premórbida deficitaria. Un reciente meta-análisis demostró que tenía una fiabilidad de tamaño medio en el cálculo de CI premórbido en esquizofrenia (Woodberry et al., 2008)

La *velocidad de procesamiento* es un dominio cognitivo que "refleja la cantidad de información que puede ser procesada por unidad de tiempo, o la velocidad a la que una variedad de procesos cognitivos puede ser llevada a cabo. También puede ser definida como el resultado del tiempo empleado en percibir la información, procesarla y preparar y ejecutar una respuesta" (Ríos-Lago y Perriñez, 2010). Otros autores sin embargo han destacado en este dominio no sólo el tiempo en llevar a cabo un proceso o razonamiento sino la importancia de la velocidad de procesamiento en relación con otros procesos cognitivos no fácilmente separables tales como la atención o la manipulación de la información. Posthuma y de Geus (2008) definen la velocidad de procesamiento como: "la velocidad a la que los sujetos pueden realizar operaciones cognitivas básicas incluyendo, entre otras, la percepción, localización de la atención, 'chunking', repaso, recuperación de información, selección de respuesta y almacenamiento a largo plazo" (Posthuma y de Geus, 2008).

Introducción

Así, permanece abierto el debate de si existe una velocidad de procesamiento global, que se consideraría como un recurso del sistema común al resto de procesos cognitivos, o velocidades de procesamiento específicas tales como motora, perceptiva o la velocidad asociada a cada dominio cognitivo (Kail y Salthouse, 1994).

El dominio cognitivo de *atención* se considera un concepto multidimensional que hace referencia a “un sistema de capacidad limitada, que realiza operaciones de selección de información y cuyo estado de alerta fluctúa considerablemente” (de la Vega, 1984). Se considera que dicha capacidad abarca un amplio rango de inmersión en la tarea, desde un interés básico en el estímulo, antes incluso de la identificación de la información que acarrea, hasta una implicación más elaborada como su tratamiento semántico (Broadbent, 1982). A pesar de que se han propuesto numerosos modelos teóricos que abordan el funcionamiento de la atención, existe un cierto consenso acerca de los niveles o componentes más relevantes. Se considera que la orientación espacial hacia una señal sensorial para su localización equivaldría al nivel más básico y fue nombrado por algunos autores como “red atencional de orientación”. La red encargada del estado de alerta se ha denominado “red atencional de vigilancia o de alerta”. En los casos en los que se requiera mayor conciencia y respuesta por parte de los sujetos, se utilizaría la “red atencional de control ejecutivo” (Posner y Dehaene, 1994; Posner y Petersen, 1990; Posner y Rothbart, 1991). Uno de los modelos más aceptados y utilizado en la adaptación de programas de rehabilitación de atención es el de Sohlberg y Mateer (Sohlberg y Mateer, 1987). Dichos autores proponen un modelo jerárquico que diferencia varios niveles o componentes que van desde el nivel más básico que responde a un comportamiento más instintivo (como son la orientación, la atención focalizada o la atención sostenida) a los de nivel superior, que requieren conciencia y organización por parte del sujeto (como son la atención selectiva, la atención alternante y la atención dividida).

La *memoria de trabajo* es definida como la actividad cognitiva que implica el almacenamiento y procesamiento temporal de información que será usada en tareas cognitivas complejas (que requieran procesamiento, modificación o integración de dicha información) tales como el lenguaje, el aprendizaje y el razonamiento perceptivo (López, 2011). Inicialmente Atkinson y Shiffrin propusieron el modelo multialmacén en el que se asumía que la memoria a corto plazo era un sistema de almacenamiento que

permitiría la transformación de la información recibida en el almacén sensorial a la memoria a largo plazo (Atkinson y Shiffrin, 1968). Sin embargo, el modelo que hoy en día recibe mayor aceptación y ha dado respuesta a los problemas encontrados por el anterior modelo es el Modelo Multicomponentes de Memoria Operativa propuesto por Baddeley (Baddeley, 1996). Según el modelo de Baddeley, la memoria de trabajo está constituido por un mecanismo de control activo (el ejecutivo central) que funciona como regulador de los otros tres sistemas: el bucle fonológico, la agenda visoespacial (Baddeley y Hitch, 1974) y el almacén episódico (buffer episódico), incluido posteriormente en su revisión del modelo en el año 2000 (Baddeley, 2000). El “ejecutivo central” se encargaría de regular los recursos atencionales y seleccionar las estrategias de procesamiento; “el bucle fonológico” sería el responsable de mantener, manipular y procesar información lingüística. Lo llevaría a cabo mediante el almacén fonológico, que mantiene la información de forma temporal y el control articulatorio, que re-actualiza la información permitiendo una retención más prolongada; “la agenda visoespacial”, se encargaría de la información de naturaleza visual y espacial, áreas que considera que se manejarían por separado, pero que interactúan fuertemente; “el almacén episódico” consistiría en un sistema cuya función sería integrar la información de los otros dos sistemas (bucle articulatorio y agenda visoespacial) y la memoria a largo plazo (véase el modelo actual de memoria de trabajo de Baddeley en la **figura 1**).

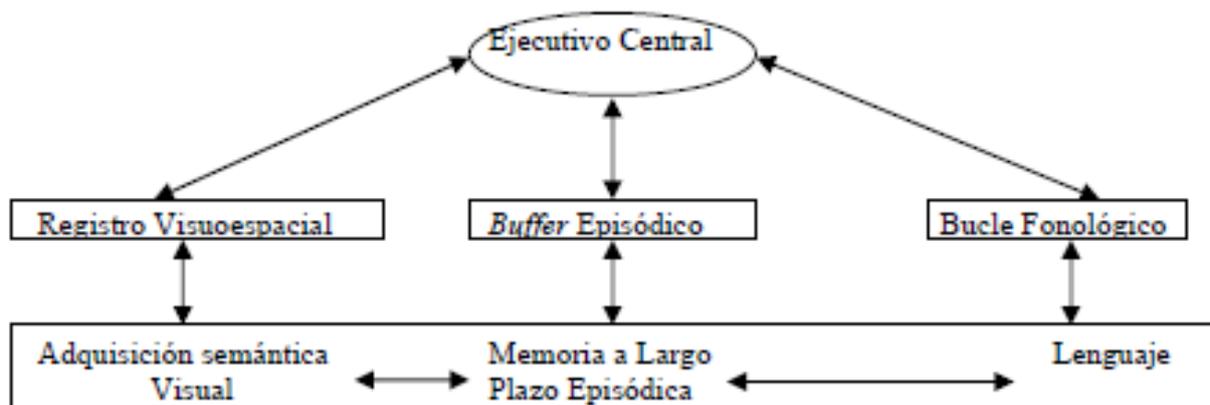


Figura 1. Modelo de la memoria de trabajo de multicomponentes actual (Baddeley, 2000).

De acuerdo con la definición de Jacques Barbizet “la *memoria* es la capacidad para retener y hacer un uso secundario de una experiencia. Se basa en las acciones del

sistema nervioso y, en particular, del cerebro. [...] La memoria, en realidad, nos permite retener nuestra lengua materna y otras lenguas que podamos haber aprendido, mantener nuestros hábitos, nuestras habilidades motoras, nuestro conocimiento del mundo y de nosotros mismos, de nuestros seres queridos y odiados, y referirnos a ellos durante nuestra vida. Cualquier comportamiento humano está en realidad potenciado más por patrones adquiridos que por estímulos inmediatos resultantes de la situación real” (Barbizet, 1969). Los procesos de la memoria suelen implicar los procesos de adquisición o codificación, almacenamiento y recuperación (Craik y Lockhart, 1972).

La memoria constituye un constructo complejo cuyo funcionamiento ha recibido numerosas explicaciones teóricas y ha sido sujeto de múltiples clasificaciones. Una de las más aceptadas en el momento actual son los conocidos como sistemas de memoria (Tulving, 1972) que plantean que la memoria no consiste en un constructo unitario sino que está organizada en distintos sistemas. Una de las clasificaciones de estos sistemas más aceptada es la de cinco sistemas de Schacter. Dichos sistemas implicarían: la memoria episódica, la semántica, la procedimental, la primaria y un sistema de representación perceptiva (Schacter y Tulving, 1994).

El dominio cognitivo de *función ejecutiva* se investigó por primera vez a raíz del famoso caso de daño cerebral sobrevenido Phineas P. Gage, quien tras un accidente en el que se le dañaron regiones del lóbulo frontal, le cambió la personalidad y perdió la posibilidad de planificar y llevar a cabo tareas complejas (Harlow, 1868). Más tarde, Alexander Luria sistematizó su investigación e incorporó a su libro *Funciones corticales superiores (High Cortical Functions)* (Luria, 1980) y fue definido por primera vez por la neuropsicóloga Muriel Lezak como “las capacidades mentales que tiene el individuo para actuar de manera independiente, con un objetivo fijo y elaborando conductas adecuadas y autosuficientes” (Lezak, 1982). Así, dicha habilidad capacita a la persona para formular objetivos, planear cómo conseguirlos, llevar a cabo eficazmente dichos planes y supervisar la eficacia del proceso y resultado.

La función ejecutiva es un dominio cognitivo de orden superior compuesto por múltiples procesos cuyo funcionamiento coordinado permite llevar a cabo acciones complejas. A pesar de que se han propuesto diferentes componentes de la función ejecutiva, las más importantes se pueden englobar en las obtenidas en el metanálisis realizado por Álvarez y Emory (Alvarez y Emory, 2006), quienes concluyeron que las

funciones ejecutivas están compuestas por la inhibición, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo y atención. Otros autores añadieron al constructo la habilidad de resolución de problemas, definiendo la función ejecutiva como “una secuencia de operaciones que se desarrollan dentro de un espacio delimitado por un estado inicial y un estado final. Consiste en establecer un plan general que permita lograr el estado final (meta) a través de una serie de etapas, cada una de las cuales contará con una submeta” (Newell y Simon, 1972).

La *cognición social* se refiere a las operaciones mentales que subyacen a las interacciones sociales, incluyendo la percepción, interpretación y generación de respuestas a disposiciones, intenciones o comportamientos de otros (Fiske y Taylor, 1991). A partir del proyecto MATRICS, cuyo objetivo principal fue definir y unificar las mediciones de la cognición en esquizofrenia, se destacaron como componentes de la cognición social afectados en dicha patología: el sesgo atribucional, la teoría de la mente, el procesamiento de emociones y la percepción social (Green y Horan, 2010). En este estudio se contemplaron concretamente los dos últimos constructos, que se describen a continuación. El procesamiento de emociones es descrito como la capacidad para identificar, comprender y expresar las emociones así como su adecuado uso en función del contexto social. La percepción y conocimiento social hace referencia a la capacidad de detectar, comprender y procesar la información social (incluyendo los contextos, los roles y las normas sociales).

Respecto al momento de aparición de los déficits cognitivos en la enfermedad que nos ocupa, se sabe que las personas que desarrollan esquizofrenia muestran una variedad de manifestaciones leves a lo largo de su desarrollo. Durante la infancia tienden a tener dificultades cognitivas, sociales y motoras mientras que en la adolescencia las manifestaciones más predominantes suelen ser de ansiedad, alteración del humor o retraimiento social (Howes y Murray, 2014). Concretamente, en relación a la cognición, varios estudios han encontrado la presencia de alteraciones cognitivas desde la infancia, años antes del inicio de la sintomatología psicótica (Kahn y Sommer, 2015): con afectación del CI en edades de 0 a 5 años (Cannon et al., 2000), del rendimiento académico, problemas en el lenguaje y coordinación viso-motora en edades de 6 a 12 años (Cannon et al., 2002a; Jones et al., 1994; Koenen et al., 2009; Seidman et al., 2013) y del CI y los tests escolares de lenguaje, lectura y manejo de la información a los 13-15

años (Fuller et al., 2002; Sorensen et al., 2006). Una reciente revisión sobre las alteraciones cognitivas en la infancia y adolescencia de sujetos con diagnóstico del espectro de la psicosis describió que el rango de edad en el que el rendimiento cognitivo está más alterado con respecto a población control es el comprendido entre los 6 y los 12 años (Laurens et al., 2015). Sin embargo, otros estudios no han encontrado estas alteraciones cognitivas precoces (Carter et al., 2002; Isohanni et al., 1998).

1.1.2.2. Relevancia del rendimiento cognitivo en pacientes con psicosis y primeros episodios psicóticos

El desempeño en determinadas tareas cognitivas de los pacientes con PEP se considera un indicador clave del pronóstico funcional (con tamaños del efecto medios o grandes en dichas relaciones) destacando asimismo el papel mediador de algunos de los dominios (Green et al., 2000; Keshavan et al., 2003). Las alteraciones cognitivas se relacionan con mayor riesgo de hospitalizaciones (Goldberg et al., 2011) y peor desarrollo ocupacional en pacientes con esquizofrenia (Tandberg et al., 2012) y PEP (Tandberg et al., 2011). Por su parte, las dificultades en el lenguaje actúan como predictores de evolución a psicosis en sujetos con pródromos o estado de alto riesgo (Bearden et al., 2011). Todo ello es congruente con la teoría de la reserva cognitiva (Barnett et al., 2006; de la Serna et al., 2013), que defiende que los pacientes con rendimiento intelectual premórbido más alto tienen mayor resiliencia para contrarrestar el daño cerebral asociado con la enfermedad. Sin embargo, una reciente revisión sobre la relación entre neurocognición y funcionamiento laboral alertó de que no se puede trazar una conclusión firme en el caso de PEP, dado que el inicio de enfermedad ocurre en etapas tempranas, habitualmente antes del inicio del periodo laboral, dificultando la interpretación de la función premórbida (Tandberg et al., 2011).

Por otro lado, algunos factores premórbidos se han asociado con deterioro cognitivo en fases tempranas de la psicosis. Los más destacados son el bajo CI, peor ajuste premórbido y el bajo rendimiento académico. Se ha observado que el CI premórbido es un importante predictor funcional y cognitivo a largo plazo (van Winkel et al., 2006). El ajuste premórbido hace referencia al funcionamiento social, interpersonal, académico y ocupacional previo al inicio de los síntomas psicóticos (Addington y Addington, 2005). La relación entre el ajuste premórbido y el funcionamiento cognitivo en el momento de la enfermedad se ha examinado en varios estudios asumiéndose que el peor ajuste

premórbido subyace a un peor rendimiento cognitivo (McGlashan, 2008). En varias muestras de casos con PEP se ha encontrado que un buen nivel de rendimiento académico premórbido se asocia con mejor memoria verbal después de un año del PEP, y con mejor memoria de trabajo después de dos años (Larsen et al., 2004; Rund et al., 2004).

1.2. Segunda parte: componentes genéticos y ambientales de las psicosis y primeros episodios psicóticos

La investigación en los últimos años ha demostrado una gran heterogeneidad de la etiología de los trastornos psicóticos no conociéndose con certeza los mecanismos implicados en la aparición ni en la evolución de sus síntomas. Sin embargo, está comúnmente aceptado que los componentes genéticos y ambientales están implicados en la génesis y mantenimiento de los trastornos del espectro de la esquizofrenia. Así, la investigación actual de la etiología de la psicosis trata de ofrecer un acercamiento a partir de un modelo de interacción gen-ambiente. A continuación se describen los hallazgos principales que avalan la importancia de los componentes genéticos y ambientales en la etiología de la psicosis.

1.2.1. Factores de riesgo genéticos de las psicosis

La psicosis es una enfermedad genéticamente compleja, es decir, una enfermedad en la que están implicados muchos genes con tamaños del efecto pequeños (Kavanagh et al., 2015). A pesar de que hasta el momento no existe un modelo de herencia conocido, determinados genes se han asociado al riesgo de desarrollar psicosis así como a la presencia y evolución de determinados síntomas de la enfermedad.

Estudios de familia

Los estudios de familias han permitido evidenciar la existencia del papel genético en el desarrollo de las psicosis (Waddington et al., 2007) ya que la prevalencia de la patología psiquiátrica aumenta cuanto mayor es la carga genética compartida con el familiar afectado (Sham et al., 1994). Las concordancias de esquizofrenia en gemelos monocigóticos se sitúan en torno al 45%, mientras que en gemelos dicigóticos lo hacen sobre el 12% (McGue y Gottesman, 1991). Además, se ha estimado que el riesgo de esquizofrenia en familiares es de un 10% en hermanos, un 5% en padres y de un 12 % en hijos. En familiares de segundo grado se sitúa entre un 2% y un 4% y llega aproximadamente a un 2.5% en familiares de tercer grado (Gottesman, 1994a, b). Asimismo, es interesante destacar que, entre familiares de pacientes con esquizofrenia existe también un riesgo incrementado de sufrir un trastorno bipolar y, en general,

otros trastornos psicóticos, como trastorno esquizotípico, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico inducido por sustancias u otra afección médica, catatonía, otro trastorno del espectro de la esquizofrenia especificado o no especificado (Arango et al., 2014; Sham et al., 1994; Valles et al., 2000).

Estudios de gemelos: cálculo de heredabilidad (h^2)

La heredabilidad (h) es una medida estadística obtenida de los estudios con gemelos que describe en qué medida la variabilidad genética explica la aparición de un determinado rasgo. El rango de heredabilidad es entre 0, que implicaría que no hay influencia genética y 1, en el caso de que los genes explicasen el 100% de la variabilidad del rasgo (Wray y Visscher, 2008). La heredabilidad de los trastornos psicóticos se estima en torno al 80% (Cardno et al., 1999) poniendo de manifiesto una implicación sustancial de los factores genéticos en los trastornos psicóticos.

Estudios de genética molecular: análisis del componente genético

La genética molecular ha permitido identificar diferentes regiones y genes involucrados en el origen de la esquizofrenia. Esta identificación se ha llevado a cabo, inicialmente a partir de estudios de ligamiento y, posteriormente, a partir de estudios de asociación.

Los estudios de ligamiento detectan regiones cromosómicas de riesgo que han establecido una vinculación con una enfermedad atendiendo a su forma de transmisión: si se transmiten de forma independiente o se transmiten de forma conjunta. Por lo tanto, estos estudios detectan regiones de riesgo que incluyen genes candidatos que después serán analizados más en profundidad con estudios de asociación.

Los estudios de asociación tienen como objetivo analizar la distribución de la frecuencia con la que un perfil genotípico se presenta en un grupo de individuos con el fenotipo concreto (casos) y un grupo sin dicho fenotipo (controles). La identificación de variantes comunes se ha llevado a cabo, inicialmente mediante una estrategia de gen candidato (hipótesis dirigida) y, más recientemente, mediante análisis de todo el genoma (sin hipótesis previa).

Los estudios basados en genes candidatos seleccionan dichos genes en función de si se relacionan con la patología diana de estudio por su localización o funcionalidad. La localización hace referencia a su posición en los cromosomas (región del cromosoma

sospechosa de estar involucrada en la enfermedad) y la funcionalidad, al mecanismo de acción de la proteína que codifica el gen, que esté relacionada con la fisiopatología de la enfermedad, por ejemplo, en el caso de las psicosis, las que regulan los sistemas de neurotransmisión típicamente alterados, tales como los sistemas dopaminérgicos, serotoninérgico y noradrenérgico. Los estudios de asociación han detectado variantes comunes de riesgo (tipo cambio de nucleótido único de única base- abreviado SNP por las siglas de la expresión en inglés “*single nucleotide polymorphism*” o de fragmentos amplios, variaciones en el número de copias –CNVs, por las siglas del inglés “*copy number variants*”), aunque se sabe que algunos casos podrían tener variantes poco frecuentes que supusieran mayor riesgo del que se atribuyen a las variante comunes. Entre estas variantes se encuentran las mutaciones y los CNVs.

Los estudios de asociación basados en genes candidatos hasta el momento no han podido confirmar que estos genes candidatos contribuyan de forma etiológica al desarrollo de la esquizofrenia (Farrell et al., 2015), pero se han observado la relación entre algunos de ellos (la disbindina (*DTNBP1*), el gen transportador de la serotonina (*SLC6A4*), el gen receptor A de la pancreocimina (*CCKRA*), el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*) o el gen de la catecol-o-metiltransferasa (*COMT*), entre otros) con síntomas en esquizofrenia (positivos, negativos o cognitivos). Dichos hallazgos han sugerido que las interacciones entre genes y con otros factores ambientales son relevantes en la patofisiología de la psicosis (DeRosse et al., 2007; Fanous y Kendler, 2005).

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS por las siglas en inglés *Genome-wide association study*) y de secuenciación genómica para la esquizofrenia han detectado que las bases genéticas de la esquizofrenia implican tanto variantes genéticas comunes como variantes raras, con más de 100 loci (Ripke et al., 2013; Schizophrenia-Working-Group-of-the-Psychiatric-Genomics-Consortium, 2014) y un número indeterminado de CNVs, como duplicaciones o deleciones recurrentes destacando la duplicación de 16p11.2, la deleción 22q11.2, la deleción 3q29 y la duplicación 17q12, entre otras (Kavanagh et al., 2015).

En el apartado 1.4 de esta tesis, se detallará la implicación del gen *COMT*, y específicamente del polimorfismo Val158Met, en la esquizofrenia.

1.2.2. Factores de riesgo ambientales de las psicosis

Los eventos estresantes parecen jugar un rol importante en los pacientes con esquizofrenia y otras psicosis (Bebbington et al., 2004), habiéndose asociado con síntomas psicóticos (delirios, alucinaciones) o déficits cognitivos (Belvederi Murri et al., 2012; Bentall et al., 2012). Algunos de los factores ambientales identificados como factores de riesgo de la esquizofrenia son los pre/peri natales tales como las complicaciones obstétricas o las infecciones víricas así como factores ambientales post natales, tales como la exposición a maltrato, el consumo de cannabis, acontecimientos vitales estresantes o la inmigración.

Los factores de riesgo ambiental se pueden caracterizar en función de si el nivel de exposición es individual o ecológico. Se ha argumentado que esta categorización ayudaría a implantar los modelos de prevención más ajustados a cada condición (Shah et al., 2011). Los factores individuales contemplarían aquellos en que la exposición a factores afectaría al sujeto de forma individual, solo a él, tales como historia psiquiátrica familiar, los acontecimientos estresantes tempranos en la vida del individuo como la separación temprana de los padres, la institucionalización o un funcionamiento familiar deficitario (Selten y Cantor-Graae, 2007; Wiles et al., 2006), las complicaciones obstétricas (Cantor-Graae, 2007), el consumo de determinadas drogas (especialmente el cannabis) o el trauma psicológico infantil por algún evento estresante como el sufrimiento de acoso escolar (bullying), u otras situaciones adversas infantiles (Haug et al., 2015; Shevlin et al., 2008). A nivel ecológico figuran factores que afectan al individuo en conjunto con la población o grupo al que pertenece, variando así en función del ambiente, por ejemplo el nacimiento en ambiente urbano (incrementando el riesgo de psicosis en las ciudades más grandes) (Faris y Dunham, 1939; Spauwen y Van Os, 2006), el bajo estatus socioeconómico (Kirkbride et al., 2007), la hambruna, la desigualdad en los barrios (sobre todo en áreas deprivadas) (Allardyce et al., 2005; Boydell et al., 2004), las minorías étnicas o la inmigración (Boydell et al., 2001).

La influencia de los factores ambientales sobre el desarrollo de determinados síntomas es asimismo de difícil precisión. Ello es probablemente debido a que su influencia ha sido descrita a diferentes niveles: 1) proporcionando alteraciones en el desarrollo temprano que implicarían cierta vulnerabilidad a desarrollar la enfermedad. Esto produciría una repercusión demorada en el tiempo. Por ejemplo, el impacto de la malnutrición materna puede tener riesgo de psicosis que solo se evidencia cuando los hijos alcanzan la edad adulta (Susser et al., 2008); 2) proporcionando un riesgo inmediato o cercano en el tiempo a la ocurrencia del factor, es decir, factores estresantes cercanos en el tiempo al inicio de los síntomas psicóticos, que pudieran actuar como desencadenantes de los síntomas psicóticos, tales como un evento traumático o el consumo de tóxicos (Bayer et al., 1999); 3) efecto moderador de la exposición a otros factores ambientales [e.j. el trauma puede aumentar la exposición a nuevos eventos adversos, por ejemplo afectando a la capacidad de establecer relaciones sociales adecuadas (Myin-Germeys I, 2008) o aumentando un estilo atribucional o de pensamiento psicótico (Bentall et al., 1994)] o sobre la expresión de un factor genético de riesgo (e.j. efecto regulador del consumo de cannabis al gen *COMT*) (Caspi et al., 2005)].

En el caso de algunos factores su repercusión está asimismo influida por el tiempo de exposición al evento ambiental y el momento en el que el sujeto es expuesto a tal evento. En este sentido, se ha propuesto que el desarrollo cerebral presenta periodos sensibles en los que sería más vulnerable a que factores externos causen trayectorias de desarrollo alteradas (van Os et al., 2010).

1.2.3. Interacción gen-ambiente en las psicosis

Los datos disponibles confirman la implicación de los componentes genéticos y ambientales en la etiología de la psicosis. Sin embargo, el papel exacto de cada factor es arduo de determinar. Recientes investigaciones han profundizado en la forma en que los factores contribuyen al desarrollo de la psicosis, bien mediante interacciones entre los propios genes (interacción gen-gen), bien mediante interacciones entre los genes y el ambiente, entendido en su sentido más amplio (interacción gen-ambiente) (Murray et al., 1985; van Os et al., 2010), o bien mediante la interacción de factores ambientales entre sí.

Respecto a las interacciones genéticas-ambientales se considera que existen “genes vulnerables”, que conferirían aumento de riesgo ante la presencia de determinados factores. Sin embargo, como señala Belsky, la literatura sugiere que no existen los “genes vulnerables”, sino los “genes plásticos”, que confieren un matiz de diferenciación de susceptibilidad pudiendo aumentar o reducir el riesgo de alteración ante factores específicos de riesgo o protectores, respectivamente (Belsky et al., 2015). Asimismo, es interesante tener en cuenta el efecto que las modificaciones epigenéticas pueden tener sobre el fenotipo analizado (Sanders et al., 2008).

Algunos ejemplos de interacciones genético-ambientales ilustran dichos funcionamientos. Los pacientes portadores de los alelos de riesgo para el gen Interleukina 1 (*IL-1B*) manifiestan un peor funcionamiento cognitivo únicamente cuando son expuestos a tareas específicas de alto rendimiento cognitivo, mostrando asimismo menor actividad metabólica en el cortex prefrontal (Papiol et al., 2007). El gen del transportador de la serotonina (*5-HTTLPR*) se asocia a un peor funcionamiento cognitivo en casos con PEP cuando hay historia de trauma físico infantil (negligencia o abuso) (Aas et al., 2012). Otra interacción ambiental-ambiental que afecta al riesgo de psicosis describe la confluencia entre las infecciones prenatales maternas y la historia familiar de psicosis. Un estudio describió un gran efecto de la educación materna sobre el riesgo de psicosis pero sólo en el grupo de sujetos con antecedentes familiares de psicosis (Talovic et al., 1980).

A pesar de que el funcionamiento de dichas interacciones no se conoce con exactitud, algunos autores han sugerido que distintos mecanismos mediadores pueden inducir alteraciones en la transmisión dopaminérgica, en el funcionamiento neuroendocrino, el funcionamiento cognitivo, patrones de interacción interpersonal o el procesamiento afectivo, entre otros, pudiendo todo ello derivar en un incremento del riesgo de psicopatología (Caspi et al., 2005; Collip et al., 2008; Henquet et al., 2006; Rutter, 2005).

1.3. Tercera parte: modelos etiofisiopatológicos de las psicosis

Pese a los avances en el conocimiento de la psicosis acaecidos en el último siglo, las nociones sobre la etiología y la fisiopatología de los trastornos psicóticos aún son parciales y fragmentarias, sin que haya una teoría global de la psicosis que de cuenta del conjunto de sus manifestaciones.

Se han propuesto algunos modelos sobre la etiofisiopatología de la psicosis y en concreto de la esquizofrenia. Algunos de los modelos más aceptados en las últimas décadas se resumen a continuación: la psicosis como una alteración durante el neurodesarrollo, el modelo de vulnerabilidad-estrés y la hipótesis de la alteración del sistema dopaminérgico. Dichos modelos se han considerado asimismo compatibles entre ellos (Fraguas et al., 2016b).

1.3.1. Modelo del neurodesarrollo alterado en las psicosis

Los últimos años han contemplado un debate entre defensores de considerar la esquizofrenia y otras psicosis del espectro de la esquizofrenia como trastornos neurodegenerativos y los defensores de considerarlo como un trastorno del neurodesarrollo, es decir, si la esquizofrenia es consecuencia de alteraciones en el proceso de formación del sistema nervioso (neurodesarrollo) o de daños degenerativos sobre el mismo (neurodegeneración) (Gupta y Kulhara, 2010; Kochunov y Hong, 2014; Malaspina, 2006; Pino et al., 2014).

La hipótesis del neurodesarrollo postula que existe una alteración de las organizaciones estructural y funcional ya durante el desarrollo del sistema nervioso (tanto en etapas prenatales como postnatales). Las alteraciones del neurodesarrollo serían ocasionadas por la interacción de factores genéticos y ambientales (Kochunov y Hong, 2014).

Los hallazgos que apoyan estas hipótesis son: en primer lugar, la asociación entre los riesgos pre y peri natales y el posterior desarrollo de esquizofrenia (Murray y Lewis, 1987); en segundo lugar, el exceso de alteraciones cognitivas, sociales y funcionales en la infancia de sujetos que posteriormente desarrollarían esquizofrenia (Dickson et al., 2012), y en tercer lugar, estudios de neuroimagen que han mostrado alteraciones estructurales cerebrales al inicio de la enfermedad mientras que los estudios

postmortem no han mostrado evidencia de neurodegeneración (Rapoport et al., 2012; Weinberger, 1987)

Sin embargo, los estudios no han podido descartar que existan algunos cambios neurodegenerativos, por lo que las teorías del neurodesarrollo y de la neurodegeneración podrían ser copartícipes del proceso patológico de los trastornos psicóticos (Kochunov y Hong, 2014).

1.3.2. Modelo de vulnerabilidad-estrés en las psicosis

El modelo de *vulnerabilidad-estrés* es uno de los modelos que han disfrutado de mayor aceptación en las últimas décadas. Dicho modelo propone que eventos adversos estresantes desencadenan síntomas psicóticos si ocurren en sujetos con vulnerabilidad genética o ambiental temprana (Nuechterlein et al., 1994; van Os et al., 2010; Zubin y Spring, 1977).

La vulnerabilidad genética representa cierta susceptibilidad en el componente genómico a que el individuo sea más o menos afectado por factores secundarios o ambientales. A pesar del importante desarrollo del conocimiento de la genética en las últimas décadas, las técnicas contemporáneas son muy útiles para detectar las regiones genéticas implicadas en enfermedades monogénicas pero para detectar las contribuciones genéticas a las enfermedades complejas como la esquizofrenia y otras psicosis aún no se ha podido detectar la contribución genética.

La vulnerabilidad adquirida implica el efecto de condiciones en los primeros momentos de vida que pueden ejercer en el origen del trastorno por sí mismas, o bien en la predisposición para que otros factores adicionales ejerzan mayor repercusión en determinados sujetos. Se han descrito algunas condiciones como aprendizaje o factores del desarrollo u otras biológicas como las complicaciones en el parto o infecciones víricas.

El modelo de vulnerabilidad-estrés en psicosis asume que acontecimientos vitales estresantes puedan inducir un grado de estrés suficiente como para desencadenar un cuadro psicótico en personas vulnerables. Así, un estado de alta vulnerabilidad no sería suficiente para expresar un cuadro clínico si no se produce un acontecimiento ambiental desencadenante (Cullberg, 2003). Este modelo además incluye que factores

moderadores mediarían en la influencia del estrés sobre la vulnerabilidad. Algunas de las variables más descritas han sido la personalidad premórbida, apoyo familiar o social y otros factores físicos, sociales y culturales (Arango, 2002).

Los acontecimientos estresantes estarán relacionados tanto con el inicio de la enfermedad como con la aparición de recaídas. El modelo de vulnerabilidad-estrés sugiere que la reducción de factores vulnerables podría minimizar el número de recaídas o afectar a su curso.

1.3.3. Hipótesis dopaminérgica de las psicosis

La hipótesis dopaminérgica ha guiado en gran parte la investigación farmacológica de la esquizofrenia de los últimos años. Dicha hipótesis propone que el sustrato molecular de la esquizofrenia está relacionado con la alteración en el sistema dopaminérgico. En concreto, propone que la existencia de una hiperactividad dopaminérgica a nivel límbico es la responsable de la sintomatología psicótica positiva (Howes y Kapur, 2009). Este modelo se desarrolló en base a dos hechos empíricos: 1) la administración de antipsicóticos que bloquean los receptores dopaminérgicos D2/3 disminuye la sintomatología psicótica positiva (Howes et al., 2009); merece la pena señalar que desde que en los años 50 del siglo pasado se descubrió el primer antipsicótico, la clorpromacina, todos los fármacos con eficacia antipsicótica, con la notable excepción de la clozapina, comparten la acción de bloqueo, en mayor o menor medida, los receptores dopaminérgicos (aunque el primer fármaco antipsicótico se descubrió en los 50, su mecanismo no fue conocido hasta los 60), y 2) la administración de anfetaminas y otras sustancias que activan el sistema dopaminérgico, pueden inducir o exacerbar los síntomas psicóticos (Berman et al., 2009). Estudios modernos han localizado la alteración no tanto en los receptores dopaminérgicos ni en los transportadores de dopamina sino en la capacidad de síntesis de la dopamina presináptica, la liberación de dopamina y en los niveles de concentración de dopamina presináptica (Howes et al., 2012).

En el sistema dopaminérgico se han destacado dos de sus vías como las más relacionadas con la manifestación de síntomas psicóticos. Por un lado, la vía mesolímbica que une el área tegmental con las regiones límbicas del núcleo accumbens

en el estriado ventral. Una hiperactividad dopaminérgica en esta región se ha relacionado con aumento de síntomas positivos de la psicosis. Por otro lado estaría la vía mesocortical, que une el área tegmental con las regiones prefrontales del cerebro dorsolateral y ventromedial. Una infractividad en la actividad dopaminérgica de dicha vía se ha relacionado con alteraciones en la regulación de emociones y afecto (en la región ventromedial) y con déficit de funciones cognitivas y ejecutivas (en la región dorsolateralprefrontal). La hipótesis dopaminérgica no hace referencia a ninguna de las vías concretas sino a una asincronía neuronal de todo el sistema dopaminérgico (Stahl, 2008). Se ha observado que el aumento en la capacidad de síntesis de dopamina se da exclusivamente con el desarrollo de psicosis franca y se relaciona con la gravedad de los síntomas (Howes et al., 2011b). Además, esta relación se ha considerado una disfunción dinámica, variante en la que hay mayor liberación de dopamina en momentos de sintomatología aguda frente a momentos de estabilidad (Laruelle et al., 1999) y mayor síntesis de dopamina en el paso de pródromo al primer episodio psicótico (Howes et al., 2011a).

De forma no excluyente, en los últimos años los avances en investigación han incorporado la alteración glutamatérgica al grupo de los factores bioquímicos responsables de la etiología y fisiopatología de la esquizofrenia. Se ha comprobado que la administración de un antagonista del ácido glutámico (fenciclidina) o de los receptores glutamatérgicos NMDA (N-metil-D-aspartato) desencadenan sintomatología psicótica (Olszewski et al., 2008) o equivalentes a la sintomatología negativa de la esquizofrenia en sujetos sanos (Coyle, 2006; Krystal et al., 1994). Por otro lado, el empleo de agonistas de los receptores de glutamato del grupo II produce una mejoría de síntomas psicosis-*like* en modelos animales (Krivoy et al., 2008).

La alteración de las actividades dopaminérgica y glutamatérgica pone de manifiesto la importancia de la investigación de posibles alteraciones moleculares bioquímicas implicadas en la fisiopatología de las enfermedades mentales (Seeman, 2008) .

1.4. Cuarta parte: modelo de predicción del rendimiento cognitivo a partir de la interacción de factores genéticos (polimorfismo Val158Met del gen *COMT*) y factores ambientales (complicaciones obstétricas y estatus socioeconómico parental)

1.4.1. Factor genético: el gen *COMT*

1.4.1.1. Generalidades del gen *COMT*

El gen *COMT* codifica la enzima catecol-O-metil transferasa (*COMT*), principal responsable de la degradación de monoaminas, como la dopamina (Weinshilboum et al., 1999), implicadas en la fisiopatología de la esquizofrenia.

El gen *COMT* codifica dos formas de la enzima *COMT*: en primer lugar, una forma se expresa en el cerebro en la membrana neuronal, y su función es el catabolismo de neurotransmisores (dopamina, epinefrina y norepinefrina) y, en segundo lugar, otra forma presente en otros tejidos como el hepático y el renal, una forma de la enzima más corta y soluble, que interviene en el control de los niveles hormonales (Weinshilboum et al., 1999). El gen *COMT* contiene un polimorfismo funcional que implica un cambio en la actividad enzimática dependiendo de la variante que el individuo exprese. El polimorfismo funcional del gen *COMT* es el Val158Met, un polimorfismo puntual bialélico que consiste en un cambio de una guanina (G) por una adenina (A) en el codón 158 o 108 del gen *COMT*, dependiendo de si nos referimos a la forma larga (cerebral) o corta (otros tejidos) del enzima. En esta tesis se investigará la variante Val158Met, el polimorfismo de la forma cerebral.

Este cambio de un único nucleótido implica un cambio en el aminoácido que acaba expresándose en la proteína: cuando en la secuencia aparezca un G, la proteína será portadora del aminoácido Valina (Val), mientras que si el nucleótido es una A, se codificará para una Metionina (Met). El polimorfismo Val158Met ocasiona, por tanto, dos formas o alelos presentes en la población con una frecuencia del alelo menos frecuente Met (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=4680) del 49% en población caucásica. Tal y como hemos comentado, el cambio de un solo nucleótido provoca un cambio en la actividad de la proteína. Los alelos Val y Met confieren, respectivamente, alta y baja actividad de degradación de la dopamina en el espacio extracelular cerebral. El alelo Met presenta una actividad enzimática de 3 a 4

veces menor que la del alelo Val (Lachman et al., 1996). Ello es debido a que la enzima COMTMet158 es termolábil a 37 °C y posee entre una tercera y una cuarta parte de la capacidad metabolizadora de COMTVal158, que es termoestable a esa misma temperatura (Lotta et al., 1995).

Por ello, se hipotetiza que ser portador de una variante u otra podría afectar la concentración de dopamina en la corteza prefrontal (Meyer-Lindenberg et al., 2005; Savitz et al., 2006). Concretamente, ser portador del alelo Val en homocigosis implicaría un catabolismo de la dopamina más rápido y, por lo tanto, una menor concentración de dopamina prefrontal. Por el contrario, los homocigotos Met/Met, que tendrían una enzima de baja actividad, degradarían de manera más lenta de la dopamina y, por tanto, presentarían mayor cantidad de dopamina prefrontal (Savitz et al., 2006). Los individuos heterocigotos Val/Met presentarían una actividad intermedia entre ambos homocigotos. Dichos modelos son compatibles con resultados de estudios del cerebro postmortem (Akil et al., 1999).

Es interesante destacar que la degradación de la dopamina puede darse tanto por vía COMT en el espacio intersináptico como por vía MAO A o B (monoaminooxidasa) en el interior de la terminal presináptica una vez la dopamina ha ido recaptada por el transportador de la dopamina. En este sentido, es posible que el uso de una vía u otra de degradación de la dopamina varíe en función de la región cerebral. En el estriado y núcleo accumbens, la COMT parece jugar un rol menor en la degradación de la dopamina en comparación con el transportador de la dopamina y el subsecuente metabolismo de MAO en la terminal presináptica. Al contrario, los transportadores de la dopamina son escasos en el cortex prefrontal y, por lo tanto, la actividad de la COMT es el regulador más importante de la función de la dopamina prefrontal (Sagud et al., 2010). Todo ello apunta hacia un papel preponderante de la enzima COMT en la eliminación de la dopamina en la región prefrontal.

1.4.1.2. El gen *COMT* como factor de riesgo de esquizofrenia y otras psicosis

La participación del gen *COMT* en la fisiopatología de la esquizofrenia se argumenta en función de su posición y función. Se ha considerado un candidato posicional dada su localización cromosómica en la región q11.2 del cromosoma 22. Esta región está implicada en una microdelección (que puede afectar 1.5 o 3 millones de pares de bases) que se encuentra asociada al síndrome velocardiofacial (delección 22q11.2). De manera

interesante, la presencia de este síndrome se asocia con un riesgo de padecer esquizofrenia 25 veces superior a la población general (Schneider et al., 2014). Por otro lado, mientras que en la población general se observa una prevalencia del 0.025% del síndrome de delección 22q11.2, en pacientes con esquizofrenia la prevalencia del síndrome de delección 22q11.2 es de aproximadamente un 0.30% (Rees et al., 2014).

Además, el gen *COMT* se considera un gen candidato funcional dada su implicación en la degradación de la dopamina, principal neurotransmisor implicado en el origen de la esquizofrenia según la hipótesis dopaminérgica (Murray et al., 2008).

Sin embargo, los meta-análisis más recientes de estudios basados en análisis caso-control sobre la asociación genética del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* y la esquizofrenia no encontraron diferencias significativas en la distribución de frecuencias alélicas o genotípicas entre pacientes y controles, es decir, no hubo una asociación significativa entre los polimorfismos del gen *COMT* y el aumento de riesgo de esquizofrenia (Fan et al., 2005; Munafo et al., 2005). En un metanálisis los estudios de familias (trios de padres e hijos con esquizofrenia) mostraron el alelo Val se relacionó con riesgo para esquizofrenia con un valor modesto (más sólido en la etnia caucásica y menos en la asiática) (Glatt et al., 2003). A pesar de que los estudios de asociación del gen *COMT* con la etiología de la esquizofrenia han mostrado resultados controvertidos, numerosos estudios han encontrado una relación entre el gen *COMT* y los síntomas o fenotipos específicos en esquizofrenia y otras psicosis, entre ellos, las alteraciones cognitivas, considerando la presencia de la variante alélica Val como un factor de riesgo del déficit cognitivo en esquizofrenia y otras psicosis (Handoko et al., 2005). Estos hallazgos sugieren que el polimorfismo Val158Met del gen *COMT* puede condicionar la gravedad de la sintomatología más que aumentar el riesgo de psicosis.

1.4.1.3. Relación entre el gen *COMT* y el rendimiento cognitivo

El rendimiento cognitivo, tal y como se ha comentado en la sección primera de la introducción, es complejo y su desarrollo tiene influencia genética y ambiental. Se ha constatado que hay una alta heredabilidad de algunas funciones cognitivas que permiten inferir el componente genético de dichas capacidades (Friedman et al., 2008).

Tal y como se ha descrito en el apartado anterior, el sistema dopaminérgico ejerce un papel destacado en los procesos cognitivos que subyacen a la región prefrontal del

cerebro (Apud y Weinberger, 2007; Raz et al., 2009; Weiss et al., 2014). A pesar de que los efectos de la dopamina sobre la cognición son complejos y no lineales (Backman et al., 2006), la disponibilidad de dopamina prefrontal, mediada en gran medida por la eficiencia de la capacidad enzimática de la COMT, ha mostrado tener una relación con determinadas capacidades cognitivas en personas con esquizofrenia y otras psicosis, así como en sujetos sin patología psiquiátrica (Diaz-Asper et al., 2008). De hecho, tanto en personas sanas como en pacientes con esquizofrenia y en sus hermanos no afectados, la variante alélica Val, que se relaciona con alta capacidad para metabolizar la dopamina en la corteza prefrontal y su consiguiente reducción de dopamina sináptica, se asocia con peor rendimiento cognitivo frente a los portadores de la variante alélica Met (Meyer-Lindenberg et al., 2005).

La investigación en adultos sanos ha mostrado en la mayoría de los casos que los portadores Val tienen peor rendimiento cognitivo que los Met/Met en tareas de función ejecutiva, memoria de trabajo (Barnett et al., 2007; Goldberg et al., 2003), velocidad de procesamiento y atención sostenida (MacDonald et al., 2007; Stefanis et al., 2005), aunque no todos los estudios han apoyado estos hallazgos (MacDonald et al., 2007; Wirgenes et al., 2010). Por su parte, las investigaciones de neuroimagen funcional han mostrado también que los sujetos con alelo Val tienen un peor rendimiento cognitivo y menor activación prefrontal durante una tarea que requiere función ejecutiva (Egan et al., 2001).

Cuando se ha comparado con un grupo control a un grupo de sujetos con esquizofrenia u otras psicosis, se ha destacado una asociación entre el gen *COMT* y el rendimiento cognitivo (asociándose en la mayoría de los casos el alelo Val a peor rendimiento cognitivo en los dominios cognitivos de atención, memoria verbal, memoria de trabajo, función ejecutiva) en el grupo de pacientes pero no en el de controles (Handoko et al., 2005; Ira et al., 2013) aunque a veces se ha encontrado el efecto contrario (Rosa et al., 2004). Los meta-análisis centrados en la función ejecutiva, sin embargo, no pueden afirmar con los datos existentes que haya una relación mayor entre el gen *COMT* y la función ejecutiva en el grupo de pacientes que en el grupo control (Barnett et al., 2007; Barnett et al., 2008).

Hasta el momento sólo se han realizado, que sepamos, tres estudios centrados en la relación entre *COMT* y rendimiento cognitivo en personas con PEP. Un estudio ha

encontrado una asociación significativa entre el alelo Val del gen *COMT* y diferencias en tareas de atención y memoria de trabajo en adultos con PEP de esquizofrenia (Han et al., 2006). Sin embargo, los otros estudios no han replicado dichos resultados (Bombin et al., 2008; Mata et al., 2008), sugiriendo que la asociación entre *COMT* y cognición pudiera estar condicionada por factores como el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas, edad de inicio, el tipo de tratamiento farmacológico, y otros efectos de la enfermedad que jugarían un papel clave en dicha asociación (Bombin et al., 2008; Mata et al., 2008).

Algunos autores han sugerido que estos resultados inconsistentes posiblemente sean debidos a: 1) diferencias metodológicas entre los estudios y los procesos cognitivos que estudian; 2) otros SNPs o loci funcionales del mismo gen u otros genes que pueden regular o balancear la expresión tanto en pacientes con esquizofrenia (como el gen de la metilentratetrahidrofolato reductasa, *MTHFR*, en memoria de trabajo espacial, planificación, y cociente intelectual manipulativo) (Kontis et al., 2013) como en controles (como el gen transportador de la dopamina, *DAT*) (Caldu et al., 2007); 3) modulación de factores ambientales tales como el abuso de cannabis, las complicaciones obstétricas o el bajo estatus socioeconómico (Caspi et al., 2005).

A pesar de las inconsistencias encontradas, los resultados sugieren que los sujetos portadores Val tienden a tener un peor rendimiento cognitivo en diferentes dominios cognitivos que los Met/Met y que esta alteración es más pronunciada en pacientes con psicosis que en sujetos controles.

1.4.2. Factor ambiental: antecedentes de complicaciones obstétricas

Se denomina antecedentes de complicaciones obstétricas (CO) a la presencia de cualquier complicación que pueda producirse durante la gestación, el parto y el periodo perinatal. Las CO se pueden producir en distintos momentos: 1) el embarazo y relación con la madre (ej. sangrado, preeclampsia, diabetes e incompatibilidad rhesus), 2) desarrollo y crecimiento fetal anormal (ej. bajo peso en el nacimiento, malformación congénita y circunferencia de cabeza pequeña), y 3) durante el parto (ej. asfixia, atonía uterino y cesárea de emergencia).

1.4.2.1 Complicaciones obstétricas como factor de riesgo de esquizofrenia y otras psicosis

Varios meta-análisis señalan que haber sufrido CO aumenta el riesgo de desarrollar esquizofrenia, tanto en aquellos que incluyen estudios con diferentes diseños (casos-contróles, prospectivos longitudinales y de cohortes históricas) (Geddes y Lawrie, 1995), como en los que solo incluyen estudios prospectivos de cohortes poblacionales (Cannon et al., 2002c) o de casos-contróles (Geddes et al., 1999). Todos los meta-análisis mostraron que la asociación CO-esquizofrenia tenía una razón de probabilidades (odds ratio) de aproximadamente 2. Además, se observó que los sujetos con inicio de la psicosis más temprano tenían 2.7 veces más probabilidad de tener antecedentes de CO que los de inicio más tardío (Verdoux et al., 1997), y que dicha asociación era más común en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia que en aquellos con diagnóstico de psicosis afectiva o reactiva (Laurens et al., 2015).

Asimismo, se han observado asociaciones de los antecedentes de CO con dificultades cognitivas, así como con alteraciones del comportamiento similares a los pródromos de la psicosis tales como altos niveles de internalización (Talge et al., 2010). Por ello, hay autores que sugieren que las CO constituyen factores de riesgo en el pronóstico del trastorno del espectro de la esquizofrenia (Seidman et al., 2000).

La influencia de las CO sobre la aparición de psicosis puede rastrearse en textos antiguos, revelando que se trata de una observación clínica clásica. Hace unos 2000 años, en la China antigua, Huangdi, el emperador Amarillo, señaló que “hay gente que nace para tener la enfermedad de la locura, pero ¿Cómo ocurre?...es una enfermedad que empieza en el útero, que resulta de una mala cicatriz de la madre cuando estaba embarazada” (Maoshing, 1992). La primera mención en la literatura científica sobre la asociación entre CO en el nacimiento y esquizofrenia data de 1934, y fue publicada por Rosanoff en la revista americana de psiquiatría (*American Journal of Psychiatry*) con el título “*The Etiology of So-called Schizophrenic Psychoses*”. Basado en un estudio de casos, 142 parejas de gemelos concordantes y discordantes para esquizofrenia, el estudio concluyó que la esquizofrenia estaba relacionada, al menos en parte, con un “síndrome de decerebración resultante de un trauma en el nacimiento” (Rosanoff et al., 1934). En 1956 Pasamanick propuso su tesis clásica “*continuum of reproductive casualty*”, en la que se plantea que las CO pueden dar lugar a un gradiente de daño que se extiende

desde la muerte fetal y neonatal, hasta la parálisis cerebral, epilepsia, deficiencia mental y trastornos del comportamiento (Pasamanick et al., 1956). Esta tesis tuvo gran repercusión en la psiquiatría infantil. Pero no fue hasta unos años después, en las décadas de los 60 y 70 del siglo XX, cuando se publicó la primera asociación significativa de CO (como prematuridad, toxemia, sangrado, bajo peso en el nacimiento y enfermedad grave de la madre) con diagnósticos concretos de patología psiquiátrica, como autismo y psicosis infantil (Bryson, 1971). Sin embargo, no siempre se ha encontrado una relación significativa (Pollack et al., 1966) y la clasificación de los diagnósticos en psicosis infantil en ese momento tenía una validez todavía controvertida (Cannon et al., 2002c).

Durante las décadas de 1970 y 1980 hubo una explosión de estudios que trataron de describir con mayor detalle cuál es la relación entre determinadas CO y el desarrollo de esquizofrenia u otras psicosis mediante el estudio de los grupos de alto riesgo, de neuroimagen, casos-contróles y estudios poblacionales.

Los *estudios* en los llamados *grupos de alto riesgo*, que comenzaron entre 1970 y 1980, encontraron que dichos grupos, en comparación con los grupos controles, tenían un exceso de muerte fetal y neonatal (Modrzewska, 1980; Rieder et al., 1975), sangrado previo e inflamación durante el embarazo (Rieder et al., 1977) y problemas neonatales (Wrede et al., 1980). Además, se encontró que el 70% de los sujetos de alto riesgo que tuvieron enfermedad mental en los primeros años de la veintena sufrieron una o más complicaciones serias durante el embarazo y parto, comparado con el 15% de los alto riesgo que no desarrollaron enfermedad y el 33% de los hijos de padres sin esquizofrenia (Mednick, 1973). A pesar de que no todos los estudios de alto riesgo encontraron diferencias en las CO entre los casos de alto riesgo y los controles (McNeil y Kaij, 1973; Mirdal et al., 1974), algunos autores llegaron a especular que las CO desencadenarían esquizofrenia solo si el hipocampo sufría daños durante el nacimiento (Mednick, 1973).

Los *estudios de imagen cerebral* de sujetos con antecedentes de CO, cuya utilización en este ámbito se extendió en los años 1980, permitió describir con mayor exactitud los daños cerebrales derivados de las CO relacionados con riesgo de esquizofrenia tales como el aumento de tamaño ventricular, la hemorragia intraventricular o el aumento del espacio intracraneal (Reveley et al., 1984; Weinberger et al., 1982).

Estudios de casos-control han encontrado que los sujetos con esquizofrenia u otras psicosis (Geddes et al., 1999) o pacientes con un PEP (Moreno et al., 2009) tienen más antecedentes de CO que los sujetos controles sanos. En concreto, las CO más destacadas en estos casos son la ruptura de membrana precoz, la prematuridad, la necesidad de incubadora, el peso en el nacimiento <2500g, la preeclampsia y el nacimiento con fórceps.

Los *estudios poblacionales* desarrollados desde la década de 1990 hasta el presente revelan que los sujetos con CO tienen mayor probabilidad de desarrollar esquizofrenia u otras psicosis que los sujetos sin CO. Sin embargo, hay que interpretar estos resultados con cautela, pues otros estudios han encontrado resultados negativos (Cannon et al., 2002c).

El estudio de la relación entre antecedentes de las CO y el desarrollo de psicosis sin embargo ha reseñado tres dificultades: dificultad de medida de las CO, la no especificidad de sus consecuencias y la etiología heterogénea.

En cuanto a la dificultad de medida de las CO y sus consecuencias, sólo algunas CO permiten realizar una medida objetiva de su presencia. El peso en el nacimiento, por ejemplo, es una variable cuantitativa de un dato objetivo de sencillo registro. Sin embargo, otras CO como la hipoxia fetal son más difícilmente mensurables u operatilizables.

Por otro lado, es importante destacar que las CO no son un factor de riesgo específico de esta enfermedad. Hay relevante bibliografía que asocia las CO con otras alteraciones del neurodesarrollo o neuropsiquiátricas tales como discapacidad intelectual, dificultades en el aprendizaje o disfunción sensorial (Msall et al., 1998). Además, la etiología de las CO es heterogénea. Una CO puede ser consecuencia de una alteración circunstancial o azarosa durante el momento del parto. Sin embargo, hay estudios que señalan que las personas con esquizofrenia tienen mayor probabilidad de tener CO en sus embarazos (Preti, 2006; Suvisaari et al., 2013), o dicho de otro modo, fetos con alteraciones en el desarrollo de origen ya embrionario tendrían dificultades para inducir un trabajo de parto adecuado. Pese a que estos hallazgos son controvertidos (Bennedsen et al., 2001), sugieren que la etiología de las CO puede estar asimismo condicionada por los factores genéticos y ambientales que participan en el desarrollo de la psicosis.

1.4.2.2. Tipos de complicaciones obstétricas asociados con esquizofrenia y otras psicosis

Teniendo en cuenta las dificultades metodológicas para evaluar la presencia de CO, las dificultades de asociación entre las CO y la presencia de esquizofrenia y la plausibilidad biológica de la asociación, las CO que más comúnmente se han visto relacionadas con esquizofrenia y otras psicosis son el crecimiento fetal alterado, las enfermedades infecciosas maternas durante el embarazo, la hipoxia, el bajo peso en el nacimiento y la prematuridad (Clarke et al., 2006). Clasificadas en función del momento de aparición (antes o durante el parto), los principales datos disponibles de asociación con esquizofrenia son:

Las *alteraciones preparto* más asociadas con esquizofrenia son las infecciones maternas durante el embarazo, el crecimiento fetal alterado y las hemorragias.

Estudios clínicos, epidemiológicos y translacionales han encontrado una asociación con las siguientes infecciones prenatales: el virus del herpes simple tipo 2 en población de alto riesgo (Mortensen et al., 2010), elevados índices de anticuerpos IgG maternos (T. gondii) (Mortensen et al., 2007), elevado nivel de citoquinas inflamatorias como factor de tumor necrótico TNF- α (Buka et al., 2001), infección respiratoria (Brown et al., 2000a) o la infección genital y reproductiva durante el periodo preconcepcional (Babulas et al., 2006). Además, se ha asociado el crecimiento fetal alterado (Suvisaari et al., 2013) y las hemorragias antes del parto o amenaza de aborto (Hultman et al., 1999). Otras CO que también se han asociado con esquizofrenia son la incompatibilidad Rhesus o pre-eclampsia grave que ocasiona una temprana hospitalización o inducción u otras afectaciones maternas como la exposición maternal durante el embarazo a hambruna (Xu et al., 2009), alta masa corporal durante el embarazo (Schaefer et al., 2000).

Las *CO durante el parto* que mayor asociación han mostrado con esquizofrenia y otras psicosis es la hipoxia (Seidman et al., 2000). Algunas de las condiciones específicas que se han vinculado con hipoxia y se ha encontrado relación con el desarrollo de psicosis son la ruptura de la membrana de más de 24h., o de forma inespecífica, cualquier complicación durante el parto como una duración del parto extremo: muy largo o corto (>36 horas o < 3 horas), presentación de nalgas o anormal del feto (Parnas et al., 1982), parto no espontáneo, cesárea complicada o de emergencia o fórceps dificultosos o de alto riesgo (en psicosis afectivas) (Sacker et al., 1995). Además, estudios epidemiológicos han identificado otras como los embarazos pretérminos (<37 semanas

de gestación) y el bajo peso en el nacimiento (< 2500 g) (Nosarti et al., 2012) y edad paterna superior a los 30 o 34 años (Buizer-Voskamp et al., 2011; Sipos et al., 2004).

1.4.2.3. Relación de los antecedentes de complicaciones obstétricas con el rendimiento cognitivo

La literatura existente ha descrito que los antecedentes de CO repercuten sobre la función cognitiva en los primeros años de vida sin necesidad que ello esté asociado con patología psiquiátrica. Las CO parecen tener relación principalmente con déficit en atención (Breslau et al., 1996; Breslau y Chilcoat, 2000) y con bajo CI total y manipulativo (Naeye y Peters, 1987; Talge et al., 2010). Además, se ha encontrado una relación con déficit en el rendimiento académico, habilidades verbo-conceptuales y habilidades perceptuales-motoras, memoria verbal, función ejecutiva, aspectos del lenguaje (sintaxis, semántico y fonológico), habilidades espaciales y de motricidad fina táctil (Klein et al., 1989). Las CO cuya repercusión sobre el rendimiento cognitivo han sido descritas son: el bajo peso en el nacimiento, partos prematuros, hipoxia perinatal, y cambios neuroanatómicos como aumento de tamaño ventricular o disminución del tamaño de los ganglios basales o hipocampo (Khandaker et al., 2013). Algunos autores han sugerido que las CO tienen repercusión en el desarrollo del cerebro durante los primeros años de vida, afectando a la evolución de las capacidades cognitivas típicamente alteradas en la esquizofrenia.

Concretamente, respecto a la relación entre las CO y el rendimiento cognitivo en esquizofrenia, hasta lo que se conoce, sólo tres estudios han profundizado en su estudio. Se observó una relación entre bajo peso en el nacimiento y alteración del rendimiento cognitivo global en los sujetos con diagnóstico de esquizofrenia (Rifkin et al., 1994) así como una relación entre una infección durante el embarazo y déficit en el CI (Brown et al., 2001) y en función ejecutiva (Brown et al., 2009).

1.4.3. Factor ambiental: estatus socioeconómico parental

El estatus socioeconómico (ESE) es un constructo multidimensional cuya estimación incluye diferentes variables personales, como los recursos económicos, los recursos materiales, los logros educativos, la ocupación o las características del barrio en que se

reside (Liberatos et al., 1988). En investigación se han empleado diversas definiciones de dicho concepto, utilizando como medida una o varias de las dimensiones mencionadas. Esto supone un desafío a la hora de comparar distintos estudios, pues emplean medidas no necesariamente equivalentes del concepto de ESE.

El ESE de un individuo en su nacimiento e infancia se suele calcular a partir de la información sobre los logros educativos y la ocupación parental, o ESE parental.

1.4.3.1. Bajo estatus socioeconómico parental como factor de riesgo de esquizofrenia y otras psicosis

De forma general se puede decir que hay una sobrerrepresentación de casos de psicosis en clases sociales bajas (Muntaner et al., 2004), por razones que se intentarán ir desentrañando a continuación.

La asociación entre el ESE parental y la psicosis fue descrita por primera vez en 1958 por Hollingshead y Redlich (Hollingshead y Redlich, 1958), aunque ya fue apuntada por Langfeldt en la década de 1930 (Langfeldt, 1937). Tras estos trabajos, varios estudios especificaron que los grupos con ESE bajo presentaban mayor ratio de esquizofrenia y peor pronóstico que los grupos con ESE intermedio o alto (Brooke, 1959; Cooper, 1961).

Una revisión reciente profundizó en los estudios más importantes de la asociación entre el ESE y la esquizofrenia u otras psicosis (Kwok, 2014). De los 14 estudios incluidos (tanto casos-control como de cohortes poblacionales), 7 estudios mostraron que el bajo ESE parental aumenta el riesgo de la esquizofrenia y otras psicosis, un estudio no encontró ninguna asociación, 3 estudios retrospectivos encontraron que el ESE parental de personas con esquizofrenia era similar al de la población general y 3 estudios encontraron una asociación entre alto ESE parental y aumento de psicosis. A pesar de que los autores consideran que no hay suficiente evidencia para una conclusión clara, destacan un patrón temporal. Todos los estudios a partir del 2001 concluyeron que el bajo ESE parental actúa como factor de riesgo de la psicosis. Las variables que aparecieron como mayores factores de riesgo para esquizofrenia u otras psicosis fueron los años de educación de los padres, un bajo estatus profesional del padre y áreas residenciales pobres (controlando por factores individuales relevantes). Adicionalmente, los autores de los tres estudios que encuentran resultados opuestos a los de la mayoría hacen hincapié en que los pacientes con esquizofrenia de clase baja

reciben atención psiquiátrica más tarde que los de clase alta (Mulvany et al., 2001), y su patología afecta a su propio ESE más que el ESE parental a su enfermedad (Timms, 1998).

En el estudio de esta relación es importante tener en cuenta las características de la variable ESE parental. Cualquier medida de ESE comprende uno o varios elementos (educación, estatus laboral, ingresos, etc.), algunos de los cuales pueden ejercer el efecto de riesgo y otros no. Además, es un factor de riesgo prolongado en el tiempo y mantiene una alta colinealidad con otros factores de entidad similar y con características que comúnmente se solapan (ej. residir en áreas determinadas, la urbanicidad, migración y etnicidad). Por otro lado, en ocasiones se han estudiado factores individuales que forman parte del constructo global de ESE (ej. la educación paterna).

Los sujetos que pertenecen a un ESE parental bajo suelen ser afectados por su efecto estresor el tiempo que se encuentre bajo esa condición, aunque puede tener un efecto demorado en el tiempo. Por su carácter temporal se puede analizar como una condición, más que como un factor. En términos de influencia de los factores de riesgo sobre la psicosis, se ha considerado el tiempo durante el que el factor ejerce su efecto como una variable con gran importancia (Shah et al., 2011).

Por otro lado, se han descrito otras variables que están comunmente relacionadas con el bajo ESE parental y que asimismo influyen sobre el desarrollo de la psicosis. Las más importantes son: bajos niveles de educación materna y residencia habitual en áreas caracterizadas por alta privación social (Brown et al., 2004; Canetta et al., 2014), el paro paterno o la urbanicidad (Byrne et al., 2004; Muntaner et al., 2004). Los factores de etnicidad y migración han requerido un análisis minucioso. En la mayoría de los casos, las minorías étnicas han mostrado un aumento de incidencia de psicosis en comparación con las razas que mayoritarias en una sociedad (Coid et al., 2008; Perrin et al., 2007). Sin embargo, se ha descrito que dichas diferencias tendían a reducirse en algunos grupos étnicos cuando dicha incidencia se estudiaba en las segundas generaciones en la población migrante (Coid et al., 2008; Corcoran et al., 2009), sugiriendo que se trataba de un efecto de la falta de integración social más que por la condición migrante.

Introducción

La investigación actual permite proponer tres hipótesis que explicarían los resultados obtenidos de la relación entre ESE parental y la esquizofrenia y otras psicosis: 1) causalidad social, 2) deriva social y 3) teoría de interacción complementaria.

La hipótesis de la causalidad social sugiere que la alta prevalencia de pacientes con psicosis en las clases sociales más bajas se debe al hecho de que pertenecer a dicho estatus es una condición causal de la patología (Kwok, 2014). Esta teoría atribuye al bajo ESE una serie de condiciones adversas que producirían mayor estrés (en ocasiones crónico) a las personas que lo experimentasen, aumentando el riesgo y facilitando el desencadenamiento de la enfermedad (Brown et al., 2000b; Turner y Wagenfeld, 1967). Por ejemplo, una persona que crece en un contexto de ESE parental bajo o muy bajo seguramente esté expuesta a una serie de variables que comúnmente implican estados o condiciones de estrés, como pueden ser progenitores con situaciones complicadas, pocos recursos económicos dedicados a la educación, marginación social, ambiente de la comunidad caracterizado por débil cohesión social, pocos servicios sociales, exposición al crimen y delincuencia, y otras fuentes de factores estresores diarios (Werner et al., 2007).

La hipótesis de la deriva social defiende que la relación entre un bajo ESE parental y alta incidencia de psicosis no es puramente causal por parte del ESE sino que factores asociados con la psicosis son los que promueven estados de bajo ESE (Werner et al., 2007). El alto ratio de historia familiar de enfermedad mental en los sujetos con esquizofrenia así como la relación entre los sujetos con esquizofrenia y la reducción del éxito educativo y progresión ocupacional (resultando en una bajada en la jerarquía social) sugiere que el ESE bajo puede ser una consecuencia de crecer en contextos familiares con antecedentes de patología psiquiátrica (Dohrenwend et al., 1992; Goldberg y Morrison, 1963; Grunfeld y Salvesen, 1968; Makikyro et al., 1997; Wiersma et al., 1983).

Hay una tercera hipótesis complementaria con ambas anteriores, que comúnmente se utiliza en psicosis para comprender los modelos genético-ambientales e integra los modelos previos (van Os y Kapur, 2009). Consiste en que la influencia genética de padres/abuelos que condiciona un patrón funcional con dificultades pero sin síntomas puede ocasionar bajo ESE y al mismo tiempo transmitir genes de riesgo de psicosis (Pedersen y Mortensen, 2001).

1.4.3.2. Relación entre el estatus socioeconómico parental y el rendimiento cognitivo

El bajo ESE se ha relacionado con numerosas características del individuo en el momento de la infancia pero también a lo largo de la vida adulta, tales como medidas de salud, socioemocionales y cognitivas (Bradley y Corwyn, 2002), siendo las más afectadas las personas con un bajo ESE de forma crónica (National Institute of Child, 2005).

En cuanto al rendimiento cognitivo o el logro académico a lo largo de la vida, varios estudios han mostrado una importante relación con el ESE parental (Hackman y Farah, 2009) o incluso el nivel educativo parental (Ardila et al., 2005) en población general. Los datos sugieren que un bajo ESE predice un peor rendimiento cognitivo en la infancia temprana y a lo largo de la adolescencia en diferentes medidas como el cociente intelectual, el desarrollo del lenguaje así como diferentes dominios cognitivos como la función ejecutiva o la memoria de trabajo (Hackman y Farah, 2009).

En cuanto a la relación entre estos dos factores (ESE parental y cognición) en pacientes con psicosis, se ha observado que el alto nivel de estudios, empleo o ESE parental se asocia con mejor rendimiento cognitivo en memoria verbal y memoria de trabajo (Dickerson et al., 2004; Goldberg et al., 2011; Tandberg et al., 2012) y esta relación se asocia asimismo con el pronóstico de la enfermedad. Los resultados indican que el bajo ESE parental es un factor de riesgo para la hospitalización por esquizofrenia en los sujetos con un bajo funcionamiento cognitivo pero no en los de medio o alto (Goldberg et al., 2011).

1.4.4. ¿En qué medida la cognición en primeros episodios de psicosis está influida por los factores polimorfismo del gen *COMT*, complicaciones obstétricas, estatus socioeconómico parental, y por su interacción?

La interacción entre el polimorfismo Val158Met del gen *COMT* y factores ambientales en la modulación del desarrollo de síntomas psicóticos ha sido documentada por distintos estudios (Collip et al., 2011; Simons et al., 2009; Stefanis et al., 2007; van Winkel et al., 2008).

Introducción

Se ha observado que el gen *COMT* actúa como un moderador de la influencia de determinados factores ambientales sobre las alteraciones cognitivas y otras dimensiones sintomáticas en pacientes con psicosis.

Dicho efecto moderador está presente en la influencia de factores de riesgo ambiental (tales como el bajo cuidado materno durante la infancia, el consumo de cannabis o estrés) sobre la gravedad de los síntomas psicóticos en pacientes con un PEP (Ira et al., 2014b), en sujetos con diagnóstico de esquizofrenia u otras psicosis (Collip et al., 2011; van Winkel et al., 2008), en población de alto riesgo (Nieman et al., 2016) y en la población general (Caspi et al., 2005; Simons et al., 2009; Stefanis et al., 2007; Vinkers et al., 2013). Dichos estudios sugieren que los sujetos portadores de la variante genética Val son más susceptibles de sufrir consecuencias sintomáticas por el efecto de los factores ambientales, mientras que los homocigotos Met tendrían mayor capacidad de adaptación y, por lo tanto, de compensar el daño. Sin embargo, algunos estudios ponen en entredicho la variante genética implicada, al encontrar dicha susceptibilidad en pacientes con psicosis y genotipo Met/Met (Collip et al., 2011; van Winkel et al., 2008). En ambos estudios, los sujetos Met/Met incrementaron su afecto negativo tras un evento estresante en el grupo de pacientes trastorno psicótico, concretamente abuso de cannabis o la vivencia de estados o contextos de estrés.

Dos estudios han analizado el efecto moderador del gen *COMT* sobre las consecuencias cognitivas de factores ambientales de riesgo en pacientes con esquizofrenia u otras psicosis. Ambos encontraron que los factores ambientales (consumo de cannabis y traumas durante la infancia) afectaban al rendimiento cognitivo de los pacientes portadores Val pero no a los Met/Met (Green et al., 2014; Henquet et al., 2006). Estos resultados sugieren que el genotipo Val158Met del gen *COMT* puede moderar los efectos de los factores ambientales adversos sobre el rendimiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia u otras psicosis. Los portadores Val tenderían a ser más vulnerables a los efectos cognitivos de dichos factores.

A pesar de que el patrón exacto de funcionamiento de interacción del gen *COMT* y los eventos ambientales estresantes es todavía desconocido, el modelo explicativo propuesto de la relación en esquizofrenia se ha asociado con la respuesta dopaminérgica al estrés. Hay evidencia de los últimos años que indica que la exposición a estresores psicosociales produce un aumento de respuesta dopaminérgica dando lugar a un aumento excesivo de liberación de dopamina mesolímbica en sujetos con PEP

y sujetos de alto riesgo de psicosis (Lelli-Chiesa et al., 2011; Mizrahi et al., 2012; Pruessner et al., 2004). Asimismo, hay pruebas de que la activación dopaminérgica aumenta la sensibilidad al estrés (Laruelle y Abi-Dargham, 1999; van Winkel et al., 2008), tanto en sujetos en estado de alto riesgo de psicosis como en aquellos con PEP (Mizrahi et al., 2012).

Estos hallazgos pueden ser entendidos a la luz de la hipótesis que sostiene que los factores genéticos modulan la respuesta a la exposición de factores ambientales en línea con el modelo de vulnerabilidad-estrés. En el caso del gen *COMT*, los portadores Val del polimorfismo Val158Met serían más sensibles a los efectos de los factores ambientales (Caspi et al., 2005). La variante alélica Val tendría así una mayor predisposición a la hiperreactividad al estrés del sistema dopaminérgico mesolímbico (Ira et al., 2014b).

Una posible clave para interpretar las inconsistencias de la literatura es que la asociación entre el polimorfismo Val158Met del gen *COMT* y la reactividad al estrés pueda variar en función del tipo de estresor ambiental (Stefanis et al., 2007; van Winkel et al., 2008), el síntoma que se evalúe o el momento de aparición de los síntomas (Heinzel et al., 2014). Además, estas inconsistencias puede ser explicadas teniendo en cuenta que otros genes pueden moderar el efecto de la *COMT* sobre la reactividad al estrés. Recientemente, se encontró que el genotipo *MTHFR* C677T modera la interacción entre el polimorfismo Val158Met de la *COMT* y la respuesta al estrés en psicosis (Peerbooms et al., 2012), destacando la importancia de considerar también la interacción con otros genes en futuros estudios.

¿En qué medida las complicaciones obstétricas y el estatus socioeconómico parental son factores ambientales que interactúan con el polimorfismo Val158Met del gen COMT para modular el rendimiento cognitivo?

Los trabajos que han tratado de evaluar la función reguladora del gen *COMT* sobre el impacto de las CO en el riesgo a padecer esquizofrenia no han encontrado resultados consistentes. Algunos autores han considerado que el gen *COMT* es candidato para esquizofrenia sujeto a la regulación de procesos como el de isquemia-hipoxia (Schmidt-Kastner et al., 2006) pero en un estudio de familias no ha sido uno de los 4 genes (*AKT1*,

Introducción

BDNF, DTNBP1 y GRM3) resultantes cuya interacción con CO predecirían el riesgo de padecer esquizofrenia (Nicodemus et al., 2008).

En cuanto a la influencia de la interacción de *COMT* y CO sobre los síntomas hasta el momento no se han estudiado en psicosis. Sin embargo, un estudio analizó si la interacción entre el gen *COMT* y bajo peso en el nacimiento sobre los síntomas de déficit de atención o alteraciones de conducta en niños con diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (Thapar et al., 2005). Este trabajo encontró que la variante alélica Val del gen *COMT* y el bajo peso al nacer predijeron conducta antisocial de inicio temprano en niños con TDAH. Los sujetos con bajo peso en el nacimiento (<2500 g) homocigotos con la variante alélica Val, obtuvieron puntuaciones más altas en alteraciones conductuales que los portadores del alelo Met. Estos datos, sin embargo, no fueron replicados (Sengupta et al., 2006).

Un factor de riesgo cuya influencia sobre las alteraciones cognitivas típicamente asociadas a la psicosis se ha visto mediada por el gen *COMT* es el ESE parental. En un estudio poblacional de sujetos sin patología psiquiátrica ni neurológica se utilizó la variable años de educación como marcador de adversidad socioeconómica encontrando mayor influencia de los años de educación sobre el rendimiento cognitivo en tareas de memoria de trabajo en los sujetos portadores de la variante alélica Met (Enoch et al., 2009).

La influencia de la interacción entre *COMT* y ESE parental sobre el rendimiento cognitivo se ha estudiado sobre todo en niños con TDAH. En estos casos, el gen *COMT* parece actuar como un mediador de los efectos del bajo ESE sobre la gravedad de los síntomas de TDAH, sugiriendo que los contextos con ESE parental más bajo tenían más síntomas de trastorno de conducta y mayor déficit de atención en el grupo de homocigotos Val pero no en los Met/Met (Nobile et al., 2010).

Pese a todos lo expuesto, no existen estudios del efecto de la interacción entre el polimorfismo Val158Met del gen *COMT* y los antecedentes de CO o el ESE parental sobre el rendimiento cognitivo en una población de PEP.

2. JUSTIFICACIÓN



La literatura de los últimos años demuestra un creciente interés por el estudio de la interacción gen-ambiente como predictor de los fenotipos en los trastornos psicóticos.

Este trabajo ha querido profundizar en el estudio de la influencia de una variante genética (polimorfismo Val158Met del gen *COMT*) y de dos factores ambientales (complicaciones obstétricas (CO) y estatus socioeconómico (ESE) parental), relacionados con el pronóstico de la esquizofrenia, sobre el rendimiento cognitivo en pacientes con primeros episodios psicóticos (PEP), y el posible efecto de interacción entre dichos factores con repercusión en el rendimiento cognitivo. Además, se ha querido analizar si el efecto era mayor en el grupo de pacientes PEP en comparación con un grupo control, pareado por edad y sexo.

El objeto de estudio esta tesis doctoral ha sido el fenotipo cognitivo de las personas con PEP. Esto es, en los dominios neurocognitivos cociente intelectual premórbido, atención, velocidad de procesamiento, memoria verbal, memoria de trabajo, función ejecutiva cognición social y, como medida promedio de todas las anteriores, la cognición global. El déficit cognitivo que aparece en casos de psicosis se considera una alteración del neurodesarrollo presente al inicio e incluso antes del inicio de la enfermedad y se ha relacionado con peor pronóstico funcional.

El gen *COMT* desempeña un papel fundamental en la degradación de la dopamina. Por ello, se le ha considerado un gen “candidato” en trastornos psicóticos, sobre todo en relación con el pronóstico. Estudios previos han comprobado la función moduladora del gen *COMT* del efecto de factores ambientales como el consumo de cannabis o el trauma infantil sobre el rendimiento cognitivo en personas con psicosis.

Sin embargo, hasta el momento no se ha estudiado si la función moderadora del gen *COMT* del efecto de las variables antecedentes de CO y ESE parental en personas con PEP. El estudio de esta relación en población PEP cobra especial valor debido a que los pacientes con psicosis conforman un grupo no homogéneo cuya heterogeneidad aumenta de manera progresiva desde el inicio de los síntomas.

El conocimiento de la repercusión de factores genéticos, ambientales y su interacción sobre síntomas concretos en los PEP permitirá elaborar mejores modelos predictivos del pronóstico de la enfermedad que promuevan el desarrollo de aproximaciones terapéuticas personalizadas, o de precisión, en personas con PEP.

3. OBJETIVOS



Los objetivos de esta tesis fueron:

- 1. Estudiar las características sociodemográficas, clínicas, del polimorfismo Val158Met del gen *COMT*, de antecedentes de complicaciones obstétricas, de estatus socioeconómico parental y del rendimiento cognitivo en personas con PEP en comparación con las de sujetos controles**
 - 1.1. Estudiar las características sociodemográficas (sexo, edad, estado civil, estado laboral, antecedentes familiares, dosis de antipsicótico) y clínicas (duración de la psicosis no tratada, impresión clínica global, escala de ajuste premórbido, escala de funcionamiento global y escala de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia) en una muestra de personas con primeros episodios psicóticos (PEP) y controles sanos y su comparación.
 - 1.2. Estudiar la distribución de los genotipos del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* en una muestra de personas con PEP y controles sanos: comparación y relación con las variables sociodemográficas y clínicas.
 - 1.3. Estudiar la presencia de antecedentes de complicaciones obstétricas (CO) en una muestra de personas con PEP y controles sanos: comparación y relación con las variables sociodemográficas y clínicas.
 - 1.4. Estudiar la distribución del estatus socioeconómico (ESE) parental en una muestra de personas con PEP y controles sanos: comparación y relación con las variables sociodemográficas y clínicas.
 - 1.5. Estudiar el rendimiento cognitivo en una muestra de personas con primer episodio psicótico y controles sanos: comparación y relación con las variables sociodemográficas y clínicas.
- 2. Estudiar las relaciones bivariadas entre los factores de riesgo (polimorfismo del Val158Met del gen *COMT*, los antecedentes de CO y el ESE parental) en sujetos con PEP y controles.**
- 3. Estudiar la influencia de factores de riesgo (polimorfismo Val158Met del gen *COMT*, los antecedentes de CO y el ESE parental) de forma independiente sobre el rendimiento cognitivo en PEP y controles.**

Objetivos

- 3.1. Estudiar la relación entre el polimorfismo Val158Met del gen *COMT* y el rendimiento cognitivo en una muestra de personas con PEP y en otra de controles sanos.
 - 3.2. Estudiar la relación entre la presencia de antecedentes de CO y el rendimiento cognitivo en personas PEP y controles sanos.
 - 3.3. Estudiar la relación entre el ESE parental y el rendimiento cognitivo en personas con PEP y controles sanos
-
- 4. Estudiar la influencia de la interacción del factor de riesgo genético (polimorfismo del Val158Met del gen *COMT*) con los factores de riesgo ambientales (los antecedentes de CO y el ESE parental) sobre el rendimiento cognitivo en casos de PEP y controles**
 - 4.1. Estudiar el efecto de la interacción entre el polimorfismo Val158Met del gen *COMT* y la presencia de antecedentes de CO sobre rendimiento cognitivo en personas con PEP y controles sanos.
 - 4.2. Estudiar el efecto de la interacción entre el polimorfismo Val158Met del gen *COMT* y el ESE parental sobre el rendimiento cognitivo en personas con PEP y controles sanos.
 - 4.3. Estudiar el efecto de la interacción entre el polimorfismo Val158Met del gen *COMT*, la presencia de antecedentes de CO y el ESE parental sobre el rendimiento cognitivo en personas con PEP y controles sanos.
-
- 5. Estudiar el efecto de la interacción triple de las variables polimorfismo Val158Met del gen *COMT*, antecedentes de CO y ESE parental, sobre los dominios cognitivos en la muestra de sujetos con PEP y controles sanos.**
 - 5.1. Estudiar mediante un modelo de ecuaciones estructurales el valor predictivo de la interacción triple (entre el polimorfismo Val158Met del gen *COMT*, los

antecedentes de CO y el ESE parental) sobre los dominios cognitivos a la vez en pacientes PEP y controles sanos.

- 5.2. Estudiar mediante un análisis multigrupo si existen diferencias entre las regresiones estimadas para la interacción triple (es decir, la estimación que representa el efecto de la interacción entre el polimorfismo Val158Met del gen *COMT*, los antecedentes de CO y el ESE parental sobre el rendimiento cognitivo) entre el grupo de pacientes y el grupo control

4. HIPÓTESIS



Las hipótesis de esta tesis fueron:

- 1) Las personas con un primer episodio psicótico (PEP) tendrán en promedio un peor rendimiento cognitivo que las del grupo control.
- 2) La presencia de factores de riesgo genéticos (portador Val del gen *COMT*) y/o ambientales (historia de complicaciones obstétricas (CO) o bajo estatus socioeconómico (ESE) parental) se relacionará con peor rendimiento cognitivo tanto en el grupo PEP como en el control.
 - a. Los sujetos portadores Val tendrán un peor rendimiento cognitivo que los Met/Met.
 - b. Los sujetos con CO tendrán un peor rendimiento cognitivo que los sujetos sin CO.
 - c. Los sujetos con bajo ESE parental tendrán un peor rendimiento cognitivo que los sujetos con alto ESE.
- 3) Existirá un efecto modulador del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* sobre la relación de los antecedentes de CO sobre el rendimiento cognitivo, de modo que los sujetos portadores Val con antecedentes de CO tendrán un peor rendimiento cognitivo que los portadores Val sin CO, y que los portadores Met/Met, con o sin CO. Este efecto aparecerá en controles y pacientes PEP, de una forma más acentuada en pacientes.
- 4) Existirá un efecto modulador del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* sobre la relación del ESE parental y el rendimiento cognitivo, de modo que los sujetos portadores Val con bajo ESE parental tendrán un peor rendimiento cognitivo que los portadores Val con alto ESE parental y que los portadores Met/Met, con alto o bajo ESE parental. Este efecto aparecerá en controles y pacientes PEP, de una forma más acentuada en pacientes.
- 5) Existirá un efecto modulador del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* sobre la relación de los dos factores de riesgo ambiental (antecedentes de complicaciones obstétricas (CO) y bajo estatus socioeconómico (ESE) parental) y el rendimiento cognitivo. Los sujetos portadores Val con uno o dos de los dos factores de riesgo (antecedentes de CO y bajo ESE parental) tendrán un peor rendimiento cognitivo que

Hipótesis

los portadores Val sin ningún factor de riesgo. En los sujetos Met/Met no habrá diferencias en el rendimiento cognitivo en función de los factores de riesgo CO y ESE parental. Este efecto aparecerá en controles y, de una forma más acentuada en pacientes.

6) En el modelo de predicción, la interacción triple (Val158Met del gen *COMT*, antecedentes de CO y ESE parental) predecirán significativamente el rendimiento cognitivo en el grupo de sujetos con un PEP pero no en el grupo control.

5. MÉTODOS



5. 1. Proyecto “PEPs”

El proyecto “Interacción genotipo-fenotipo y ambiente. Aplicación a un modelo predictivo en primeros episodios psicóticos” (abreviado con el acrónimo de “PEPs”), es un estudio longitudinal de dos años de seguimiento, naturalístico y observacional, diseñado con el fin de investigar la influencia de variables genéticas, sociodemográficas, biológicas y ambientales en la evolución de los síntomas en sujetos con primeros episodios psicóticos (PEP). Este proyecto de casos-contróles se articula en torno a un módulo básico que pretende realizar la caracterización clínica y genética, y tres módulos específicos que contemplan neuroimagen, neurocognición y terapéutica-farmacogenética.

Este proyecto está financiado por El Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Ministerio de Economía y Competitividad. Es un proyecto multicéntrico coordinado que se llevó a cabo mediante el acuerdo de 16 centros sanitarios o centros de investigación de todo el territorio español. Catorce de los equipos implicados en el proyecto son miembros del Centro de Investigación Biomédica en Red en Salud Mental (CIBERSAM), una red de investigación translacional de aspectos neurocientíficos relacionados con la salud y la enfermedad mental (www.cibersam.es). Los otros dos hospitales son centros colaboradores. Los centros participantes en el proyecto “PEPs” han sido:

- 1.- Institut Clínic de Neurociències del Hospital Clínic de Barcelona
- 2.- Servicio de Psiquiatría del Niño y el Adolescente del Hospital Gregorio Marañón de Madrid
- 3.- Departamento de Psiquiatría del Hospital Ramón y Cajal de Madrid
- 4.- Unidad de hospitalización psiquiátrica del Hospital Virgen del Camino de Pamplona -Iruña
- 5.- Hospital del Mar, Barcelona
- 6.- Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Valencia
- 7.- Instituto Aragonés (HCU/HUMS)
- 8.- Hospital Benito Menni
- 9.- Hospital de Bellvitge
- 10.- Universidad del País Vasco
- 11.- Hospital 12 de Octubre
- 12.- Hospital Clínico de Valencia
- 13.- Hospital de Sant Joan de Dèu
- 14.- Hospital de Sant Pau
- 15.- Hospital de Santiago
- 16.- Universidad de Oviedo

Este proyecto es fruto de la colaboración emergente en España, y es un claro ejemplo de un enfoque del estudio de la enfermedad mental transversal a varias disciplinas. La descripción en detalle del proyecto “PEPs” puede encontrarse en el artículo de Bernardo y colaboradores (2013) (Bernardo et al., 2013).

El protocolo del estudio consta de cinco visitas (basal, a los dos meses de la inclusión, a los seis meses de la inclusión, al año de la inclusión y a los dos años de la inclusión) para los pacientes con un PEP. El grupo control se evaluó en el momento basal y a los dos años únicamente. En dichas visitas se valoraron a los sujetos obteniendo los datos clínicos, neuropsicológicos, genéticos, de neuroimagen y farmacogenéticos.

La presente tesis de doctorado es fruto de un análisis de datos sociodemográficos, genéticos, clínicos, y de resultados neuropsicológicos. Del grupo control se utilizó la información recogida en el momento basal. Del grupo de pacientes se dispuso de los datos clínicos y genéticos registrados en el momento basal y la evaluación neuropsicológica y gravedad de los síntomas a los dos meses. La evaluación neuropsicológica se realizó a los dos meses de seguimiento con el fin de evitar la interferencia que en la evaluación basal tendría la clínica psicótica.

5.2. Participantes

5.2.1. Reclutamiento de los participantes en el proyecto “PEPs”

El reclutamiento de los participantes del estudio, 350 pacientes con PEP y 250 controles, se llevó a cabo entre los años 2009 y 2011 en los centros sanitarios o de investigación implicados en el proyecto. La muestra de pacientes con PEP se reclutó en las consultas externas o unidades de agudos de centros hospitalarios o de salud tras consultarlo con el clínico responsable. Los controles se reclutaron mediante la difusión del estudio en anuncios colocados en las zonas geográficas cercanas a las áreas de reclutamiento de los pacientes y en centros escolares equivalentes a aquellos de los que provenían los casos.

5.2.2. Criterios de participación en el proyecto “PEPs”

El proyecto “PEPs” incluye la evaluación de sujetos con PEP (grupo de pacientes) y controles sanos (grupo de controles) pareados por edad ($\pm 10\%$) y sexo.

Los criterios de inclusión en el grupo de pacientes PEP fueron:

- 1.- Edad en el momento del episodio psicótico entre los 7 y los 35 años.
- 2.- Presencia de síntomas psicóticos de menos de 12 meses de duración.
- 3.- Nivel de conocimiento de la lengua española que le permita completar las entrevistas y rellenar los test y escalas del estudio.
- 4.- Firma del consentimiento informado del participante en todos los casos, y del participante y al menos uno de los progenitores en participantes menores de 16 años.

Los criterios de exclusión en el grupo de pacientes PEP fueron:

- 1.- Discapacidad intelectual de acuerdo con los criterios del DSM-IV-TR (APA, 2000) en los que considera discapacidad intelectual a un cociente intelectual (CI) de menos de 70 con alteración en el funcionamiento.
- 2.- Algún episodio en su historia médica de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia y/o enfermedad orgánica con repercusión mental.

Los pacientes fueron aceptados como participantes en el estudio siempre y cuando cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Los criterios de inclusión en el grupo de controles fueron:

- 1.- Edad entre los 7 y los 35 años.
- 2.- Nivel de conocimiento de la lengua española que le permita completar las entrevistas y rellenar los test y escalas del estudio.
- 3.- Firma del consentimiento informado del participante en todos los casos, y del participante y al menos uno de los progenitores en participantes menores de 16 años.

Los criterios de exclusión en el grupo de controles fueron:

- 1.- Presencia de un trastorno psicótico o un episodio de depresión mayor en el presente o en el pasado, o discapacidad intelectual de acuerdo con los criterios del DSM-IV-TR (APA, 2000) (CI menor de 70 con alteración del funcionamiento).
- 2.- Algún episodio en su historia médica de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia y/o enfermedad orgánica con repercusión mental.
- 3.- Familiar de primer grado con historia de trastorno psicótico.

Los controles fueron aceptados como participantes en el estudio siempre y cuando cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

5.2.3. Cuestiones éticas

El estudio cumple con los principios éticos de la investigación médica con humanos dispuestos en la Declaración de Helsinki (World-Medical-Association, 2013) y fue aprobado por los comités de ética e investigación clínica de cada uno de los centros colaboradores en el proyecto “PEPs”. Los datos recogidos se manejaron preservando la confidencialidad de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de carácter personal.

Cada candidato o candidata a participar en el estudio recibió una explicación completa del protocolo del estudio. Los sujetos que aceptaron participar firmaron un consentimiento informado en papel. Para los menores de 16 años de edad, además de la firma del participante, se requirió la firma de uno de sus progenitores o tutores legales. Los participantes a los que se les extrajo sangre para su análisis genético firmaron además otro consentimiento informado específico para ello. Un ejemplo del consentimiento informado utilizado en el proyecto “PEPs” puede verse en el anexo 1.

Los participantes recibieron en el caso de solicitarlo, un informe con los datos clínicos y neuropsicológicos.

5.2.4. Selección de los participantes de esta tesis doctoral

La presente tesis doctoral constituye un subanálisis de los datos obtenidos en el proyecto “PEPs”.

De acuerdo con los modelos sometidos a evaluación en la presente tesis, descritos en los objetivos e hipótesis de la tesis, seleccionamos a los pacientes y controles que tuvieran disponibles los datos de:

- 1.- Polimorfismo Val158Met del gen *COMT*
- 2.- Complicaciones obstétricas (CO)
- 3.- Estatus socioeconómico (ESE) parental
- 4.- Evaluación neuropsicológica

La **figura 2** ilustra el proceso de selección de la muestra de la tesis “Modelo de interacción gen-ambiente del rendimiento cognitivo en primeros episodios psicóticos. Gene–environment interaction model of cognitive performance in first episode psychosis”.

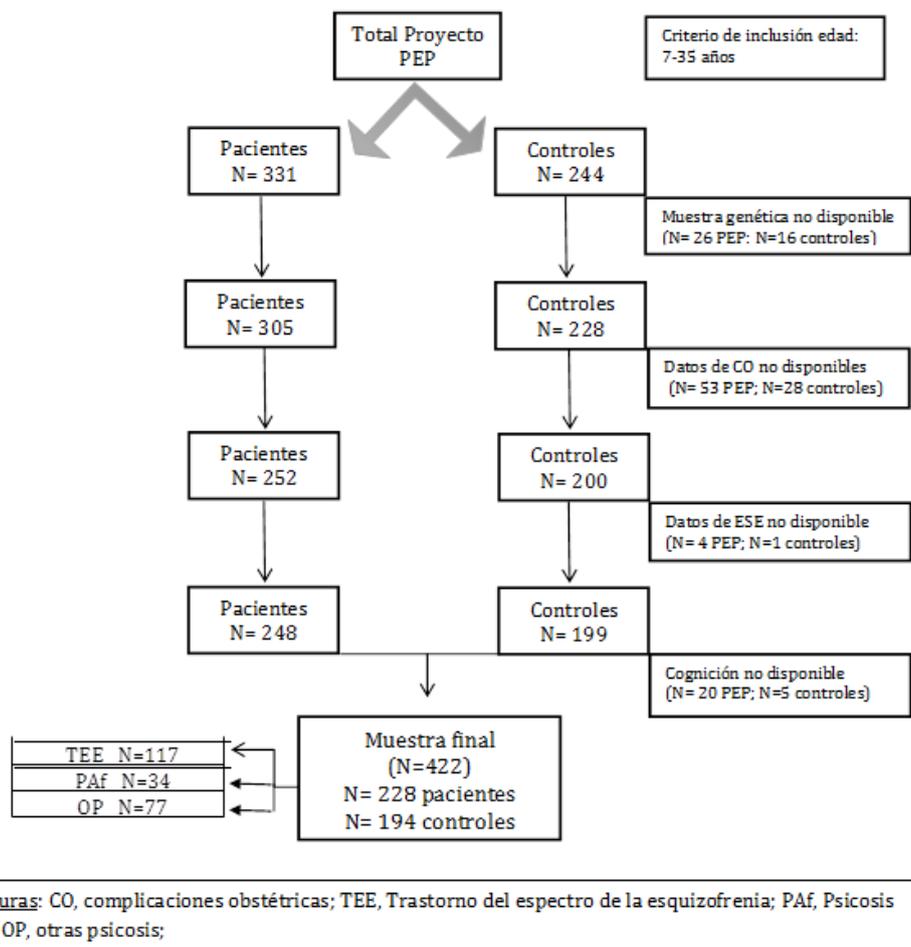


Figura 2. Diagrama de selección de sujetos.

5.3. Diseño experimental de esta tesis doctoral

El estudio planteado en la presente tesis doctoral es un estudio transversal de casos y controles en el que se pretende medir la influencia de factores de riesgo genéticos y ambientales, así como su interacción, sobre el rendimiento cognitivo en PEP y controles sanos.

Así, se han incluido como variables dependientes los dominios cognitivos valorados en el proyecto: cociente intelectual premórbido, atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria verbal, función ejecutiva, cognición social y cognición global. Como variables independientes se han considerado el polimorfismo Val158Met del gen *COMT*, los antecedentes de complicaciones obstétricas y el estatus socioeconómico parental. Finalmente, como potenciales variables de confusión se han seleccionado la edad, sexo, etnia, funcionamiento global evaluado mediante la escala

GAF para controles y gravedad de la sintomatología psicótica evaluado mediante la PANSS para los pacientes con PEP. Todas ellas se describirán a continuación detalladamente.

Con ese objetivo se ha planteado un modelo de interacción gen-ambiente en el que se consideran factores de riesgo genético “ser portadores del alelo Val en el gen *COMT*”, y ambientales “tener antecedentes de CO” y “tener ESE parental bajo”. A continuación (en la **figura 3** se muestra la representación gráfica de las interacciones objeto de estudio en la presente tesis doctoral: 1) influencia de cada uno de los factores de riesgo de forma independiente sobre el rendimiento cognitivo; 2) influencia de las interacciones dobles genético-ambiental sobre el rendimiento cognitivo (ser portador del alelo Val + tener antecedentes de CO; ser portadores del alelo Val + tener un ESE parental bajo); 3) influencia de las interacciones triple genético-ambientales sobre el rendimiento cognitivo (ser portador del alelo Val + tener antecedentes de CO + tener un ESE parental bajo). Dichas relaciones se estudiaron de forma independiente en los grupos de pacientes y controles. Por último, 4) se cuantificó la influencia de la interacción triple en varios dominios cognitivos al mismo tiempo y se comparó si dicha influencia difería entre pacientes y controles.

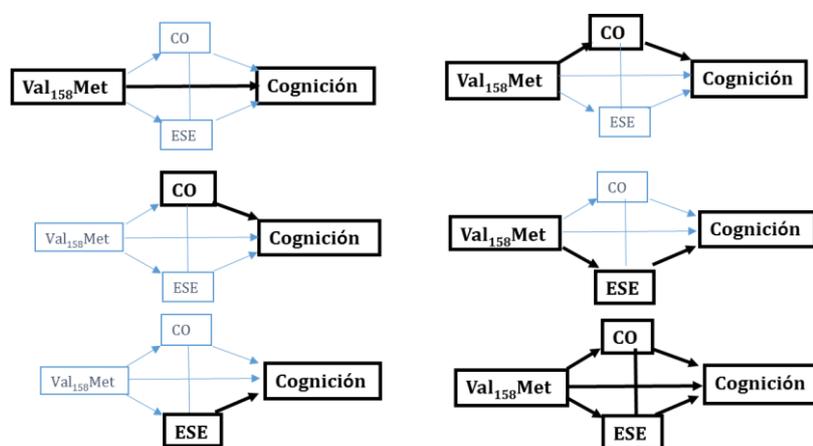


Figura 3. Esquema gráfico de las interacciones estudiadas.

5.4. Variables medidas y escalas e instrumentos utilizados

5.4.1. Instrumentos de evaluación de las características sociodemográficas

En el momento basal de inclusión de los sujetos en el estudio, se registraron una serie de datos sociodemográficos en el cuaderno de recogida de datos (CRD) por un investigador perteneciente al proyecto. Dichos datos incluyeron la edad, el sexo, la etnia, los años de educación, la ocupación en el momento de la valoración, la residencia habitual y la historia parental de psicosis (trastorno del espectro de la esquizofrenia, psicosis afectiva u otras psicosis). El documento en el que se registró esta información puede encontrarse en el anexo 2.

5.4.2. Genotipación del gen *COMT*

La genotipación del gen *COMT* fue realizada de acuerdo a lo establecido en el protocolo del proyecto "PEPs". La descripción completa del módulo de genética de PEP puede encontrarse en (Mas et al., 2016).

En el momento de la inclusión en el estudio, a todos los participantes se les extrajeron 6 ml de sangre en tubos EDTA (K2EDTA BD Vacutainer EDTA tubes; Becton Dickinson, Franklin Lakes, New Jersey). El ADN se obtuvo a través del método commercial MagNA Pure LC DNA isolation Kit III and an LC MagNA Pure system (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). La concentración del ADN se determinó por absorbancia (ND1000, NanoDrop, Wilmington, Delaware); 2.5 ug de ADN genómico se envió al Centro Nacional de Genotipado (CEGEN) para su genotipado, en el que se utilizó el análisis GoldenGate con el sistema de genotipado Veracode (Illumina, San Diego, USA).

Para garantizar el control de calidad del genotipado, se realizó el genotipado por duplicado de 65 muestras obteniendo un ratio de concordancia de 98.9%. Las dos muestras de genotipado discordantes fueron excluidas.

5.4.2.1. Agrupación de las variantes alélicas

En el polimorfismo Val158Met del gen *COMT* cada persona contiene una de las tres formas posibles de acuerdo con sus variantes alélicas: Val/Val, Val/Met y Met/Met.

Como se ha detallado en la introducción y siguiendo modelos previos (Zinkstok et al., 2008), el alelo Val se ha asociado con peor rendimiento cognitivo en psicosis. Por ello, en este estudio se han agrupado los sujetos en función de poseer o no el “alelo de riesgo” Val. Así, se creó una variable dicotómica categórica: sí o no contener alelo Val (portadores de Val: Val/Val y Val/Met vs. Homocigotos Met: Met/Met).

5.4.2.2. Equilibrio de Hardy-Weinberg

Se comprobó que las variantes genéticas del gen *COMT* (Val/Val, Val/Met y Met/Met) cumplían el equilibrio de Hardy-Weinberg tanto en el grupo de sujetos con PEP ($\chi^2=0.633$, $p.= 0.729$) como en el de controles sanos ($\chi^2<0.001$, $p.= 0.999$) (anexo 3).

5.4.3. Instrumento de evaluación de los antecedentes de complicaciones obstétricas

Durante la visita basal se hizo un registro retrospectivo de las CO de los participantes. Para ello se utilizó la escala de Lewis-Murray de antecedentes de CO (Lewis y Murray, 1987). La escala fue publicada en 1987 por Lewis y Murray (Lewis y Murray, 1987). La escala Lewis-Murray puntúa de forma retrospectiva en función de notas, registros del parto, y entrevistas a los padres y consiste en la recogida de 15 CO, puntuados en una gama de “definitivo” a “ausencia”. Los autores diseñaron la escala derivada de un consenso de 6 escalas anteriores y tuvieron en cuenta 3 factores: 1) el marco teórico proporcionado por la “hipótesis de neurodesarrollo”, 2) la posibilidad de usar el recuerdo materno y notas del caso como fuentes de información sobre las CO, y 3) la disponibilidad de una escala fácil de usar y puntuar posibilitando muchos casos-control para medir la asociación CO y esquizofrenia y otras psicosis. La validez y fiabilidad de los registros retrospectivos de las CO tanto a corto como a largo plazo han sido confirmadas en diferentes estudios (O'Callaghan et al., 1990), destacando que dicha precisión se mantiene al margen de si los hijos estuvieran afectados con psicosis (Walshe et al., 2011).

En esta escala se registra para cada una de las 15 CO si el sujeto la sufrió de forma definitiva, dudosa, si no le sucedió (“ausencia”) o si no es evaluable. Véase en el anexo 4. Para el presente estudio se ha agrupado a los sujetos en función de si habían tenido al

menos una o no había tenido ninguna CO, considerando como factor de riesgo para la cognición en psicosis tener antecedentes de CO. Así, se creó una variable dicotómica categórica: “sí o no antecedentes de CO”.

5.4.4. Instrumento de evaluación del estatus socioeconómico parental

El ESE parental se estimó mediante la escala Hollinshead y Rendlich (Hollingshead y Redlich, 1958). La escala fue diseñada específicamente para evaluar dicha información en la población con patología psiquiátrica, haciendo una llamada de atención de la importancia de la clase social en la patología psiquiátrica así como su influencia en la calidad del tratamiento que reciben (Hollingshead y Redlich, 2007).

La escala permite calcular el ESE parental en el momento del nacimiento del sujeto a partir del nivel ocupacional y el nivel educacional de los padres. Cada una de estas variables se recoge de forma retrospectiva y se codifica en variables categóricas nominales adjudicando un valor a cada posición laboral (por ejemplo, 2= trabajador no cualificado; 3= Operarios, trabajador semi-cualificado) o nivel educativo (por ejemplo, 1= No acaba el graduado escolar; 2= Graduado escolar). En función del ESE parental obtenido se agrupa a cada sujeto en cinco categorías (alto, intermedio-alto, intermedio, intermedio-bajo y bajo) en los que las puntuaciones menores equivalen a menor ESE parental y mayores equivalen a mayor ESE parental.

Para este estudio se ha dividido la muestra en dos grupos considerando los grupos: “alto ESE parental”, que incluye los niveles intermedio, intermedio-alto y alto; y “bajo ESE parental”, que incluye los niveles intermedio-bajo y bajo. El ESE parental bajo se consideró un factor de riesgo ambiental. Escala incluida en anexo 5.

5.4.5. Instrumento de la evaluación neuropsicológica

Se administró a cada uno de los participantes una amplia batería neuropsicológica con el objetivo de medir los dominios cognitivos alterados en esquizofrenia y otras psicosis, de acuerdo con modelos previos validados en población con psicosis (Green et al., 2004). Los pacientes con PEP fueron evaluados dos meses después de su inclusión en el

estudio con el fin de minimizar la influencia de la inestabilidad de los síntomas psicóticos más graves sobre el rendimiento cognitivo. Los controles fueron evaluados en la visita basal.

Se evaluó la **neurocognición** (los dominios cognitivos de **cociente intelectual (CI) premórbido, velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, memoria verbal, función ejecutiva**) y la **cognición social**. En relación a los marcos teóricos de los dominios cognitivos descritos en el apartado 1.1.2.1. de la introducción, es importante aclarar algún detalle sobre la manera en la que se han considerado dichos dominios en la esta tesis doctoral. A pesar de que el CI se considera un constructo de medida de cognición global y no un dominio específico de capacidad cognitiva, en esta tesis se empleará el término dominio cognitivo para cada medida cognitiva descrita, incluyendo entre ellas el CI premórbido. Además, el concepto de velocidad de procesamiento se interpreta como un dominio propio e independiente de los otros dominios cognitivos. En relación a la atención, los componentes medidos en este estudio son principalmente la atención sostenida, utilizada para mantener una conducta continua y repetitiva de forma consistente durante un periodo de tiempo prolongado, y la atención selectiva, que hace referencia a la capacidad de focalizar la atención en estímulos concretos desechando los elementos distractores e irrelevantes, permitiendo una concentración en la tarea. El aprendizaje o memoria verbal incluida en esta tesis doctoral se considera como una forma de memoria que implica la capacidad de retención de memoria declarativa de información verbal. En cuanto a la cognición social, se contemplaron los constructos de procesamiento de emociones, descrito como la capacidad para identificar, comprender y expresar las emociones así como su adecuado uso en función del contexto social y la percepción y conocimiento social, que hace referencia a la capacidad de detectar, comprender y procesar la información social (incluyendo los contextos, los roles y las normas sociales).

De acuerdo con propuestas recientes, se ha obtenido por distinguir entre neurocognición y cognición social (Mueller et al., 2015). Además, se calculó un índice de **cognición global** a partir de todos los dominios estimados. De esta manera se pudieron cubrir dominios básicos como la atención o la velocidad de procesamiento así como otros de orden superior (que implican a su vez varios componentes cognitivos) (Bloom, 1956). Cada uno de los dominios se calculó mediante medidas obtenidas a partir de tests

neuropsicológicos, todos ellos validados y estandarizados en muestra española, excepto el TMT y FAS que fueron validados y estandarizados en población americana, y traducidos al español. La **tabla 1** resume los subtests incluidos para el cálculo de cada dominio cognitivo y descripción de los mismos. Dicha categorización está basada en bibliografía previa y su justificación teórica que se describe a continuación.

5.4.5.1. Tests neuropsicológicos utilizados

La *Escala de Inteligencia Wechsler para adultos (WAIS-III)* o para niños (*WISC-IV*) (Wechsler, 1974; Wechsler, 1997) es una prueba de evaluación de inteligencia general, compuesta por 14 subtest. A partir de esta prueba, además de los constructos para los que está diseñada (índice de comprensión verbal, índice de memoria de trabajo, índice de organización perceptual e índice de velocidad de procesamiento) se pueden utilizar los subtests de manera aislada para evaluar otros dominios cognitivos. En este proyecto se administraron los subtests de Vocabulario, Dígitos inversos y Letras y Números. El subtest de Vocabulario consiste en la definición oral del significado de diferentes palabras. El subtest de Vocabulario se ha identificado como una prueba válida para estimar por sí sola el CI premórbido (Lezak, 1995) y se ha utilizado previamente para estimar dicho índice en una muestra de pacientes con esquizofrenia (Gonzalez-Blanch et al., 2007). En el subtest de Dígitos en orden inverso se solicita al participante que repita una serie de números en el orden inverso en que son presentados por el administrador. El subtest Letras y Números consiste en ordenar mentalmente y repetir a continuación de una forma concreta una serie de letras y números presentados aleatoriamente por el administrador: primero los números de forma creciente seguidos por las letras en el orden del abecedario. Para llevar a cabo las tareas de Dígitos inversos y Letras y Números se requiere la habilidad de retener, manipular y actualizar mentalmente la información. Todas los subtests incrementan la dificultad de sus ítems a medida que aumentan el número de ítems (véase anexo 6).

El *Test de trazado (Trail Making Test - TMT)* (Reitan y Wolfson, 1993) se diseñó para evaluar la velocidad de procesamiento en una tarea que requería mantenimiento de la atención, escaneamiento visual y coordinación motora, así como la flexibilidad cognitiva. Consta de dos formas: La forma A consiste en conectar con líneas los números del 1-25 en orden creciente, mientras que la forma B consiste en unir con un lápiz los números y letras presentados en un folio. En la forma B se solicita que se intercalen los números y

las letras, los números en orden creciente y las letras en el orden del abecedario. En ambas formas se registra el tiempo empleado por el sujeto en completar cada una de las formas (A-B) (véase anexo 7).

El *Test Stroop* (Golden, 1994) evalúa atención selectiva y control inhibitorio cognitivo. El test está constituido por tres láminas. En la primera los participantes deben leer una lista de palabras de colores (el número máximo alcanzado proporciona el índice de stroop-palabras). En la segunda los participantes deben nombrar el color de la tinta con la que están escritas cruces (el número máximo alcanzado proporciona el índice de stroop- colores). En la tercera tienen que decir el color de la tinta en el que están impresas las palabras de colores, no leer la palabra (no se corresponde el color de la tinta con el nombre del color escrito, por ejemplo ante el siguiente estímulo “verde” el participante deberá decir “rojo”) (el número máximo alcanzado proporciona el índice de Stroop-interferencia). Cada sección consta de una lámina con 100 estímulos y para cada ensayo se dispone de un límite de tiempo de 45 segundos. El Test Stroop originalmente fue creado por el descubridor del efecto Stroop, John Stroop, en 1935. El efecto Stroop hace referencia a la interferencia semántica como consecuencia de nuestra automaticidad en la lectura (esto nos ocurre cuando el significado de la palabra interfiere en la tarea de nombrar, por ejemplo, el color de la tinta en que está escrita) (véase anexo 8). El stroop-palabras y stroop-colores miden la velocidad de procesamiento automático de estímulos, tarea que requiere atención sostenida mientras que el tercer ensayo proporciona información sobre la capacidad de inhibición de una respuesta.

Para medir la atención utilizamos el *Test de ejecución continua (Continuous Performance Test - CPT-II)* (Conners y Staff., 2000). La tarea administrada en este proyecto consiste en responder pulsando el tabulador del ordenador cada que vez que se presente una letra del abecedario en mitad de la pantalla del ordenador excepto cuando aparezca la letra “X”. La tarea consta de 6 bloques de estímulos, con 3 sub-bloques de 20 ensayos cada uno. Así, el participante debe mantener el foco de atención ante la secuencia aleatoria de letras, distinguir el estímulo relevante frente a los que no y responder ante él o inhibir la respuesta automatizada (en el caso de las “Xs”). El programa proporciona diferentes puntuaciones. Como índice de medida para este estudio utilizamos d' de

sensibilidad, que indica la capacidad para diferenciar entre el estímulo preestablecido y los demás.

El *Test de aprendizaje verbal España Complutense (TAVEC)* (Benedet y Alejandra, 1998) para adultos y *Test de aprendizaje verbal España Complutense infantil (TAVECI)* para niños (Benedet et al., 2001) es un instrumento que proporciona diferentes medidas sobre la memoria verbal. La tarea consiste en el aprendizaje verbal de 16 palabras presentadas oralmente por el evaluador a lo largo de 5 ensayos. Se obtienen varias medidas: (1) después de cada ensayo se registra el recuerdo inmediato libre, (2) después de la presentación de otra lista de palabras que actúa como interferencia, el recuerdo a corto plazo de las palabras, (3) tras 20 minutos realizando otras tareas no verbales, recuerdo a largo plazo y (4) el reconocimiento de una lista de palabras cuáles pertenecen a la lista de palabras inicial. El TAVEC o TAVECI permite además informar de si el sujeto ha utilizado claves semánticas o seriales para el recuerdo (véase anexo 9).

El *Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test - WCST)* (Heaton et al., 1993) es un instrumento que permite evaluar la flexibilidad cognitiva o habilidad de adoptar y/o cambiar de estrategias para adaptarse a las demandas del ambiente. El test consta de 4 tarjetas clave y 128 tarjetas prueba, que contienen dibujos que varían en la forma (cruces, círculos, triángulos o estrellas), color (rojo, azul, amarillo o verde) y número de figuras (uno, dos, tres o cuatro). El participante debe colocar las tarjetas prueba, una a una, delante de las 4 tarjetas clave, clasificándolas según el criterio que crea adecuado. Cada vez que el participante coloca una tarjeta, el examinador indica si la tarjeta ha sido clasificada correctamente. El orden de clasificación de las categorías es invariable, color, forma y número modificando el criterio cada 10 aciertos hasta un máximo de 6 categorías completas. Así, por ejemplo, teniendo en cuenta que el criterio inicial es el color, si el paciente coloca su primera tarjeta (una estrella de color azul) sobre la tarjeta modelo “una estrella de color amarillo”, la respuesta será “incorrecto” para el participante. En el siguiente ensayo, el participante puede optar por seguir clasificando las tarjetas en relación con algunas de las categorías anteriores o cambiar de criterio y seleccionar el “color”. En este caso la respuesta sería “correcto”. Cuando el sujeto consigue 10 respuestas correctas se cambia de criterio de clasificación sin previo aviso (véase anexo 10). A partir del test WCST se

obtienen varias medidas de ejecución, siendo las utilizadas en esta tesis: número de errores perseverativos, número de errores y respuestas a nivel conceptual.

El *Test FAS* (Loonstra et al., 2001) permite calcular la fluidez fonológica. El participante debe nombrar el mayor número de palabras que comiencen por la misma letra. En la versión de test inicial (y utilizado en este proyecto) son palabras que empiecen por las letras 'F', 'A' y 'S'. El test Barcelona o de animales permite el cálculo de fluidez semántica mediante la evocación de palabras basadas en una categoría. En este proyecto se utilizó la categoría de animales. En ambas pruebas (fonológica y semántica) el tiempo es de 60 segundos (Peña-Casanova, 1990) (véase anexo 11).

La cognición social de los participantes se estimó a través de dos subescalas del *Test de inteligencia emocional Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT)*: Subescala de Tarea de manejo de emociones (sección D- Manejo emocional y sección H- Relaciones emocionales) (Extremera et al., 2006). En ellas los participantes deben juzgar cuánto de útiles o apropiadas son las respuestas de personajes en historias para mantener una emoción concreta o en la relación con diferentes personas (véase anexo 12). En este estudio se utilizaron dos medidas que proporcionan información sobre la capacidad de comprender las emociones, de modularlas en uno mismo, y la repercusión en las emociones de los demás o en la relación con otros, atendiendo al contexto y al rol de uno mismo en determinadas situaciones. Dichas medidas se han visto alteradas en pacientes con esquizofrenia y son las escalas utilizadas para estimar la cognición social en baterías cognitivas específicamente diseñadas para dicha población (Green et al., 2004).

Cada una de las evaluaciones neuropsicológicas se realizaron durante dos sesiones de alrededor de 90 minutos cada una por expertos neuropsicólogos entrenados en los tests que se administraban. Previamente al desarrollo del estudio, todos los neuropsicólogos demostraron buena fiabilidad inter-evaluador en la administración y corrección de los tests neuropsicológicos. Para el subtest de vocabulario del Test de inteligencia Wechsler para adultos (WAIS-III) (Wechsler, 1997) o para niños (WISC-IV) (Wechsler, 1974) y el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton et al., 1993) se comprobó dicha fiabilidad a través del cálculo del coeficiente de correlación interclase (interclass correlation coefficient, ICC) de diez casos, aceptando a partir del 0.80.

5.4.5.2. Conversión de puntuaciones directas a puntuaciones z

Todas las variables neuropsicológicas se transformaron en equivalentes estandarizados de puntuaciones z, utilizado comúnmente en este tipo de estudios en esta población (Bombin et al., 2013). La conversión de las puntuaciones directas en puntuaciones z de cada subtest se realizaron a partir de la media y la desviación estándar obtenidas por los controles de la muestra, de modo que la media fuera 0, la desviación estándar fuera 1 y que los valores mayores indican mejor rendimiento. Con el fin de minimizar el efecto de la edad, se calculó por separado los sujetos con edades comprendidas entre los 6-15 y los 16-35. Los dominios cognitivos se calcularon con las medias aritméticas de las puntuaciones z de los subtests anteriormente descritos.

5.4.5.3. Dominios cognitivos

Los dominios cognitivos se calcularon a partir de la media aritmética de los subíndices que se describen a continuación.

- Cociente intelectual (CI) premórbido: puntuación del subtest de vocabulario del Test de inteligencia Wechsler para adultos (WAIS-III) (Wechsler, 1997) o para niños (WISC-IV) (Wechsler, 1974), mediante la multiplicación de la puntuación estándar por 5 y sumándole 50. Con el objetivo de proporcionar una visión completa del rendimiento cognitivo en pacientes con PEP, a pesar de que el CI premórbido no es comúnmente considerado como un dominio cognitivo, en este estudio se trata de la misma forma que el resto de constructos cognitivos. Además, tal y como se ha descrito en la introducción, se ha descrito una afectación en el CI premórbido en PEP.
- Velocidad de procesamiento: media aritmética de la forma A del Test Trail Making (TMT) (Reitan y Wolfson, 1993) y el subíndice palabra-color del Test de Stroop (Golden, 1994).
- Atención: el índice d' de sensibilidad del Test Continuous Performance (CPT) (Conners y Staff., 2000).

- Memoria de trabajo: media aritmética de los subtests de dígitos inversos y letras y números de WAIS-III para adultos o WISC-IV para niños (Wechsler, 1974; Wechsler, 1997) y la forma B del TMT (Reitan y Wolfson, 1993).
- Memoria verbal: medida aritmética de los índices del Test de aprendizaje verbal España Complutense (TAVEC) para adultos y la versión infantil del mismo test (TAVECI): aprendizaje total, recuerdo libre a corto plazo, recuerdo libre a largo plazo y discriminación (Benedet y Alejandra, 1998; Benedet et al., 2001).
- Función ejecutiva: media aritmética del subtest fonológico del Test FAS y semántico del Test Barcelona (Loonstra et al., 2001), la forma B del TMT (Reitan y Wolfson, 1993), el índice de interferencia del Test Stroop (Golden, 1994), y las medidas de número de errores perseverativos, número de errores y respuesta a nivel conceptual del Test Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton et al., 1993).
- Cognición social: media aritmética de dos subescalas del test de inteligencia emocional Mayer-Salovey-Caruso Test de inteligencia emocional (MSCEIT): Subescala de Tarea de manejo de emociones y Tarea de manejo de situaciones sociales (Mayer et al., 2009).
- Cognición global: media aritmética de todos los dominios descritos anteriormente.

Tabla 1. Dominios cognitivos y tests neuropsicológicos.

Dominio cognitivo	Variable neuropsicológica	Descripción del test
Cociente intelectual premórbido	- Subtests de vocabulario: WAIS-III/ WISC-IV	- Definición oral de palabras Cálculo de CI premórbido: (Puntuación estandarizada *5) + 50
Velocidad de procesamiento	- Forma A: TMT - Subíndices palabra y color: Test Stroop	- Conexión con líneas en orden creciente los números del 1-25 distribuidos aleatoriamente por el folio. Medida: tiempo empleado en segundos - Lectura de las palabras y el color de Xs en 45 segundos. Medida de puntuación directa: número de ítems completos
Atención	- Índice d' sensibilidad: Continuous Performance Test	-Respuesta presionando una tecla ante cualquier letra del abecedario con excepción de la X a la que no debe responder, solo esperar a que aparezca nuevamente otra letra. Discriminación entre los estímulos ante los que responder y ante los que inhibir la respuesta automatizada. Medida: sensibilidad, que indica la capacidad para diferenciar entre el estímulo preestablecido y los demás
Memoria de trabajo	- Subtest Dígitos inversos: WAIS III/ WISC IV - Subtest Letras y números: WAIS III/ WISC IV - Forma B: TMT	- Repetición de series de números en el orden inverso en que son escuchados - Ordenación de letras y números escuchados siguiendo un orden concreto: primero los números en orden creciente y posteriormente las letras en orden alfabético - Conexión con líneas en orden alternante números y letras. Medida: tiempo empleado en segundos

<p>Memoria verbal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Aprendizaje total: TAVEC/TAVECI - Recuerdo libre a corto plazo: TAVEC/TAVECI - Recuerdo libre a largo plazo: TAVEC/TAVECI - Discriminación: TAVEC/TAVECI 	<ul style="list-style-type: none"> - Recuerdo de una lista de 16 palabras a lo largo de cinco ensayos - Recuerdo de la lista de palabras tras la exposición a otra lista diferente - Recuerdo de la lista de palabras 20 minutos después de su memorización - Reconocimiento de las palabras aprendidas con anterioridad
<p>Función ejecutiva</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Fluidez fonológica: FAS - Fluidez semántica: FAS - Índice de interferencia: Test Stroop - Número de errores perseverativos: WCST - Número de errores: WCST - Respuestas a nivel conceptual: WCST - Forma B: TMT 	<ul style="list-style-type: none"> - Nombrar el mayor número de palabras que comience por las letras por F, A y S en 3 ensayos de 60 segundos cada uno - Nombrar el mayor número de animales en 60 segundos - Lectura de palabras de colores cuando la tinta no se corresponde a la palabra escrita - Realización de tarea de categorización con cambio de objetivo, número de errores repetidos - Número de errores total - Mantenimiento de una respuesta ante feedback positivo - Conectar números y letras de forma alterna en orden creciente
<p>Cognición social</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Subescala de comprensión de emociones: MSCEIT - Subescala de manejo de emociones: MSCEIT 	<ul style="list-style-type: none"> - Estrategias de manejo de emociones. Comprensión y manejo de emociones.

- Abreviaturas: MSCEIT, Mayer-Salovey-Caruso Test de inteligencia emocional; TAVEC, Test de aprendizaje verbal España Complutense; TAVECI, infantil; TMT, Trail Making Test; WAIS-III, Test de inteligencia Wechsler para adultos; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; WISC-IV, Test de inteligencia Wechsler para niños

5.4.6. Instrumentos de la evaluación diagnóstica

En los momentos “basal” y “dos años de seguimiento” los sujetos participantes realizaron una entrevista clínica con un psiquiatra entrenado en las escalas de investigación que administraba.

En dicha entrevista se valoraba la presencia de diagnósticos psicopatológicos de acuerdo con los criterios del DSM-IV-TR en el presente o en otros momentos a lo largo de la vida. Para ello, se utilizaron las versiones españolas de la entrevista semiestructurada de Kiddie-Schedule para trastornos afectivos y de esquizofrenia (Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Lifetime versión, K-SADS) para los participantes menores de edad (Kaufman et al., 1997) y la entrevista estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders, SCID-I) (First et al., 2002) para mayores de edad.

La K-SADS-PL es una entrevista semiestructurada diseñada para valorar episodios psicopatológicos en el presente o el pasado para niños y adolescentes de 6 a 18 años de acuerdo con los criterios diagnósticos del DSM-III-R y DSM-IV. El clínico entrevistador puntúa cada ítem que valora sintomatología en función de la información que proporciona el sujeto o sus padres y establece una valoración global para emitir un diagnóstico. La escala además permite registrar la edad de comienzo de los síntomas, la duración, la existencia de tratamientos previos y la hospitalización psiquiátrica. La SCID-I es una entrevista estructurada que permite establecer la mayoría de los diagnósticos del eje I del DSM-IV. Se compone de varios módulos correspondientes a las categorías diagnósticas. La mayoría de las secciones comienzan con una pregunta inicial que permite al entrevistador pasar a la siguiente sección en el caso de que no cumpla requisitos o profundizar más en esa área en concreto en el caso de que cumpla requisitos con las preguntas que siguen a continuación. Cada uno de los síntomas diagnósticos son codificados como presentes, subclínicos o ausencia y a partir de ellos se establece o no diagnóstico.

De acuerdo con los criterios DSM-IV-TR utilizados para la selección de participantes en el estudio, pero inspirados en el modelo que delinea el DSM-5, que engloba los trastornos psicóticos dentro de una supracategoría denominada “Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos”, los diagnósticos se agruparon en tres

categorías diagnósticas: 1) trastorno del espectro de la esquizofrenia (TEE, que incluye diagnósticos de esquizofrenia, esquizofreniforme y trastorno esquizoafectivo), 2) trastorno del espectro de las psicosis afectivas (PAf, agrupaba los trastornos bipolar del tipo I y II, episodios maníacos y depresivos) y 3) pacientes con otras psicosis (OP, que incluye psicosis tóxicas) (APA, 2013).

Los sujetos se agruparon en función de los diagnósticos establecidos en el seguimiento a los dos años, con el objetivo de asegurar la estabilidad del diagnóstico (Fraguas et al., 2008).

5.4.7. Otras medidas

Dosis de antipsicóticos en el momento de la evaluación. Las dosis de antipsicótico se registraron en el momento basal del reclutamiento. Se transformaron en dosis de equivalentes de clorpromazina para cada sujeto, de acuerdo con el consenso internacional establecido (Gardner et al., 2010).

Síntomas psicóticos. Con el propósito de medir los síntomas positivos y negativos de los pacientes PEP así como la gravedad de dichos síntomas se utilizó la versión Española de la escala de síntomas positivos y negativos (Positive and Negative Symptom Scale, PANSS) (Kay et al., 1987; Peralta y Cuesta, 1994). Para el presente análisis se ha utilizado la puntuación total de la PANSS administrada a los dos meses de seguimiento. Puntuaciones más altas de PANSS indica mayor gravedad.

Funcionamiento global. El nivel de funcionamiento psicosocial general se midió mediante la escala de funcionamiento global (Global Assessment of Functioning Scale, GAF) para los participantes mayores de edad y con la versión de niños para los menores (Children's Global Assessment of Functioning, C-GAF) (Ezpeleta et al., 1999; Shaffer et al., 1983). Dicha escala ofrece una puntuación de 1 a 100. La puntuación mayor equivale a mejor funcionamiento.

Evaluación del ajuste premórbido. El ajuste premórbido de los participantes fue medido en el momento de su inclusión en el estudio a través de la Escala de Ajuste Premórbido (Premorbid Adjustment Scale, PAS) (Cannon-Spoor et al., 1982). Dicha escala recoge de forma retrospectiva el funcionamiento general en los ámbitos social y académico en el desarrollo temprano.

La duración de la psicosis no tratada (DPNT) se calculó a partir del tiempo transcurrido desde los primeros síntomas positivos (delirios, alucinaciones o desorganización) hasta el momento del comienzo de tratamiento farmacológico. Puntuaciones más altas de la PAS indican peor ajuste premórbido.

Impresión clínica global (ICG). La impresión global del paciente por parte del clínico se midió mediante la escala de impresión clínica global (Clinical Global Impression). Dicha escala permite clasificar el juicio del clínico sobre la gravedad del paciente, desde “1- Normal, no enfermo” hasta “7- Extremadamente enfermo”.

A continuación se enumeran las variables evaluadas de este estudio (**tabla 2**).

Tabla 2. Variables estimadas, escalas utilizadas y momento temporal de la administración de las escalas.

Variables	Índices o escalas utilizadas
Datos sociodemográficos ^a	Edad, sexo, etnia, años de educación, ocupación en el momento de la valoración, residencia habitual y antecedentes parentales
Datos diagnósticos ^b	Escalas diagnósticas SCID/K-SADS
Datos clínicos ^a	PAS, GAF, fármaco administrado, CGI, DPNT
Datos genéticos ^a	Gen <i>COMT</i>
Antecedentes de CO ^a	Escala Lewis-Murray de antecedentes de CO
ESE parental ^a	Escala de Hollingshead, y Redlich
Datos clínicos ^c	PANSS
Rendimiento cognitivo ^c	Dominios cognitivos de CIp, AT, VP, MT, MV, FE, CS
<p><u>Abreviaturas:</u> AT, Atención; CIp, Cociente Intelectual premórbido; CO, complicaciones obstétricas; CS, Cognición social; ESE, Estatus socioeconómico; FE, Función ejecutiva; GAF, Global Functioning (Escala de funcionamiento global); MT, Memoria de trabajo; MV, Memoria verbal; PANSS, la versión española de la escala de síntomas positivos y negativos; PAS, Escala de Ajuste premórbido; VP, Velocidad de procesamiento.</p> <p>^a Momento basal; ^b Momento basal y 2 años de seguimiento; ^c 2 meses de seguimiento</p>	

5.5. Análisis estadístico

Descripción de la muestra. Para evaluar la normalidad de las variables cuantitativas se calculó el ratio de asimetría y curtosis (índice de asimetría / índice de curtosis dividido

entre su error típico). Si estos valores se encontraban entre ± 2 y ± 7 respectivamente, la distribución de las variables se consideraba normal (Russell, 2002; West, 1995; West et al., 1995). Dado que todas las variables dependientes cumplían una distribución normal de acuerdo con dichos criterios, las pruebas estadísticas utilizadas han sido pruebas paramétricas.

Las comparaciones de pacientes-contróles y entre los tres grupos de pacientes (TEE, PAF y OP) de las variables sociodemográficas, clínicas, variables independientes (*COMT*, antecedentes de CO y ESE parental) y variables dependientes (los dominios cognitivos) se realizaron con pruebas chi-cuadrado de Pearson para las variables dicotómicas y categóricas y t student (comparación pacientes-contróles) o análisis de varianza (comparación tres grupos de pacientes) para las variables cuantitativas. Para los análisis post-hoc se utilizaron las pruebas Tukey o Games-Howell en función de si se cumplía o no el supuesto de homogeneidad de varianzas, previamente comprobado mediante el test de Levene. Para las comparaciones que resultaron significativas se realizaron los análisis de covarianza ajustando por las variables que se describen más adelante en este apartado.

Relación de los factores de riesgo de forma independiente con la cognición. La relación entre cada una de las variables independientes por separado (*COMT*, antecedentes de CO y ESE parental) y la cognición se ha medido con pruebas t de diferencia de medias y de las comparaciones significativas con un análisis de covarianza (ANCOVA). Dichos análisis se han realizado para cada dominio cognitivo por separado en el grupo de pacientes y contróles.

Influencia de la interacción de los factores de riesgo sobre la cognición. En cuanto a la relación de la interacción de las variables de riesgo genético (contener el alelo Val en el gen *COMT*) con ambientales (antecedentes de CO y bajo ESE parental) sobre el rendimiento cognitivo, se han llevado a cabo dos tipos de análisis.

En primer lugar, con el propósito de medir si la influencia de cada uno de los factores de riesgo ambientales (antecedentes de CO y/o bajo ESE) sobre la cognición era moderada por la variante genética de la *COMT*, se utilizaron análisis de varianza y covarianza. Se compararon las puntuaciones en cada dominio cognitivo entre cada uno de los grupos de sujetos segmentados en función de las variables independientes: (1) cuatro grupos: portadores Val con antecedentes de CO, portadores Val sin antecedentes de CO, Met/Met

con antecedentes de CO, Met/Met sin antecedentes de CO; (2) cuatro grupos: portadores Val con ESE parental bajo, portadores Val con ESE parental alto, Met/Met con ESE parental bajo, Met/Met con ESE parental alto; (3) ocho grupos: portadores Val con antecedentes de CO y ESE parental bajo, portadores Val con antecedentes de CO y ESE parental alto, portadores Val sin antecedentes de CO y con ESE parental bajo, portadores Val sin antecedentes de CO y con ESE parental alto, Met/Met con antecedentes de CO y ESE parental bajo, Met/Met con antecedentes de CO y ESE parental alto, Met/Met sin antecedentes de CO y con ESE parental bajo, Met/Met sin antecedentes de CO y con ESE parental alto.

En segundo lugar, sólo en los dominios cognitivos en los que se hubiera obtenido un rendimiento significativamente diferente, se quiso comprobar si existía una interacción genético-ambiental. Con ese objetivo se utilizaron análisis de varianza y covarianza en los que se incluyó cada uno de los dominios cognitivos como variables dependientes y como factores fijos el factor genético (el polimorfismo Val158Met del gen *COMT*), los factores de riesgo ambientales (antecedentes de CO y/o ESE parental) y su interacción: (1) *COMT* x antecedentes de CO; (2) *COMT* x ESE parental; (3) *COMT* x antecedentes de CO x ESE parental.

Los análisis descritos se han realizado por separado en el grupo de pacientes y controles. Se aplicó la corrección de Bonferroni cuando se realizaron comparaciones múltiples. Para todos los resultados significativos se comprobó si se mantenía dicha significación controlando por las covariables de edad, sexo, etnia (caucásico vs. no caucásico), gravedad de los síntomas (medido por la escala PANSS) a los dos meses de seguimiento en el grupo de pacientes PEP y funcionamiento (medido por la GAF) en el grupo control.

Covariables. Dado que el rango de edad de la muestra de sujetos en el presente estudio comprende entre 7 y 35 años, se quiso atenuar la influencia de dicha variable. En cuanto a la variable sexo se analizó de manera exploratoria si había diferencia en función del sexo en los dominios cognitivos y se observó que la memoria de trabajo fue mejor en los hombres ($p= 0.011$ en pacientes y $p=0.021$ en controles), así como la atención en controles ($p= 0.003$) y la cognición social en controles (mejor en mujeres) ($p= 0.025$) (**véase en tablas 19 y 20**). Además, en estudios previos se destacó la importancia del sexo sobre el rendimiento cognitivo en aprendizaje verbal y tiempo de reacción en

tareas que requerían memoria de trabajo (Ittig et al., 2015). Respecto a la etnia y, teniendo en cuenta su alta importancia en los estudios genéticos, por un lado se confirmó que no había diferencia de distribución de variantes genéticas entre caucásicos y no caucásicos ($\text{Chi}^2= 2.62$, $p=0.270$ en pacientes PEP y $\text{Chi}^2= 3.36$, $p=0.187$ en controles) y por otro, se realizó una revisión bibliográfica sobre el tema y se encontró que a pesar de que había diferencias en la distribución alélica de ese gen en diferentes etnias, no se observaron diferencias en la relación del gen con ningún fenotipo. Por ello, en esta tesis doctoral se ha mantenido toda la muestra de sujetos, independientemente de su etnia. Sin embargo, para controlar por los posibles efectos sobre la cognición en ambos grupos, la variable “etnia” (codificada dicotómica: caucásico vs. no caucásico) se utilizó como covariable en todos los análisis.

Por último, para controlar por el nivel de funcionamiento personal y social, se empleó la puntuación de la escala GAF en controles. En el grupo de pacientes, sin embargo, se observó que la escala GAF no influía sobre su cognición (Beta= 0.02, $p= 0.790$ cuando se incluía en el modelo de regresión lineal en la cognición global). Al estar muy condicionada por la gravedad de los síntomas, en el grupo PEP la GAF se comportó como una variable cualitativa categorial sin explicar nada adicional a la PANSS. Por lo que se utilizó la PANSS como medida de control de gravedad de los síntomas en el momento de la evaluación cognitiva.

Toda la información y análisis sobre las covariables así como las potenciales covariables que no fueron finalmente incluidas se describe en el anexo 13.

Estudiar el valor predictivo del modelo propuesto en los grupos de pacientes y controles.

Se realizó un modelo de análisis de rutas (“path-diagram”), en el que se incluyeron las variables Val158Met del gen *COMT*, antecedentes de CO, ESE parental y su interacción así como su relación con los dominios cognitivos que habían salido significativos en las interacciones triples del ANOVA: un modelo con cognición global como medida general del rendimiento cognitivo y otro modelo con los dominios cognitivos específicos de CI premórbido, atención, memoria verbal y memoria de trabajo.

El análisis de rutas se representa gráficamente utilizando rectángulos para las variables independientes o exógenas -no causadas por otra variable en el modelo propuesto sino medidas u observadas- (en el caso planteado en este estudio, todas las variables) y círculos para enmarcar las variables error, que equivalen a cualquier error aleatorio no

observado o no medido que pueda influir en la estimación de las variables dependientes y no se han contemplado en el modelo. Los análisis de rutas permiten explorar múltiples relaciones lineales entre varias variables a la vez. Por último, cada una de las flechas unidireccionales representa una regresión lineal.

Se comprobó así si los valores de los sujetos pacientes PEP y controles se ajustan al modelo teórico planteado que incluía los tres factores de riesgo: Portadores Val del gen *COMT*, antecedentes de CO y bajo ESE, y su interacción como variables predictoras (variables independientes) del rendimiento cognitivo (dominios como variables dependientes). El empleo de un análisis de rutas permitió explorar estadísticamente un modelo teórico multivariante incluyendo todas las posibles relaciones entre variables que se saben pueden tener una implicación de interés en el proceso y proporcionando el valor predictivo de cada una de ellas. Dicho modelo proporciona un índice de estimación del modelo total y un porcentaje de varianza explicada de cada una de las variables independientes sobre la dependiente. Por último, con el objetivo de conocer si la interacción triple del modelo se ajustaba más a los sujetos pacientes PEP o controles (es decir, si estimaba mayor proporción de la varianza de los dominios cognitivos en un grupo que en otro), se llevó a cabo un análisis multigrupo. Para ello, se compararon los índices de ajuste (Chi cuadrado y sus grados de libertad) de dos modelos: uno libre (modelo menos restrictivo) y otro fijado (modelo más restrictivo). En el modelo restrictivo se fijaron las saturaciones de la influencia de la interacción triple (“forzó” a que tuvieran el mismo valor en ambos grupos) sobre la cognición en ambas muestras. Es decir, en el modelo menos restrictivo se estimaron todos los parámetros libremente, pero en el modelo restrictivo se fijó la estimación de la triple interacción en ambos grupos para ver si el valor de esa regresión se podía considerar igual en ambos grupos.

La comparación entre los dos modelos (fijando y sin fijar la interacción triple), se realizó calculando la probabilidad asociada (p-value) a la diferencia del estadístico chi-cuadrado y los grados de libertad obtenida de ambos modelos. Una significación menor de 0.05 en la diferencia de la χ^2 evidenciaría que la interacción triple influye de forma distinta en el grupo de pacientes PEP que en el grupo de controles. Véase el anexo 14 para una explicación detallada del modelo de ecuaciones estructurales y el análisis multigrupo.

En todos los contrastes que realizamos se asumió un nivel de confianza bilateral del 95%. De todos los resultados significativos, se estimó el tamaño del efecto y se transformó a *d* de Cohen. La tabla de equivalencias e interpretación de los tamaños del efecto se incluye en el anexo 15.

Programas estadísticos. El programa estadístico utilizado para los análisis presentados es el Statistical Package for Social Science (SPSS), versión 18 y el modelo de ecuación estructural se realizó con el programa AMOS (Analysis of Moment Structures).

6. RESULTADOS



La presentación de los resultados se ha estructurado en cinco secciones: 1) la descripción de la muestra, que incluye las variables sociodemográficas, clínicas y las variables de interés para el estudio (variables independientes: el gen *COMT*, las complicaciones obstétricas (CO), el estatus socioeconómico (ESE) parental y variables dependientes: los dominios cognitivos); 2) la relación de las variables independientes entre ellas (el gen *COMT*, las CO y el ESE parental); 3) la relación entre cada una de las variables independientes (el gen *COMT*, las CO, el ESE parental) con las dependientes (los dominios cognitivos); 4) la relación entre las interacciones genético-ambientales de las variables independientes (*COMT*-CO, *COMT*-ESE parental y *COMT*-CO-ESE parental) con las variables dependientes (los dominios cognitivos); 5) la estimación de un modelo de predicción de las variables independientes (el gen *COMT*, las CO, el ESE parental) y su interacción sobre las variables dependientes (los dominios cognitivos).

Todos los resultados se han proporcionado para el grupo de controles y pacientes con primer episodio psicótico (PEP) independientemente, excepto el último punto en el que se compara la bondad de ajuste del modelo de predicción entre ambos grupos de sujetos.

Todos los datos que se han descrito a continuación pertenecen a la muestra de sujetos del estudio que contaba con todas las variables de interés. Los sujetos que no contenían todas las variables de estudio fueron excluidos, y se realizó una comparación de las variables dependientes (los dominios cognitivos) entre los sujetos incluidos y excluidos en el estudio. Se observó que los controles incluidos tenían una memoria verbal ($p= 0.004$) y una velocidad de procesamiento ($p= 0.048$) más alta que los controles excluidos. En el grupo de pacientes PEP, los sujetos incluidos obtuvieron un cociente intelectual (CI) premórbido más alto que el grupo de los sujetos excluidos ($p= 0.018$). Toda la información de estos análisis se detalla en el anexo 16.

6.1. Descripción de la muestra: estudio de las características sociodemográficas, clínicas, factores genéticos (polimorfismo Val158Met del gen COMT), factores ambientales (complicaciones obstétricas y estatus socioeconómico parental) y características cognitivas en pacientes con un primer episodio psicótico y comparación con sujetos controles.

6.1.1. Características sociodemográficas y clínicas: comparación entre controles y pacientes PEP

La muestra de este estudio fue de 422 sujetos, 194 en el grupo control y 228 en el grupo de PEP. El grupo de pacientes con PEP contó con 117 (51.3%) con diagnóstico de trastorno del espectro de la esquizofrenia (TEE), 34 (14.9%) con psicosis afectiva (PAf) y 77 (33.8%) con diagnóstico de otras psicosis (OP).

No hubo diferencias significativas en edad, sexo, etnia y estado civil entre pacientes PEP y controles. Sin embargo, ambas muestras se mostraron diferentes en la variable de estado laboral, teniendo los controles mayor porcentaje de sujetos en activo que los pacientes. En las variables clínicas de ajuste premórbido y funcionamiento global, evaluadas mediante las escalas PAS y de GAF respectivamente, los pacientes mostraron puntuaciones significativamente peores que los controles.

En las **tablas 3 y 4** se describen y analizan las características sociodemográficas y clínicas en controles y pacientes.

Tabla 3. Descripción y comparación de variables sociodemográficas en controles y pacientes.

Características	Controles (N=194)	Pacientes (N=228)	Comparación
Sexo, masculino, N (%)	126 (64.9%)	156 (68.4%)	$X^2 = 0.57, p = 0.257$
Edad, años, m (DE) [95% IC]	23.66 (5.90) [22.83 a 24.50]	23.24 (5.854) [22.47 - 24.00]	$t = 0.75, p = 0.456$
Etnia, caucásica, N (%)	174 (89.7%)	202 (88.6%)	$X^2 = 4.22, p = 0.754$
Estado civil, soltero, N (%)	164 (84.5%)	203 (89.0%)	$X^2 = 2.34, p = 0.505$
Estado laboral, activo, N (%)	84 (43.3%)	34 (15.1%)	$X^2 = 83.40, p < 0.001$
Antecedentes familiares de psicosis, alguno, N (%)	0 (0%)	23 (13.2%)	$X^2 = 23.40, p < 0.001$
Dosis antipsicótico ¹ , m (DE) [95% IC]		438.80 (367.55) [390.83 - 486.76]	

Nota. Se ha empleado la prueba t-test para la comparación de medias de las variables cuantitativas y prueba Chi cuadrado para comparación de proporciones de las variables categóricas. Comparaciones significativas en negrita.

Tamaño del efecto. Estatus laboral: V de Cramer= 0.31; Antecedentes familiares: V de Cramer= 0.26 (d=0.539).

Abreviaturas: DE, desviación estándar; IC, intervalo de confianza; M, media.

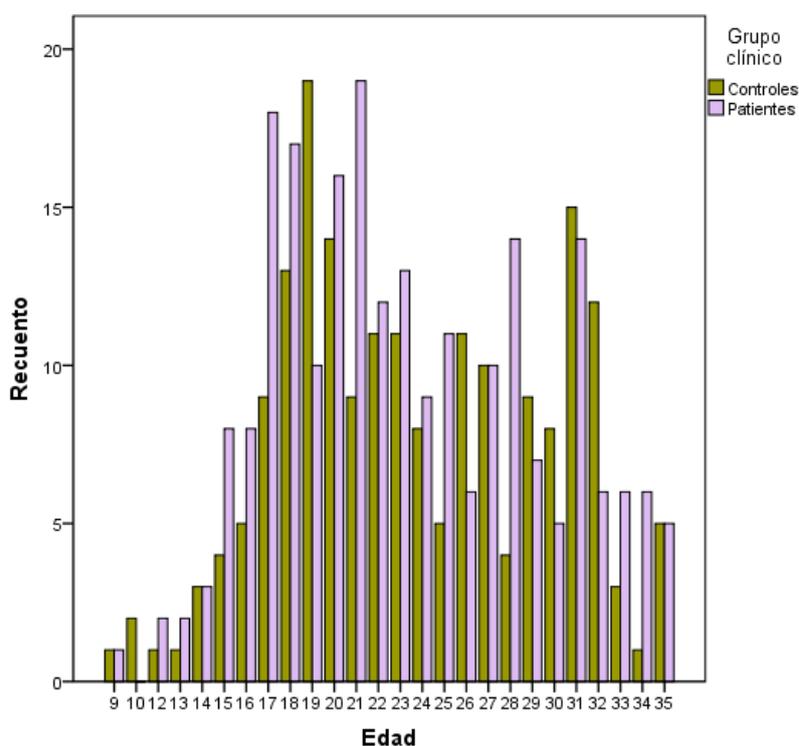
¹. En el momento de la evaluación neurocognitiva

Tabla 4. Descripción y comparación de las variables clínicas en controles y pacientes.

Características	Controles (N=194)	Pacientes (N=228)	Diferencias entre pacientes y controles (p)
CGI, m (DE) [95% IC]		4.41 (1.24) [4.24 - 4.58]	
PAS total, m (DE) [95% IC]	15.83 (9.75) [14.41 a 17.24]	45.10 (23.88) [41.84 - 48.35]	t=-15.53, p<0.001
GAF, m (DE) [95% IC]	92.50 (7.42) [91.42 a 93.57]	51.73 (20.29) [48.97 a 54.50]	t= 26.65, p<0.001
PANSS total, m (DE) [95% IC]		75.11 (25.25) [71.67 - 78.55]	
Duración psicosis no tratada, días, m (DE) [95% IC]		84.97 (90.77) [64.37 - 105.58]	

Nota. Se ha empleado la prueba t-test para la comparación de medias de las variables cuantitativas. Comparaciones significativas en negrita.
Tamaño del efecto. PAS total: d= 0.16; GAF: d= 0.26
Abreviaturas: ICG, escala de impresión clínica global; DE, desviación estándar; GAF, global assessment of functioning (escala de funcionamiento global); IC, intervalo de confianza; M, media; PANSS, escala de síntomas positivos y negativos; PAS, escala de ajuste premórbido.

La **figura 4** representa la distribución de la edad de la muestra en pacientes con PEP y controles, y en varones y mujeres en el grupo de los pacientes PEP.



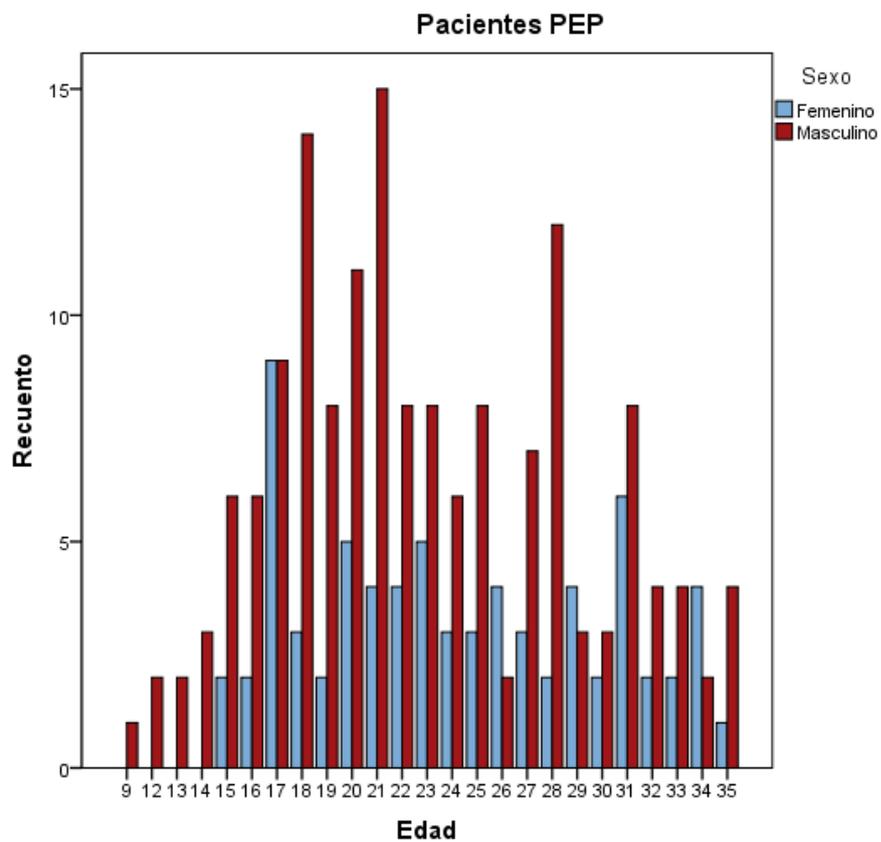
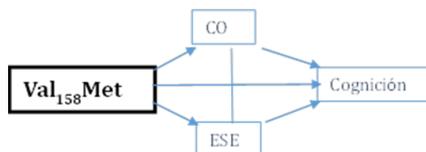


Figura 4. Distribución de la edad en controles y pacientes, y en función del sexo en pacientes.



6.1.2. Polimorfismo Val158Met del gen *COMT*: descripción y comparación entre controles y pacientes con PEP y su relación con las variables sociodemográficas y clínicas

La distribución de las variantes alélicas del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* no fue significativamente diferente entre controles y pacientes. La descripción y comparación entre los grupos de pacientes y controles se incluye en la **tabla 5**.

Tabla 5. Distribución del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* y su comparación entre los grupos de controles y pacientes.

Val158Met <i>COMT</i>	Controles (N= 194)	Pacientes (N= 228)	Diferencias entre pacientes y controles
Val/Val, N (%)	63 (32.5%)	70 (30.7%)	X ² =0.33, p= 0.850
Val/Met, N (%)	95 (49.0%)	118 (51.8%)	
Met/Met, N (%)	36 (18.56%)	40 (17.5%)	
Portadores Val, N (%)	158 (81.4%)	188 (82.5%)	X ² = 0.07, p= 0.442
Met/Met, N (%)	36 (18.6%)	40 (17.5%)	
Val/Val, N (%)	63 (32.5%)	70 (30.7%)	X ² = 0.15, p= 0.387
Portadores Met, N (%)	131 (67.5%)	158 (69.3%)	

Nota. Se ha empleado la prueba Chi cuadrado para la comparación de proporciones entre dos grupos de las variables cualitativas.

De acuerdo con los objetivos e hipótesis del estudio, y tal y como se explica en Métodos (apartado 5.4.2.1), para el polimorfismo Val158Met del gen *COMT* se describirán los resultados de acuerdo a la agrupación dicotómica: portadores Val y Met/Met.

En cuanto a la relación del polimorfismo Val158Met con las variables sociodemográficas y clínicas no existieron diferencias entre las puntuaciones obtenidas en función de la variante alélica del polimorfismo Val158Met, ni en el grupo de controles ni en el de pacientes, excepto para la duración de psicosis no tratada (DPNT) que fue más corta en los pacientes Met/Met. La descripción de la relación del polimorfismo Val158Met con otras variables sociodemográficas y clínicas se incluye en la **tabla 6**.

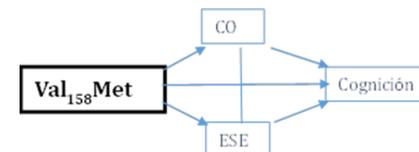
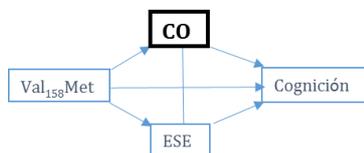


Tabla 6. Relación del polimorfismo Val158Met del gen COMT con las variables sociodemográficas y clínicas en los grupos de controles y pacientes.

Val ₁₅₈ Met COMT	Controles (N= 194)			Pacientes (N= 228)		
	Portadores Val (N=95)	Met/Met (N= 63)	Comparación COMT en controles	Portadores Val (N=118)	Met/Met (N=70)	Comparación COMT en pacientes
Sexo, masculino, N (%)	105 (66.5%)	21 (58.3%)	X ² = 0.85, p=0.357	132 (70.2%)	24 (60%)	X ² = 1.59, p= 0.207
Edad, años, m (DE) [95%IC]	24.14 (5.81) [23.21 - 25.07]	22.61 (5.23) [20.75 - 24.46]	t= -1.89, p= 0.060	23.48 (6.07) [22.32 - 24.64]	22.52 (5.82) [19.87 - 25.17]	t= -0.10, p= 0.918
Estado civil, soltero, N (%)	130 (82.3%)	34 (94.4%)	X ² = 3.38, p= 0.336	167 (88.8%)	36 (90%)	X ² = 0.65, p= 0.885
Estado laboral, activo, N (%)	66 (41.8%)	18 (21.4%)	t= 2.97, p= 0.396	30 (16.1%)	4 (10.3%)	X ² = 1.70, p= 0.945
Antecedentes familiares de psicosis, alguno, N (%)	0 (0%)	0 (0%)		18 (12.5%)	5 (16.7%)	X ² = 0.38, p= 0.54
Dosis antipsicótico ¹ , equivalentes de CPZ, m (DE) [95% IC]				447.35 (380.75) [392.57-502.14]	398.58 (298.67) [303.06-494.10]	t= -0.76, p= 0.447
Duración psicosis no tratada, días, m (DE)				95.69 (104.88) [75.68 - 115.69]	52.9 (41.66) [33.94 - 71.87]	*t= -3.50, p= 0.001
ICG, m (DE)				4.4 (1.2) [4.17 - 4.63]	4.33 (1.39) [3.7 - 4.97]	t= -0.54, p= 0.588
PAS total, m (DE) [95% IC]	15.96 (9.50) [14.44 - 17.48]	15.21 (10.96) [11.33 - 19.10]	t= -0.40, p= 0.690	46.53 (24.22) [41.91 - 51.15]	48.43 (23.19) [37.87 - 58.98]	t=-0.24, p= 0.814
GAF, m (DE) [95% IC]	92.39 (7.80) [91.14 - 93.65]	92.97 (5.40) [91.06 - 94.88]	t= 0.56, p= 0.576	52.39 (21.53) [48.28 - 56.5]	47.14 (22.75) [36.79 - 57.5]	t= -0.22, p= 0.828
PANSS total, m (DE) [95% IC]				71.73 (24.74) [67.01 - 76.45]	78.67 (33.9) [63.23 - 94.1]	t= 0.52, p= 0.607

Nota. Se ha empleado la prueba t de student para la comparación de medias (variables cuantitativas) y Chi cuadrado para la comparación de proporciones (variables cualitativas). Resultados significativos en negrita.*Tamaño del efecto de las diferencias significativas: DPNT en pacientes: η²= 0.030 (d=0.3517).Abreviaturas: ICG, impresión clínica global; CPZ, clorpromazina; DE, desviación estándar; GAF, global assessment of functioning (escala funcionamiento global); IC, intervalo de confianza; M, media; PANSS, escala síntomas positivos y negativos; PAS, escala ajuste premórbido.

¹ En el momento de la evaluación neurocognitiva



6.1.3. Antecedentes de complicaciones obstétricas: comparación entre controles y pacientes con PEP y su relación con las variables sociodemográficas y clínicas

Hubo mayor porcentaje de sujetos con antecedentes de complicaciones obstétricas (CO) en el grupo de pacientes que en el de controles. La comparación del número de individuos con al menos una CO entre controles y pacientes se resume en la **tabla 7** y la descripción de las complicaciones se incluye en la **tabla 8**.

Tabla 7. Comparación de antecedentes de complicaciones obstétricas entre los grupos de controles y pacientes.

Complicaciones obstétricas	Controles (N= 194)	Pacientes (N= 228)	Comparación
Sí	44 (22.7%)	86 (37.7%)	$X^2=11.12$, p=0.001
No	150 (77.3%)	142 (62.3%)	

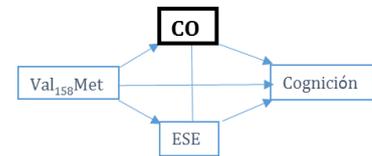
Nota. Se ha empleado la prueba Chi cuadrado para la comparación de proporciones entre dos grupos de las variables cualitativas. Comparaciones significativas en negrita. Tamaño del efecto: V de Cramer= 0.16 (d=0.324).

Tabla 8. Tipos de complicaciones obstétricas en los grupos de controles y pacientes.

Complicaciones obstétricas		Controles (N=194)	Pacientes (N=228)	Comparación
Previas nacimiento	Rubeola o sífilis, N (%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	$X^2= 1.72$, p=0.423
	Incompatibilidad Rhesus, N (%)	2 (1%)	3 (1.3%)	$X^2= 0.27$, p=0.874
	Pre-eclampsia grave o que ocasiona una temprana hospitalización o inducción, N (%)	1 (0.5%)	6 (2.6)	$X^2= 4.63$, p=0.099
	Hemorragias antes del parto o amenaza de aborto, N (%)	2 (1%)	11 (4.8)	$X^2= 9.72$, p=0.008
	Al menos una	4 (2.1%)	17 (7.5%)	$X^2= 6.55$, p=0.008
Perinatal	Ruptura prematura de membrana (> 24 horas), N (%)	1 (0.5%)	6 (2.6%)	$X^2= 4.39$, p= 0.112
	Duración del parto(>36 horas o <3 horas),N(%)	10 (5.2%)	20 (8.8%)	$X^2= 4.33$, p= 0.115
	Nacimiento gemelar y complicado, N (%)	1 (0.5%)	6 (2.6%)	$X^2= 4.03$, p= 0.133
	Prolapso de cordón, N (%)	7 (3.6%)	10 (4.4%)	$X^2= 0.92$, p= 0.630
	Edad gestacional (<37 o >42 semanas), N (%)	14 (7.2%)	23 (10.1%)	$X^2= 4.64$, p= 0.098
	Cesárea complicada o de emergencia, N (%)	15 (7.7%)	19 (8.3%)	$X^2= 0.91$, p= 0.634
	Presentación de nalgas o anormal, N (%)	2 (1.0%)	7 (3.2%)	$X^2= 2.20$, p= 0.138
	Fórceps dificultoso o de alto riesgo, N (%)	8 (4.2%)	21 (9.4%)	$X^2= 4.32$, p= 0.038
	Peso al nacimiento <2.000 gr, N (%)	4 (2.1%)	4 (1.8%)	$X^2= 0.04$, p= 0.837
	Incubadora > 4 semanas, N (%)	3 (1.5%)	6 (2.7%)	$X^2= 0.61$, p= 0.434
	Importante anomalía física, N (%)	1 (0.5%)	3 (1.3%)	$X^2= 0.73$, p= 0.393
	Al menos una	42 (21.6%)	77 (33.9%)	$X^2=8.61$, p=0.072

Nota. Se empleó la prueba Chi cuadrado para la comparación de proporciones entre dos grupos de las variables cualitativas. Comp. significativas en negrita.Tamaño efecto:Hemorragias: V de Cramer = 0.15 (d=0.30); Forceps: V de Cramer = 0.10 (d=0.2).

Resultados



Respecto a la relación entre las antecedentes de CO con las variables sociodemográficas y clínicas (PAS y GAF), en el grupo control no hubo diferencias en función de CO. En el grupo de pacientes, aquellos con CO tenían más gravedad clínica y funcional (peores puntuaciones en ICG, PANSS y GAF). Sin embargo, no hubo diferencias sociodemográficas en ajuste premórbido ni en DPNT. Los resultados de dichos análisis pueden encontrarse en la **tabla 9**.

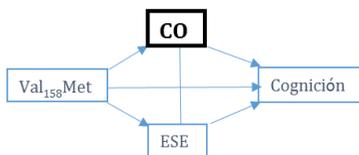


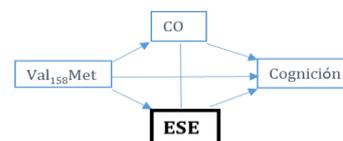
Tabla 9. Relación de las complicaciones obstétricas con las variables sociodemográficas y clínicas en controles y pacientes

Complicaciones obstétricas	Controles		Comparación CO en controles	Pacientes		Comparación CO en pacientes
	Sí (n=44)	No (n=150)		Sí (n=86)	No (n=142)	
Sexo, masculino N (%)	24 (54.5%)	102 (68%)	$X^2=2.71, p=0.073$	64 (74.4%)	92 (64.8%)	$X^2= 2.30, p= 0.085$
Edad, años, m (DE) [95%IC]	23.62 (6.40) [21.54 - 25.69]	23.93 (5.56) [23.02 - 24.84]	$t=1.06, p=0.292$	23.37 (6.43) [21.90 - 24.84]	23.68 (5.24) [22.79 - 24.58]	$t= 1.28, p=0.203$
Etnia, caucásico, N (%)	37 (84.1%)	137 (91.3%)	$X^2=6.40, p=0.270$	79 (91.9%)	123 (86.6%)	$X^2= 11.88, p= 0.105$
Estado civil, soltero, N (%)	39 (88.6%)	125 (83.3%)	$X^2=1.28, p=0.735$	77 (89.5%)	126 (88.7%)	$X^2= 0.05, p= 0.997$
Estado laboral, activo, N (%)	18 (40.9%)	66 (44.0%)	$X^2=2.23, p=0.526$	14 (16.5%)	20 (14.3%)	$X^2= 5.35, p= 0.500$
Antecedentes familiares psicosis, alguno, N (%)	0 (0%)	0(0%)		6 (10.0%)	16 (14.9%)	$X^2= 0.83, p= 0.254$
Dosis AP ¹ , equivalentes de CPZ, M (DE) [95%IC]				493.96 (413.45) [405.31 - 582.60]	405.39 (333.87) [350.00 - 460.78]	$t= -1.77, p= 0.078$
Duración psicosis no tratada, días, m (DE)				94.24 (87.88) [69.26 - 119.22]	86.89 (101.98) [65.15 - 108.62]	$t= -0.43, p=0.271$
ICG, m (DE) [95%IC]				4.82 (1.19) [4.48 - 5.16]	4.18 (1.17) [3.94 - 4.43]	$t= -3.38, \mathbf{p=0.001}$
PAS total, m (DE) [95%IC]	16.97 (10.40) [13.60 - 20.34]	15.52 (9.58) [13.95 - 17.09]	$t= -0.83, p=0.410$	45.13 (23.92) [39.67 - 50.60]	45.08 (23.95) [40.97 - 49.18]	$t= -0.06, p=0.954$
GAF, m (DE) [95%IC]	92.74 (5.66) [91.00 - 94.48]	92.43 (7.90) [91.14 - 93.72]	$t= -0.15, p=0.881$	47.49 (20.17) [42.88 - 52.10]	54.16 (20.03) [50.72 - 57.59]	$t= 2.64, \mathbf{p=0.009}$
PANSS total ¹ , m (DE) [95%IC]				76.56 (28.93) [68.34 - 84.78]	71.67 (24.74) [66.39 - 76.94]	$t= -2.04, \mathbf{p=0.043}$

Nota. Se ha empleado la prueba t de student para la comparación de de las variables cuantitativas y prueba Chi cuadrado para comparación de proporciones de las variables cualitativas. Comparaciones significativas en negrita. Tamaño del efecto. ICG $\eta^2=0.048$ (d=0.45); GAF: $\eta^2= 0.030$ (d=0.35); PANSS: $\eta^2= 0.022$ (d=0.3).

Abreviaturas: AP, antipsicótico; ICG, escala de impresión clínica global; CPZ, clorpromazina; DE, desviación estándar; GAF, global assessment of functioning (escala de funcionamiento global); IC, intervalo de confianza; K-W, kruskal-wallis; M, media; PANSS, escala de síntomas positivos y negativos; PAS, escala de ajuste premórbido.

¹. En el momento de la evaluación neurocognitiva.



6.1.4. Estatus socioeconómico parental: Comparación entre controles y pacientes con PEP y su relación con las variables sociodemográficas y clínicas

Los resultados de la comparación del estatus socioeconómico (ESE) parental entre pacientes y controles mostraron un porcentaje de sujetos con ESE parental bajo o muy bajo significativamente mayor en el grupo de pacientes que en el de controles, agrupando los niveles de ESE parental tanto en cinco grupos (alto, intermedio-alto, intermedio, intermedio-bajo, bajo) como en dos (intermedio-alto y bajo). Ver **tabla 10** para las comparaciones.

Tabla 10. Distribución del estatus socioeconómico parental y su comparación entre los grupos de controles y pacientes.

ESTATUS SOCIOECONÓMICO	Controles (N= 194)	Pacientes (N= 228)	Diferencias entre pacientes y controles
Alto, N (%)	47 (24.2%)	50 (21.9%)	X²= 21.10, p<0.001
Intermedio-alto, N (%)	37 (19.1%)	24 (10.5%)	
Intermedio, N (%)	60 (30.9%)	57 (25.0%)	
Intermedio-bajo, N (%)	44 (22.7%)	67 (29.4%)	
Bajo, N (%)	6 (3.1%)	30 (13.2%)	
Alto, N (%)	144 (74.2%)	131 (57.5%)	X²=12.99, p<0.001
Bajo, N (%)	50 (25.8%)	97 (42.5%)	
Nota. Se ha empleado la prueba Chi cuadrado para la comparación de proporciones. Comparaciones significativas en negrita. Tamaño del efecto. Agrupación SES en 5 categorías: V de Cramer=0.022 (d=0.44); Agrupación SES en 2 categorías: V de Cramer=0.018 (d=0.36).			

Respecto a la relación de ESE parental con las variables sociodemográficas y clínicas, se encontraron diferencias significativas en función del ESE parental en la variable de estado laboral tanto en pacientes como en controles, y en ajuste premórbido y sintomatología psicótica en el grupo de pacientes. Tanto en pacientes como en controles, el grupo de bajo ESE parental tuvo un porcentaje de personas en activo menor que el de alto ESE parental. Además, en el grupo PEP los sujetos con ESE parental bajo tuvieron sintomatología psicótica más grave y peor ajuste premórbido. La descripción de la presente información puede encontrarse en la **tabla 11**.

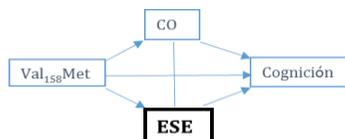


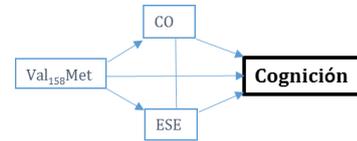
Tabla 11. Relación del estatus socioeconómico parental con las variables sociodemográficas y clínicas en los grupos de controles y pacientes.

ESE parental	Controles		Comparación ESE parental en controles	Pacientes		Comparación ESE parental en pacientes
	Alto (N=144)	Bajo (N=50)		Alto (N=131)	Bajo (N=97)	
Sexo, masculino N (%)	95 (66%)	31 (62%)	X ² = 0.26, p=0.366	90 (68.7%)	66 (68%)	X ² = 0.01, p= 0.514
Edad, años, m (DE) [95% IC]	23.72 (5.67) [22.77 - 24.67]	24.30 (5.94) [22.54 - 26.07]	t= 0.77, p= 0.441	22.61 (5.35) [21.65 - 23.57]	24.89 (5.90) [23.64 - 26.14]	t= 2.02, p= 0.044
Etnia, caucásica, N (%)	131 (91%)	43 (86%)	X ² = 9.67, p= 0.087	120 (91.6%)	82 (84.5%)	X ² = 11.67, p= 0.112
Estado civil, soltero, N (%)	121 (84%)	43 (86.0%)	X ² = 2.40, p= 0.494	119 (90.8%)	84 (86.6%)	X ² = 4.98, p= 0.173
Estado laboral, activo, N (%)	55 (38.20%)	29 (58.00%)	X ² = 9.92, p= 0.019	22 (17.1%)	12 (12.5%)	X ² = 36.82, p<0.001
Antecedentes familiares psicosis, alguno, N (%)	0 (0%)	10 (20%)		38 (11.4%)	39 (15.9%)	X ² = 0.74, p= 0.262
Dosis AP ¹ , equivalentes de CPZ, M (DE) [95% IC]				427.74 (376.29) [362.70 - 492.78]	453.73 (356.81) [381.82 - 525.65]	t= 0.53, p= 0.599
Duración psicosis no tratada, días, m (DE) [95% IC]				75.83 (85.96) [55.63 - 96.03]	104.78 (106.16) [78.48 - 131.09]	t= 1.76, p= 0.080
ICG, m (DE) [95% IC]				4.40 (1.29) [55.63 - 96.03]	4.43 (1.00) [4.18 - 4.68]	t=0.23, p= 0.815
PAS total, m (DE) [95% IC]	15.65 (9.90) [14.00 - 17.31]	16.35 (9.38) [13.56 - 19.13]	t= 0.42, p= 0.677	41.02 (23.93) [36.71 - 45.32]	50.70 (22.77) [45.88 - 55.53]	t= 3.00, p= 0.003
GAF, m (DE) [95% IC]	92.96 (5.73) [92.00 - 93.92]	91.11 (11.05) [87.83 - 94.39]	t=-1.20, p= 0.230	52.42 (21.55) [48.54 - 56.30]	50.78 (18.49) [46.87 - 54.70]	t= -0.92, p= 0.358
PANSS total ¹ , m (DE) [95% IC]				70.38 (28.44) [63.69 - 77.06]	76.86 (23.56) [71.02 - 82.70]	t= 2.03, p= 0.044

Nota. Se ha empleado la prueba t-test para la comparación de medias de las variables cuantitativas y prueba Chi cuadrado para comparación de proporciones de las variables cualitativas. Comparaciones significativas en negrita. Tamaño del efecto. Estado laboral controles: V de Cramer= 0.18 (d=0.366); Estado laboral pacientes: V de Cramer= 0.06 (d=0.120); PAS; $\eta^2=0.041$ (d= 0.41) PANSS: $\eta^2= 0.013$ (d= 0.23)

Abreviaturas: AP, Antipsicótico; ICG, escala de impresión clínica global; CPZ, clorpromacina. DE, desviación estándar; GAF, global assessment of functioning (escala de funcionamiento global); IC, intervalo de confianza; M, media; PANSS, escala de síntomas positivos y negativos; PAS, escala de ajuste premórbido.

¹ En el momento de la evaluación neurocognitiva.



Resultados

6.1.5. Rendimiento cognitivo: comparación entre controles y pacientes con PEP, y su relación con las variables sociodemográficas y clínicas

Las correlaciones entre los dominios cognitivos indicaron que tanto en el grupo de controles como en el de pacientes PEP todos los dominios se relacionan positivamente entre ellos, excepto en la cognición social en el grupo control, que no mostró relación significativa con el resto de dominios. Todos los datos pueden verse en el anexo 17.

Las comparaciones de los dominios cognitivos entre pacientes y controles mostraron que los pacientes obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas que el grupo de controles en todos los dominios cognitivos (entre -0.53 y -1.38 de promedio menos en el grupo de pacientes). Ver **tabla 12** y **figura 5** para representación gráfica.

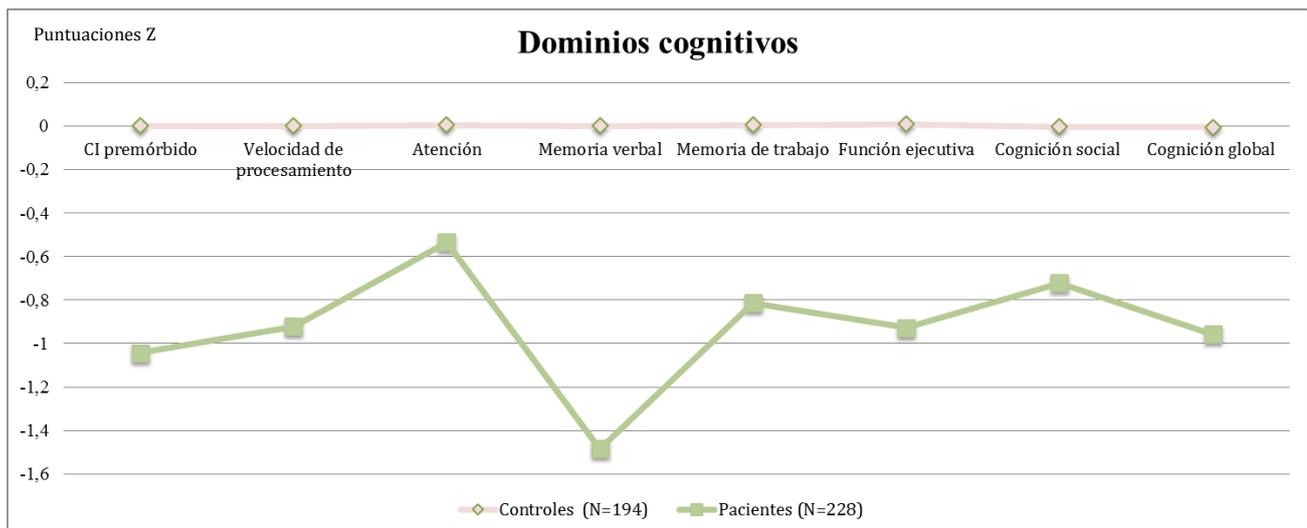


Figura 5. Dominios cognitivos en controles y pacientes.

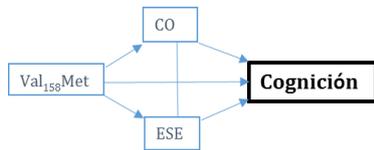


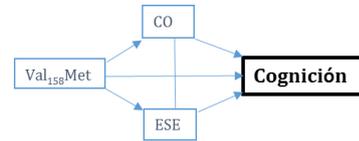
Tabla 12. Descripción y comparación de los dominios cognitivos en los grupos de controles y pacientes.

DOMINIOS COGNITIVOS	Controles (N=194)	Pacientes (N=228)	Diferencias entre pacientes y controles t, sig. (tamaño del efecto)
CIp, m (DE) [95% IC]	0.04 (0.99) [-0.10 - 0.19]	-1.01 (1.01) [-1.16 - -0.86]	t=10.43, p <0.001 (d=1.02)
VP, m (DE) [95% IC]	0.00 (0.62) [-0.09 - 0.09]	-0.88 (0.92) [-1.02 - -0.75]	t= 11.59, p <0.001 (d=1.14)
AT, m (DE) [95% IC]	0.01 (0.99) [-0.13 - 0.16]	-0.53 (0.94) [-0.67 - -0.39]	t= 5.52, p <0.001 (d=0.57)
MV, m (DE)[95% IC]	0.00 (0.88) [-0.14 - 0.13]	-1.38 (1.31) [-1.57 - -1.19]	t= 13.71, p <0.001 (d=1.33)
MT, m (DE) [95% IC]	0.01 (0.86) [-0.11 - 0.14]	-0.75 (0.80) [-0.87 - -0.63]	t= 9.88, p=0.001 (d=0.98)
FE, m (DE) [95% IC]	0.03 (0.57) [-0.06 - 0.11]	-0.88 (0.94) [-1.02 - -0.74]	t= 12.16, p <0.001 (d=0.47)
CS, m(DE) [95% IC]	0.00 (0.88) [-0.13 - 0.13]	-0.71 (0.96) [-0.85 - -0.58]	t= 7.67, p <0.001 (d=0.78)
CG, m (DE) [95% IC]	0.01 (0.45) [-0.05 - 0.08]	-0.88 (0.61) [-0.97 - -0.79]	t=17.53, p<0.001 (d=1.67)

Nota. Se ha empleado la prueba t de Student para la comparación de medias entre el grupo de pacientes y el grupo de controles. Comparaciones significativas en negrita. **Abreviaturas;** A, Atención; CIp, CI premórbido; CG, Cognición global; CS, Cognición social; DE, desviación estándar; FE, Función ejecutiva; IC, intervalo confianza; M, media; MT, Memoria de trabajo; MV, Memoria verbal, VP, Velocidad de procesamiento.

Respecto a la relación de los dominios cognitivos con las variables sociodemográficas, en el grupo control los varones obtuvieron puntuaciones mejores en los dominios cognitivos de atención y memoria de trabajo, mientras que las mujeres en el dominio de cognición social. Respecto al estado civil, los solteros puntuaron peor en atención y mejor en función ejecutiva. La cognición global se relacionó positivamente con la edad. En cuanto a las variables clínicas, el grupo control mostró una relación positiva entre el funcionamiento global y la función ejecutiva y la cognición global. Asimismo, peor rendimiento en los dominios cognitivos de CI premórbido, atención, memoria verbal y cognición global se asociaron con peor ajuste premórbido.

En el grupo de pacientes, los varones mostraron un mejor rendimiento en memoria de trabajo que las mujeres; los sujetos caucásicos mostraron un CI premórbido más alto y mayor velocidad de procesamiento; los pacientes activos laboralmente presentaron



Resultados

mejor cognición social; no se encontraron diferencias en rendimiento cognitivo entre tener o no antecedentes familiares de psicosis o el estado civil (aunque la mayoría de los pacientes estaban solteros). Además, se encontraron correlaciones positivas entre edad y CI premórbido, cognición social y cognición global así como correlaciones negativas entre dosis de antipsicóticos y todos los índices cognitivos.

Respecto a las variables clínicas, en pacientes se obtuvieron correlaciones negativas entre mayor DPNT y peor cognición social y global; un peor ajuste premórbido se asoció con un peor rendimiento en todos los dominios cognitivos; buen rendimiento en cognición social y cognición global se relacionó con mejor funcionamiento global y mayor gravedad de sintomatología psicótica se asoció con peor rendimiento en memoria verbal, cognición social y cognición global.

Para más información véase las **tablas 13, 14 y 15** para los datos de las relaciones de los dominios cognitivos con los datos sociodemográficos y clínicos en controles (**tabla 13**) y pacientes (**tablas 14 y 15**).

Tabla 13. Relación de los dominios cognitivos con las variables sociodemográficas y clínicas en controles

Dominios cognitivos		CI premórbido, M (DE)	VP, M (DE)	AT, M (DE)	MV, M (DE)	MT, M (DE)	FE, M (DE)	CS, M (DE)	CG M (DE)
Sexo	Masculino (N=126)	0.11 (0.95) [-0.07 - 0.29]	0.07 (0.64) [-0.04 - 0.19]	0.19 (1.02) [0 - 0.38]	-0.01 (0.88) [-0.17 - 0.16]	0.13 (0.82) [-0.02 - 0.28]	0.05 (0.5) [-0.04 - 0.15]	-0.11 (0.86) [-0.27 - 0.05]	0.06 (0.44) [-0.02 - 0.14]
	Femenino (N=68)	-0.08 (1.05) [-0.34 - 0.19]	-0.14 (0.58) [-0.29 - 0]	-0.31 (0.91) [-0.54 - -0.08]	0 (0.9) [-0.23 - 0.22]	-0.21 (0.89) [-0.43 - 0.02]	-0.02 (0.68) [-0.19 - 0.15]	0.21 (0.9) [-0.02 - 0.44]	-0.08 (0.46) [-0.2 - 0.04]
Comparación por sexo		t= -1.5, p=0.136	t= -1.9, p=0.059	t= -3.01, p=0.003	t= 0.2, p=0.843	t= -2.33, p=0.021	t= -0.57, p=0.567	t= 2.26, p=0.025	t= -1.9, p=0.058
Edad, años, r (p)		0.13, p=0.067	0.14, p=0.056	0.15, p=0.037	0.12, p=0.108	0.03, p=0.634	0.04, p=0.591	0.11, p=0.144	0.18, p=0.012
Etnia	Caucásico (N=174)	0.04 (0.99) [-0.12 - 0.2]	0 (0.63) [-0.1 - 0.1]	0.06 (1) [-0.1 - 0.21]	0.02 (0.85) [-0.12 - 0.15]	-0.02 (0.86) [-0.16 - 0.11]	0.03 (0.56) [-0.06 - 0.12]	0 (0.02) [-0.14 - 0.14]	0.02 (0.44) [-0.05 - 0.09]
	Otras (N=20)	0.08 (0.98) [-0.42 - 0.59]	-0.05 (0.54) [-0.32 - 0.23]	-0.37 (1.04) [-0.91 - 0.17]	-0.22 (1.19) [-0.84 - 0.39]	0.31 (0.85) [-0.13 - 0.74]	0.01 (0.67) [-0.34 - 0.35]	0.03 (0.81) [-0.38 - 0.45]	-0.03 (0.56) [-0.32 - 0.26]
Comparación por etnia		t= 0.57, p=0.569	t= 0.65, p=0.518	t= 1.62, p=0.107	t= 1.07, p=0.297	t= -0.57, p=0.572	t= 0.4, p=0.688	t= -0.18, p=0.854	t= 1.03, p=0.313
Estado civil	Soltero (N=164)	0.1 (0.97) [-0.06 - 0.26]	0 (0.66) [-0.11 - 0.11]	-0.06 (0.98) [-0.22 - 0.1]	-0.02 (0.87) [-0.16 - 0.12]	0.07 (0.85) [-0.07 - 0.21]	0.06 (0.51) [-0.02 - 0.14]	0 (0.87) [-0.14 - 0.14]	0.02 (0.44) [-0.05 - 0.09]
	Otro (N= 30)	-0.23 (1.06) [-0.64 - 0.17]	-0.01 (0.44) [-0.18 - 0.15]	0.4 (1.07) [0 - 0.81]	0.05 (0.96) [-0.31 - 0.42]	-0.28 (0.88) [-0.61 - 0.05]	-0.13 (0.77) [-0.43 - 0.16]	0.02 (1) [-0.35 - 0.4]	-0.03 (0.53) [-0.23 - 0.18]
Comparación por estado civil		t= 1.67, p=0.096	t= 0.15, p=0.879	t= -2.37, p=0.019	t= -0.36, p=0.722	t= 1.92, p=0.057	t= 2.03, p=0.044	t= -0.18, p=0.855	t= 0.72, p=0.47
Estado laboral	Activo (N= 84)	0.12 (0.94) [-0.09 - 0.33]	0.05 (0.61) [-0.08 - 0.19]	0.14 (0.99) [-0.08 - 0.36]	0.04 (0.93) [-0.17 - 0.24]	0.02 (0.06) [-0.16 - 0.2]	0.06 (0.58) [-0.07 - 0.19]	0.07 (0.85) [-0.12 - 0.26]	0.07 (0.45) [-0.03 - 0.17]
	Otro (N= 110)	-0.02 (1.03) [-0.23 - 0.19]	-0.05 (0.63) [-0.18 - 0.08]	-0.09 (1.01) [-0.29 - 0.12]	-0.04 (0.85) [-0.21 - 0.13]	0 (0.89) [-0.18 - 0.18]	0 (0.55) [-0.11 - 0.11]	-0.05 (0.91) [-0.24 - 0.13]	-0.04 (0.45) [-0.13 - 0.06]
Comparación por estado laboral		t=1.16, p=0.247	t=1.11, p=0.266	t=1.47, p=0.142	t=0.76, p=0.448	t=0.07, p=0.948	t=0.99, p=0.323	t=1.1, p=0.271	t=1.89, p=0.06
Antecedentes familiares	No (N= 165)	0.04 (1.01) [-0.13 - 0.2]	-0.02 (0.63) [-0.12 - 0.08]	0 (0.99) [-0.16 - 0.16]	0.02 (0.89) [-0.13 - 0.16]	0.02 (0.85) [-0.12 - 0.16]	0.01 (0.58) [-0.08 - 0.1]	-0.01 (0.88) [-0.15 - 0.13]	0.01 (0.46) [-0.07 - 0.08]
	Sí (N= 0)								
Comparación por antecedentes familiares									
PAS total, r, p		-0.18, p=0.018	-0.13, p=0.088	-0.17, p=0.028	-0.15, p=0.049	-0.14, p=0.056	-0.13, p=0.072	0.06, p=0.452	-0.21, p=0.004
GAF, r, p		0.03, p=0.648	0.14, p=0.057	0.03, p=0.693	0.12, p=0.115	0.13, p=0.068	0.19, p=0.01	0.12, p=0.104	0.16, p=0.027

Nota. Se empleó la prueba t de Student cuando las variables independientes eran categóricas y correlaciones de Pearson para variables cuantitativas.

Comparaciones significativas en negrita. Tamaño del efecto. **Abreviaturas:** A, Atención; CIp, CI premórbido; CG, Cognición global; CS, Cognición social; DE, Desviación estándar; FE, Función ejecutiva; M, Media; MT, Memoria de trabajo; MV, Memoria verbal, VP, Velocidad de procesamiento.

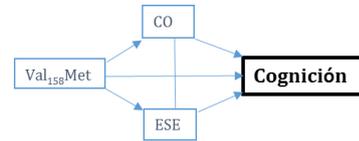
Tabla 14. Relación de los dominios cognitivos con las variables sociodemográficas en pacientes.

Dominios cognitivos		CI premórbido, M (DE)	VP, M (DE)	AT, M (DE)	MV, M (DE)	MT, M (DE)	FE, M (DE)	CS, M (DE)	CG M (DE)
Sexo	Masculino (N=156)	-0.97 (1.021)	-0.88 (0.962)	-0.46 (0.984)	-1.58 (1.260)	-0.72 (0.853)	-0.93 (0.999)	-0.71 (1.017)	-0.92 (0.653)
	Femenino (N=72)	-1.21 (1.047)	-1.01 (0.881)	-0.70 (0.747)	-1.29 (1.320)	-1.02 (0.697)	-0.95 (0.876)	-0.73 (0.849)	-1.01 (0.587)
Comparación por sexo		t= -1.66, p= 0.098	t= -0.99, p= 0.324	t= -1.69, p= 0.093	t= 1.28, p= 0.116	t=-2.56, p=0.011	t= -0.13, p= 0.901	t= -0.16, p= 0.876	t= -0.93, p= 0.351
Edad, años, r (p)		0.23, p<0.001	0.01, p= 0.898	0.12, p= 0.088	0.07, p= 0.275	0.13, p= 0.046	0.17, p= 0.010	0.23, p=0.001	0.22, p=0.001
Etnia	Caucásico (N=202)	-0.98 (1.034)	-0.86 (0.926)	-0.55 (0.953)	-1.51 (1.284)	-0.78 (1.293)	-0.90 (0.948)	-0.69 (0.988)	-0.92 (0.624)
	Otras (N=26)	-1.61 (0.859)	-1.39 (0.903)	0.46 (0.527)	-1.26 (1.293)	-1.15 (0.777)	-1.21 (1.024)	-0.97 (0.622)	-1.20 (0.656)
Comparación por etnia		t= 2.88, p= 0.004	t= 2.75, p= 0.007	t= -0.66, p= 0.515	t= -0.87, p= 0.385	t= 2.07, p= 0.040	t= 1.52, p= 0.130	t= 1.21, p= 0.23	t= 2.18, p= 0.030
Estado civil	Soltero (N=203)	-1.03 (1.037)	-0.89 (0.899)	-0.54 (0.899)	-1.50 (1.296)	-0.81 (0.812)	-0.93 (0.958)	-0.74 (0.983)	-0.94 (0.611)
	Otro (N=25)	-1.15 (1.017)	-1.20 (1.194)	0.52 (1.040)	-1.38 (1.202)	-0.91 (0.865)	-1.01 (0.992)	-0.55 (0.770)	-1.04 (0.798)
Comparación por estado civil		t= 0.56, p= 0.577	t= 1.56, p= 0.223	t= -0.10, p= 0.918	t= -0.43, p= 0.665	t= 0.57, p= 0.569	t= 0.40, p= 0.688	t= -0.90, p= 0.371	t= 0.71, p= 0.477
Estado laboral	Activo (N=34)	-0.69 (1.146)	-0.83 (0.843)	-0.40 (0.907)	-1.32 (1.243)	-0.64 (0.889)	-0.78 (0.886)	-0.36 (0.961)	-0.77 (0.640)
	Otro (N=191)	-1.10 (1.002)	-0.94 (0.960)	-0.56 (0.917)	-1.50 (1.293)	-0.85 (0.805)	-0.96 (0.971)	-0.77 (0.952)	-0.98 (0.631)
Comparación por estado laboral		t= 2.11, p= 0.036	t= 0.58, p= 0.566	t= 0.82, p= 0.414	t= -0.63, p= 0.529	t= 1.96, p= 0.052	t= 0.94, p= 0.348	t= 2.24, p= 0.026	t= 2.11, p= 0.036
Antecedentes familiares	No (N=151)	-1.01 (1.040)	-0.91 (0.901)	-0.57 (0.872)	-1.40 (1.260)	-0.72 (0.776)	-0.96 (0.952)	-0.70 (0.998)	-0.92 (0.637)
	Sí (N=23)	-1.20 (1.050)	-1.12 (0.889)	-0.60 (0.769)	-1.22 (1.323)	-1.07 (0.728)	-0.74 (0.842)	-0.660 (0.743)	-0.96 (0.508)
Comparación por antecedentes familiares		t= 0.81, p= 0.417	t= 1.07, p= 0.285	t= 0.14, p= 0.892	t= -0.63, p= 0.529	t= 1.96, p= 0.052	t= -1.05, p= 0.297	t= -0.17, p= 0.868	t= 0.30, p= 0.769
Dosis AP ¹ , equivalencias de clorpromacina, r (p)		-0.25, p<0.001	-0.29, p<0.001	-0.18, p=0.01	-0.32, p<0.001	-0.17, p=0.013	-0.22, p=0.001	-0.11, p=0.11	-0.37, p<0.001
<p>Nota. Se empleó la prueba t de Student cuando las variables independientes eran categóricas y correlaciones de Pearson para variables cuantitativas. Comparaciones significativas en negrita. Tamaño del efecto de las comparaciones significativas a continuación en d Cohen.</p> <p>Abreviaturas; A, Atención; AP, antipsicótico; Clp, CI premórbido; CG, Cognición global; CS, Cognición social; DE, Desviación estándar; FE, Función ejecutiva; M, Media; MT, Memoria de trabajo; MV, Memoria verbal, VP, Velocidad de procesamiento.</p> <p>¹ En el momento de la evaluación neurocognitiva.</p>									

Tabla 15. Relación de los dominios cognitivos con las variables clínicas en pacientes.

Dominios cognitivos	CIp	VP	AT	MV	MT	FE	CS	CG
ICG, r	-0.18**	-0.02+	-0.02+	-0.05+	-0.06+	-0.04+	-0.07+	-0.1+
PAS infancia, r	-0.27***	-0.26***	-0.06+	-0.25***	-0.19**	-0.30***	-0.13+	-0.34***
GAF, r	0.19**	0.08+	0.03+	0.02+	0.1+	0.06+	0.15*	0.14*
PANSS total, r	-0.20**	-0.11+	-0.12+	-0.20**	-0.18**	-0.03+	-0.12+	-0.25***
Duración psicosis no tratada, días, r	-0.06+	-0.11+	-0.02+	-0.07+	0.00+	-0.25**	-0.33***	-0.18*

Nota. Correlaciones de Pearson. Comparaciones significativas en negrita. Tamaño del efecto.
Abreviaturas; A, Atención; CIp, Cociente Intelectual premórbido; CG, Cognición global; CS, Cognición social; FE, Función ejecutiva; IC, intervalo confianza; MT, Memoria de trabajo; MV, Memoria verbal, VP, Velocidad de procesamiento. ICG, escala de impresión clínica global; GAF, escala de funcionamiento global; PANSS, escala de síntomas positivos y negativos; PAS, escala de ajuste premórbido.
 Significación: *p<0.05; **p<0.01; ***p< 0.001; +, no significativo.



Resultados

A partir de todos los análisis mostrados hasta el momento, en los que se comprobó que variables podrían estar relacionadas con las variables de interés, y a partir de bibliografía anterior, se tomó la decisión de las variables que se utilizarían para los próximos análisis como covariables. Como se describe en los métodos en el apartado de “5.5. Análisis estadísticos”, se escogieron como covariables: edad, sexo, etnia, gravedad de los síntomas (medido por la PANSS) en el grupo de pacientes y funcionamiento global (medido por la GAF) en el grupo control.

6.2. Comparaciones bivariadas de las variables de interés: la relación entre el polimorfismo Val158Met del gen COMT con las complicaciones obstétricas y con el estatus socioeconómico parental, y la relación entre los antecedentes de complicaciones obstétricas y el estatus socioeconómico parental

Los análisis de la relación entre el polimorfismo Val158Met con los antecedentes de CO y con el ESE parental no mostraron diferencias significativas ni en el grupo de pacientes con PEP ni en el grupo de controles. Así, el porcentaje de portadores Val que tenían antecedentes de CO fue similar al de Met/Met (tanto en el grupo de pacientes con PEP como en el de controles). De la misma manera, el porcentaje de portadores Val que tenían bajo ESE parental fue similar al porcentaje de Met/Met (tanto en el grupo de pacientes con PEP como en el de controles). Por último, tanto en pacientes como en controles, no hubo diferencia en la presencia de CO entre individuos con alto o bajo ESE parental. Los análisis se detallan en las **tablas 16 y 17**.

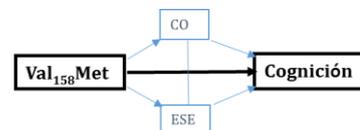
Tabla 16. Relación entre el polimorfismo Val158Met del gen COMT con los antecedentes de complicaciones obstétricas y con el estatus socioeconómico parental en controles y pacientes.

COMT		Pacientes			Controles		
		Portadores Val	Met/Met	Comparación grupos COMT	Portadores Val	Met/Met	Comparación grupos COMT
CO	No	115 (61.2%)	27 (67.5%)	$X^2= 0.56,$ $p=0.453$	122 (77.2%)	28 (77.8%)	$X^2= 0.005,$ $p=0.942$
	Sí	73 (38.8%)	13 (32.5%)		36 (22.8%)	8 (22.2%)	
ESE	Bajo	84 (44.7%)	13 (32.5%)	$X^2= 2.00,$ $p=0.157$	42 (26.6%)	8 (22.2%)	$X^2= 0.29,$ $p=0.589$
	Alto	104 (55.3%)	27 (67.5%)		116 (73.4%)	28 (77.8%)	

Tabla 17. Relación entre los antecedentes de complicaciones obstétricas y el estatus socioeconómico parental en controles y pacientes.

CO		Pacientes			Controles		
		Sí	No	Comparación grupos CO	Sí	No	Comparación grupos CO
ESE	Bajo	42 (43.3%)	55 (56.7%)	$X^2= 2.24, p=$ 0.135	11 (22.0%)	39 (78.0%)	$X^2= 0.02,$ $p= 0.894$
	Alto	44 (33.6%)	87 (66.4%)		33 (22.9%)	111 (77.1%)	

Nota. Comparación de proporciones mediante la prueba X^2 de Pearson. **Abreviaturas:** CO, complicaciones obstétricas; ESE parental, estatus socioeconómico parental

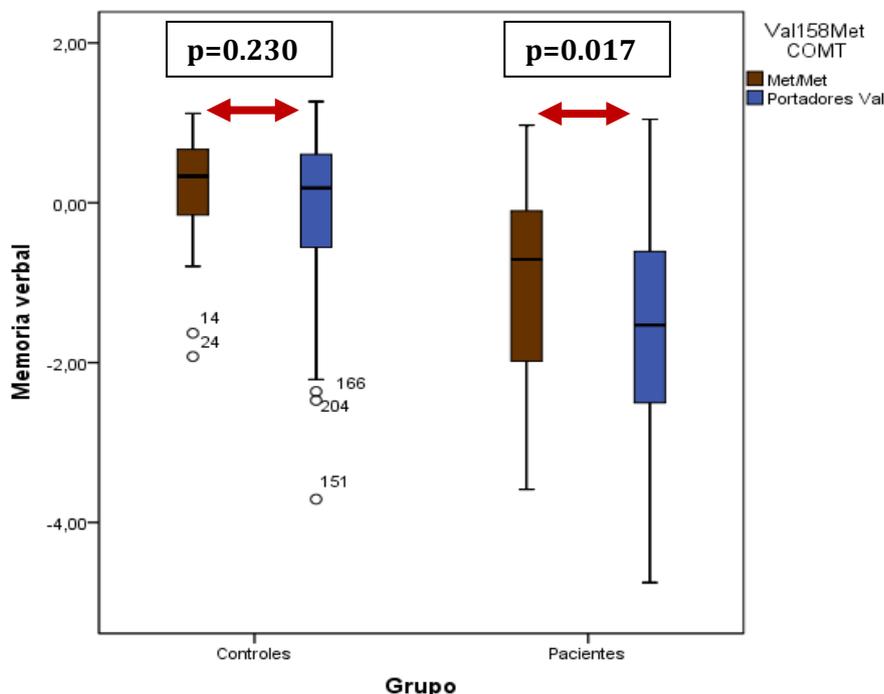


6.3. Relación de los factores de riesgo (alelo Val del polimorfismo Val158Met del gen COMT, antecedentes de complicaciones obstétricas y bajo estatus socioeconómico parental) con el rendimiento cognitivo de forma independiente, en pacientes PEP y controles

6.3.1. Relación entre el polimorfismo Val158Met del gen COMT y el rendimiento cognitivo en el grupo de controles y pacientes PEP.

Las comparaciones del rendimiento cognitivo en función del polimorfismo Val158Met del gen COMT destacaron que no había diferencias en el grupo de controles pero sí en el de pacientes. En el grupo de pacientes, los sujetos portadores Val obtuvieron puntuaciones más bajas en los dominios cognitivos de memoria verbal y función ejecutiva. Dicha diferencia se mantuvo significativa después de controlar por las variables edad, sexo, etnia y PANSS total en el momento de la evaluación cognitiva.

La descripción de los dominios cognitivos y la comparación entre los sujetos portadores Val y los Met/Met se encuentran incluidos en la **tabla 18** y aparecen en forma de una representación gráfica en la **figura 6**.



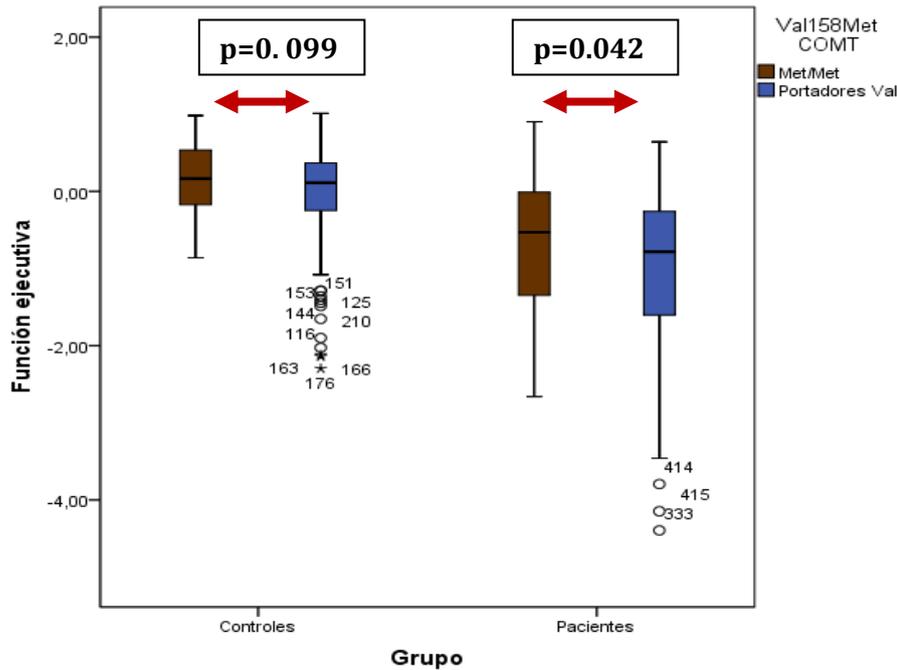
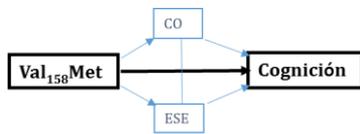


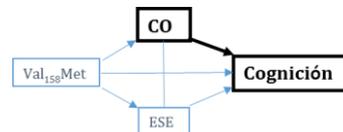
Figura 6. Rendimiento cognitivo en atención memoria verbal y función ejecutiva en función del polimorfismo Val158Met del gen COMT en controles y pacientes.

Tabla 18. Comparación de los dominios cognitivos en función del polimorfismo Val158Met del gen COMT en controles y pacientes.

	Controles		Diferencia entre grupos COMT en controles	Pacientes		Diferencia entre grupos COMT en pacientes
	Portadores Val (N= 158)	Met/Met (N= 35)		Portadores Val (N=184)	Met/Met (N=40)	
Clp, M (DE) [95% IC]	0.02(1.00) [-0.16 - 0.19]	0.03 (0.97), [-0.32 - 0.39]	t= 0.19, p= 0.853	-1.02 (1.03) [-1.19 - -0.85]	-0.97 (0.95) [-1.29 - -0.64]	t =-0.35, p=0.728
VP, M (DE) [95% IC]	0.04, (0.62), [-0.06 - 0.15]	-0.04 (0.60) [-0.26 - 0.19]	t= 0.27, p= 0.789	-0.92 (0.95) [-1.08 - -0.76]	-0.76 (0.80) [-1.04 - -0.48]	t= 0.19, p=0.851
AT, M (DE) [95% IC]	0.04 (1.04) [-0.14 - 0.22]	-0.06 (0.93) [-0.40 - 0.28]	t= -0.08, p= 0.937	-0.54 (0.95) [-0.67 - -0.38]	-0.52 (0.92) [-0.84 - -0.21]	t= 0.32, p=0.750
MV, M (DE)[95% IC]	0.02 (0.84) [-0.13 - 0.16]	0.11 (0.77) [-0.17 - 0.39]	t= 1.20, p= 0.230	-1.46 (1.31) [-1.68 - -1.24]	-1.02 (1.23) [-1.44 - -0.60]	p=0.017 , d= 0.33
MT, M (DE) [95% IC]	0.00 (0.85) [-0.14 - 0.15]	0.12 (0.88) [-0.20 - 0.44]	t= 1.43, p= 0.155	-0.78 (0.77) [-0.91 - -0.66]	-0.65 (0.93) [-0.97 - -0.33]	t= 0.78, p=0.438
FE, M (DE) [95% IC]	0.02 (0.56) [-0.07 - 0.12]	0.13 (0.48) [-0.05 - 0.30]	t= 1.66, p= 0.099	-0.94 (0.96) [-1.10 - -0.78]	-0.66 (0.88) [-0.96 - -0.36]	t= 2.04, p=0.042 , d= 0.28
CS, M (DE) [95% IC]	0.04 (0.89) [-0.11 - 0.19]	-0.16 (0.81) [-0.46 - 0.14]	t= -0.87, p= 0.388	-0.73 (0.93) [-0.89 - -0.58]	-0.68 (0.87) [-0.98 - -0.38]	t= 0.34, p=0.738
CG, M (DE) [95% IC]	0.03 (0.45) [-0.05 - 0.10]	0.02 (0.41) [-0.13 - 0.17]	t= 1.19, p= 0.237	-0.91 (0.61) [-1.01 - -0.81]	-0.75 (0.59) [-0.96 - -0.55]	t= 1.31, p=0.191

Nota. Se ha empleado la prueba t-test para la comparación de medias de las variables cuantitativas. Valores significativos en negrita. Tamaños del efecto de los resultados significativos a continuación en d Cohen.

*Se comprobó si la significación se mantenía controlando por las covariables (edad, sexo, etnia y PANSS total 2 meses) con un modelo lineal general. MV: $F_{1,215}=5.22$, $p=0.023$, $\eta^2=0.024$, $r^2=5.8\%$; FE: $F_{1,218}=5.05$, $p=0.026$, $\eta^2=0.023$; $r^2= 3.3\%$. Abreviaturas; A, Atención; Clp, CI premórbido; CG, Cognición global; CS, Cognición social; DE, desviación estándar; FE, Función ejecutiva; IC, intervalo confianza; M, media; MT, Memoria de trabajo; MV, Memoria verbal, VP, Velocidad de procesamiento.



6.3.2. Relación entre antecedentes de complicaciones obstétricas y el rendimiento cognitivo en el grupo de controles y pacientes PEP.

Se comparó el rendimiento en los dominios cognitivos en función de los antecedentes de CO en los grupos de pacientes y controles. En los controles, el grupo con CO presentó peor rendimiento en atención. Sin embargo, dicha comparación dejó de ser significativa después de controlar por las covariables edad, sexo, etnia y GAF (ver métodos para descripción de covariables). En el grupo de pacientes, no hubo diferencias en el rendimiento cognitivo entre el grupo con CO y el grupo sin CO. Las medias de los dominios cognitivos y las comparaciones tanto en pacientes como en controles se incluyen en la **tabla 19** y representación gráfica del dominio de atención en controles en la **figura 7**.

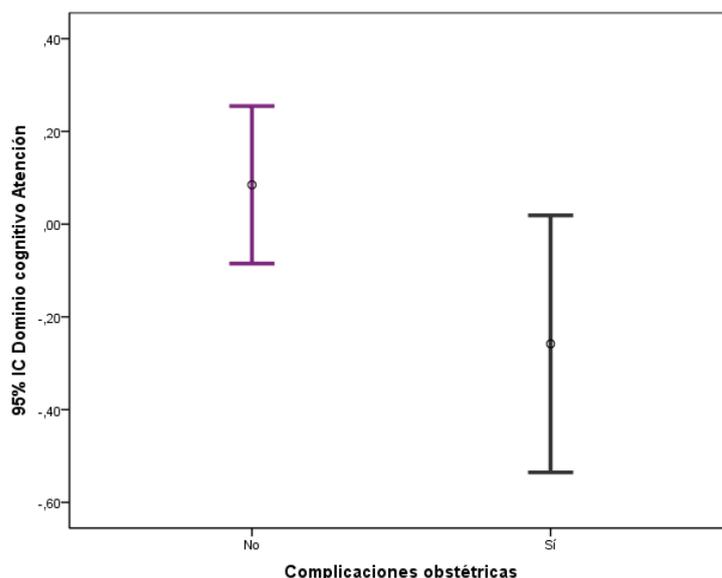


Figura 7. Dominio cognitivo de atención en función de los antecedentes de complicaciones obstétricas en el grupo control.

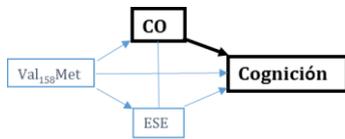


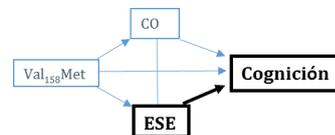
Tabla 19. Comparación de los dominios cognitivos en función de la existencia de complicaciones obstétricas en controles y pacientes.

Dominios cognitivos	Controles			Pacientes		
	Complicaciones obstétricas		Diferencia entre grupos de CO en controles	Complicaciones obstétricas		Diferencia entre grupos de CO en pacientes
	Sí (N=44)	No (N=150)		Sí (N= 86)	No (N=142)	
CIp, M (DE) [95% IC]	0.09 (0.99) [-0.21 - 0.40]	0.03 (0.99) [-0.14 - 0.20]	t= -0.47, p= 0.636	-1.02 (1.02) [-1.28 - -0.77]	-0.99 (1.01) [-1.18 - -0.81]	t= 0.27, p= 0.785
VP, M (DE) [95% IC]	0.05 (0.770) [-0.18 - 0.29]	-0.02 (0.57) [-0.12 - 0.08]	t= -0.47, p= 0.641	-0.87 (1.01) [-1.12 - -0.62]	-0.89 (0.88) [-1.05 - -0.73]	t= -0.04, p= 0.970
AT, M (DE) [95% IC]	-0.26 (0.90) [-0.54 - 0.02]	0.10 (1.02) [-0.07 - 0.28]	t= 1.99, p= 0.049 , d= 0.29	-0.56 (1.00) [-0.81 - -0.31]	-0.51 (0.91) [-0.68 - -0.35]	t= 0.42, p= 0.672
MV, M (DE) [95% IC]	0.08 (0.79) [-0.16 - 0.32]	-0.03 (0.91) [-0.19 - 0.12]	t= -0.27, p= 0.791	-1.51 (1.24) [-1.82 - -1.20]	-1.31 (1.34) [-1.56 - -1.06]	t= 0.72, p= 0.475
MT, M (DE) [95% IC]	-0.05 (0.75) [-0.28 - 0.18]	0.03 (0.89) [-0.12 - 0.18]	t= 0.92, p=0.360	-0.72 (0.96) [-0.96 - -0.47]	-0.77 (0.70) [-0.90 - -0.64]	t= -0.15, p= -0.880
FE, M (DE) [95% IC]	0.11 (0.46) [-0.03 - 0.25]	0.00 (0.60) [-0.10 - 0.10]	t= -1.02, p= 0.309	-0.94 (1.06) [-1.20 - -0.67]	-0.85 (0.87) [-1.01 - -0.69]	t= 0.59, p= 0.559
CS, M (DE) [95% IC]	0.09 (0.67) [-0.12 - 0.30]	-0.03 (0.95) [-0.19 - 0.14]	t= -0.95, p= 0.345	-0.75 (0.97) [-0.99 - -0.50]	-0.69 (0.90) [-0.86 - -0.53]	t= -0.14, p= 0.890
CG, M (DE) [95% IC]	0.02 (0.41) [-0.11 - 0.14]	-0.01 (0.47) [-0.07 - 0.09]	t= 0.14, p= 0.888	-0.91 (0.67) [-1.08 - -0.74]	-0.86 (0.58) [-0.97 - -0.75]	t= 0.80, p= 0.423

Nota. Se ha empleado la prueba t-test para la comparación de medias entre tres grupos de las variables cuantitativas. Valores significativos marcados en negrita. Tamaño del efecto en D Cohen a continuación del resultado significativo.

*Se comprobó si la significación se mantenía controlando por las covariables (edad, sexo, etnia y GAF) con un modelo lineal general. AT: $F_{1,182} = 1.82$, $p = 0.179$, $\eta^2 = 0.010$ ($d = 0.20$), $r^2 = 7.4\%$;

Abreviaturas; A, Atención; CIp, CI premórbido; CG, Cognición global; CS, Cognición social; DE, desviación estándar; FE, Función ejecutiva; IC, intervalo confianza; M, media; MT, Memoria de trabajo; MV, Memoria verbal, VP, Velocidad de procesamiento.



Resultados

6.3.3 Relación entre el estatus socioeconómico parental y el rendimiento cognitivo en el grupo de controles y pacientes PEP.

En ambos grupos, pacientes y controles, los sujetos con ESE parental alto obtuvieron rendimientos significativamente más altos que los sujetos con ESE parental bajo en los dominios de memoria verbal, memoria de trabajo y cognición global (de entre -0.09 y -0.24 de promedio en controles; de entre -0.99 y -1.68 de promedio en pacientes). En el grupo de pacientes también se encontró una diferencia significativa en la misma dirección en los dominios cognitivos de velocidad de procesamiento y función ejecutiva. Los detalles se incluyen a continuación en la **tabla 20** y gráficamente en la **figura 8**.

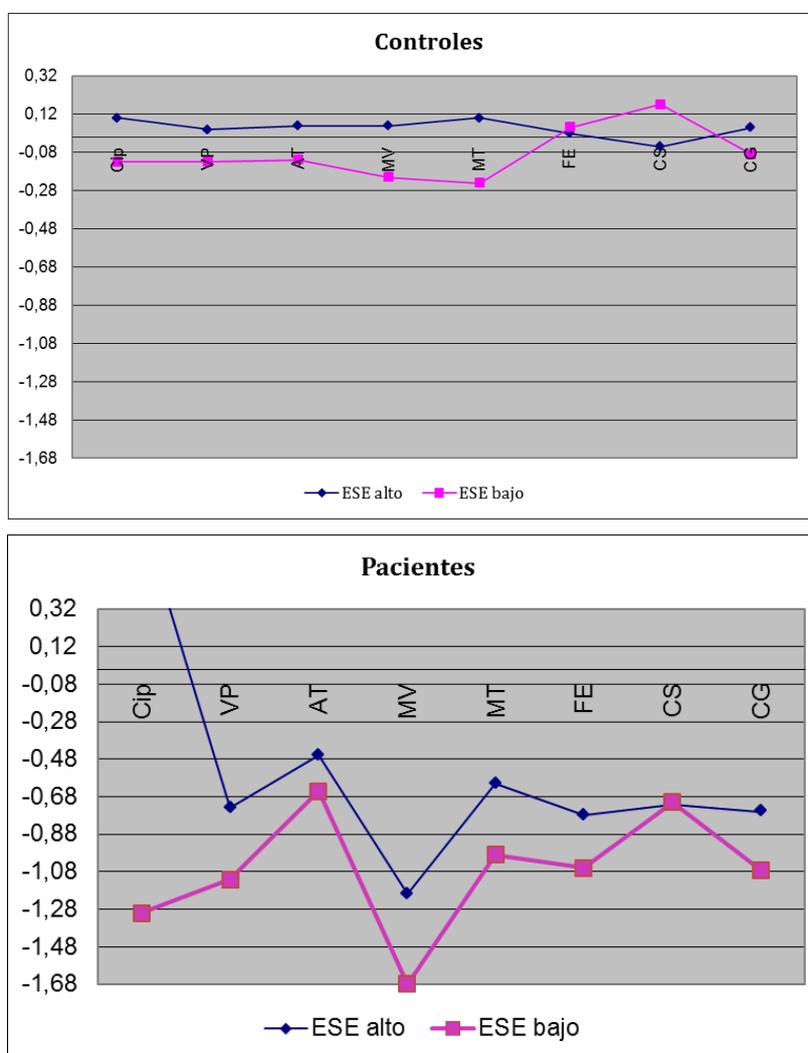


Figura 8. Dominios cognitivos en función del estatus socioeconómico parental de los sujetos en controles y pacientes.

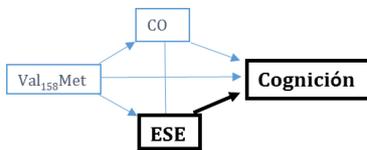


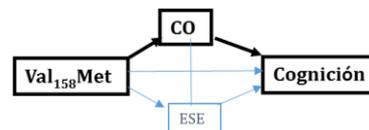
Tabla 20. Comparación de los dominios cognitivos en función del estatus socioeconómico parental en controles y pacientes.

Dominios cognitivos	Controles		Comparación entre grupos ESE en controles	Pacientes		Comparación entre grupos de ESE en pacientes
	Estatus socioeconómico			Estatus socioeconómico		
	Alto (N=144)	Bajo (N=50)		Alto (N=131)	Bajo (N=97)	
Clp, M (DE) [95% IC]	0.10 (1.05) [-0.08 a 0.28]	-0.13 (0.77) [-0.37 a 0.11]	t= -2.31, p= 0.022 , d= 0.33	0.83 (1.05) [-1.03 a -0.64]	-1.30 (0.86) [-1.52 a -1.09]	t= -3.45, p< 0.001 , d= 0.46
VP, M (DE) [95% IC]	0.04 (0.61) [-0.07 a 0.14]	-0.13 (0.65) [-0.33 a 0.71]	t= -1.42, p= 0.158	-0.74 (0.90) [-0.91 a -0.57]	-1.12 (0.91) [-1.35 a -0.90]	t= -2.58, p= 0.010 , d= 0.35
AT, M (DE) [95% IC]	0.06 (1.00) [-0.11 a 0.23]	-0.12 (1.00) [-0.44 a 0.19]	t= -0.98, p= 0.331	-0.46 (0.93) [-0.63 a -0.28]	-0.65 (0.96) [-0.89 a -0.42]	t= -1.16, p= 0.246
MV, M (DE) [95% IC]	0.06 (0.87) [-0.09 a 0.21]	-0.21 (0.89) [-0.49 a 0.67]	t= -1.99, p= 0.048 , d= 0.29	-1.20 (1.27) [-1.44 a -0.97]	-1.68 (1.33) [-2.01 a -1.35]	t= -3.29, p= 0.001 , d= 0.45
MT, M (DE) [95% IC]	0.10 (0.85) [-0.05 a 0.23]	-0.24 (0.85) [-0.51 a 0.02]	t= -2.66, p= 0.009 , d= 0.39	-0.61 (0.82) [-0.76 a -0.46]	-0.99 (0.72) [-1.16 a -0.81]	t= -3.48, p= 0.001 , d= 0.47
FE, M (DE) [95% IC]	0.02 (0.55) [-0.07 a 0.12]	0.05 (0.61) [-0.14 a 0.23]	t= -0.42, p= 0.677	-0.78 (0.95) [-0.96 a -0.60]	-1.06 (0.90) [-1.28 a -0.84]	t= -1.90, p= 0.59
CS, M (DE) [95% IC]	-0.05 (0.90) [-0.20 a 0.10]	0.17 (0.83) [-0.09 a 0.43]	t= 1.36, p= 0.175	-0.72 (0.91) [-0.88 a -0.55]	-0.71 (0.95) [-0.94 a -0.48]	t= -0.52, p= 0.603
CG, M (DE) [95% IC]	0.05 (0.45) [-0.03 a 0.12]	-0.09 (0.45) [-0.23 a 0.05]	t= -2.58, p= 0.011 , d= 0.37	-0.76 (0.61) [-0.88 a -0.65]	-1.07 (0.56) [-1.21 a -0.94]	t= -3.72, p<0.001 , d= 0.50

Nota. Se ha empleado la prueba t-test para la comparación de medias de las variables cuantitativas. Valores significativos en negrita. Tamaños del efecto a continuación del resultado significativo (d Cohen).

*Se comprobó si la significación se mantenía controlando por las covariables (edad, sexo, etnia, (y GAF en controles) (y PANSS total a los dos meses en el grupo de pacientes) con un modelo lineal general. Controles: Clp: $F_{1,190}= 5.44$, $p= 0.021$, $\eta^2= 0.029$ ($d=0.35$), $r^2=3.7\%$; MV: $F_{1,186}= 3.82$, $p= 0.052$, $\eta^2= 0.021$ ($d=0.29$), $r^2=3.1\%$; MT: $F_{1,189}= 6.72$, $p= 0.010$, $\eta^2= 0.035$ ($d=0.38$), $r^2=5.9\%$; CG: $F_{1,193}=6.16$, $p= 0.014$, $\eta^2= 0.032$ ($d=0.36$), $r^2=9.4\%$. En pacientes PEP: Clp: $F_{1,221}= 12.71$, $p< 0.001$, $\eta^2= 0.056$ ($d=0.49$), $r^2=15.3\%$; MV: $F_{1,215}= 11.16$, $p= 0.001$, $\eta^2= 0.050$ ($d=0.46$), $r^2=8.4\%$; VP: $F_{1,222}= 3.93$, $p= 0.049$, $\eta^2= 0.018$ ($d=0.27$), $r^2=4.6\%$; MT: $F_{1,219}= 11.53$, $p= 0.001$, $\eta^2= 0.051$ ($d=0.46$), $r^2=12.0\%$; CG: $F_{1,224}= 14.49$, $p< 0.001$, $\eta^2= 0.062$ ($d=0.51$), $r^2=16.1\%$.

Abreviaturas; A, Atención; Clp, Clpremoríbido; CG, Cognición global; CS, Cognición social; DE, desviación estándar; FE, Función ejecutiva; IC, intervalo confianza; M, media; MT, Memoria de trabajo; MV, Memoria verbal, VP, Velocidad de procesamiento.



6.4. Interacción genética (polimorfismo Val158Met del gen *COMT*) con factores de riesgo ambiental (antecedentes de complicaciones obstétricas y bajo estatus socioeconómico parental) sobre el rendimiento cognitivo

6.4.1. Interacción del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* y complicaciones obstétricas sobre el rendimiento cognitivo en controles y pacientes PEP

Se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de cada uno de los dominios cognitivos de los grupos de sujetos formados a partir del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* y las CO: portadores Val con CO, portadores Val sin CO, Met/Met con CO y Met/Met sin CO. No se observaron diferencias significativas en ninguno de los dominios cognitivos, ni en el grupo de pacientes PEP ni en el grupo de controles. Las **tablas 21 y 22** resumen las puntuaciones obtenidas en cada uno de los dominios cognitivos por los cuatro grupos de sujetos y las comparaciones entre ellos.

Tabla 21. Dominios cognitivos en función del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* y antecedentes de complicaciones obstétricas en controles.

<i>COMT</i>	Portadores Val		Met/Met		Comparación entre los cuatro grupos
	Sí (N=73)	No (N=115)	Sí (N=13)	No (N=27)	
Clp, M (DE) [95% IC]	0.1 (1) [-0.24 - 0.44]	-0.04 (1.02) [-0.22 - 0.15]	-0.09 (1.07) [-0.98 - 0.81]	0.06 (0.94) [-0.31 - 0.43]	F _{3,190} = 0.22, p= 0.883
VP, M (DE) [95% IC]	0.06 (0.81) [-0.22 - 0.33]	-0.02 (0.59) [-0.13 - 0.08]	-0.04 (0.53) [-0.48 - 0.41]	0.05 (0.63) [-0.21 - 0.3]	F _{3,192} = 0.20, p= 0.894
AT, M (DE) [95% IC]	-0.22 (0.97) [-0.56 - 0.11]	0.08 (1.03) [-0.11 - 0.27]	-0.4 (0.55) [-0.87 - 0.06]	0.11 (0.99) [-0.29 - 0.51]	F _{3,182} = 1.38, p= 0.250
MV, M (DE) [95% IC]	0.05 (0.88) [-0.25 - 0.34]	-0.06 (0.92) [-0.23 - 0.11]	-0.04 (0.7) [-0.62 - 0.55]	0.22 (0.76) [-0.08 - 0.52]	F _{3,186} = 0.80, p= 0.498
MT, M (DE) [95% IC]	-0.08 (0.79) [-0.34 - 0.19]	-0.03 (0.88) [-0.19 - 0.13]	-0.21 (0.9) [-0.97 - 0.54]	0.31 (0.88) [-0.03 - 0.66]	F _{3,189} = 1.47, p= 0.223
FE, M (DE) [95% IC]	0.07 (0.48) [-0.09 - 0.23]	-0.05 (0.66) [-0.17 - 0.07]	0.18 (0.44) [-0.18 - 0.55]	0.15 (0.48) [-0.04 - 0.34]	F _{3,190} = 1.31, p= 0.274
CS, M (DE) [95% IC]	0.1 (0.71) [-0.14 - 0.35]	0 (0.95) [-0.18 - 0.17]	0.03 (0.5) [-0.39 - 0.45]	-0.16 (0.85) [-0.5 - 0.17]	F _{3,185} = 0.47, p= 0.701
CG, M (DE) [95% IC]	0 (0.49) [-0.17 - 0.17]	-0.03 (0.48) [-0.12 - 0.05]	-0.08 (0.23) [-0.27 - 0.11]	0.12 (0.45) [-0.05 - 0.3]	F _{3,193} = 0.90, p= 0.441

Nota. Se ha empleado un análisis de varianza (ANOVA) para la comparación de medias entre los grupos creados en función de la variante alélica Val158Met y los antecedentes de CO.
Abreviaturas; AT, Atención; Clp, CI premórbido; CG, Cognición global; CS, Cognición social; DE, desviación estándar; FE, Función ejecutiva; IC, intervalo confianza; M, media; MT, Memoria de trabajo; MV, Memoria verbal, VP, Velocidad de procesamiento.

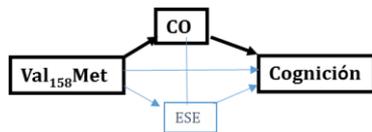
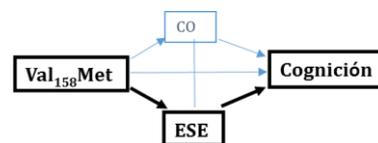


Tabla 22. Dominios cognitivos en función del polimorfismo Val158Met del gen COMT y antecedentes de complicaciones obstétricas en pacientes.

COMT CO	Portadores Val		Met/Met		Comparación entre los cuatro grupos
	Sí (N=73)	No (N=115)	Sí (N=13)	No (N=27)	
Clp, M (DE) [95% IC]	-1.06 (1.06) [-1.31 - -0.80]	-1.02 (1.03) [-1.21 - -0.83]	-1.14 (1.33) [-1.95 - -0.34]	-1.07 (0.87) [-1.42 - -0.73]	F _{3,223} = 0.07, p = 0.976
VP, M (DE) [95% IC]	-0.93 (0.97) [-1.17 - -0.70]	-0.93 (0.92) [-1.10 - -0.76]	-0.85 (1.15) [-1.54 - -0.15]	-0.92 (0.86) [-1.26 - -0.58]	F _{3,223} = 0.03, p= 0.993
AT, M (DE) [95% IC]	-0.59 (1.00) [-0.85 - -0.34]	-0.52 (0.86) [-0.69 - -0.35]	-0.47 (0.70) [-0.95 - -0.00]	-0.50 (1.01) [-0.92 - -0.09]	F _{3,196} = 0.11, p= 0.952
MV, M (DE)[95% IC]	-1.68 (1.18) [-1.96 - -1.40]	-1.52 (1.34) [-1.77 - -1.27]	-0.86 (1.13) [-1.62 - -0.10]	-1.11 (1.28) [-1.61 - -0.60]	F _{3,216} = 2.24, p= 0.085
MT, M (DE) [95% IC]	-0.81 (0.90) [-1.02 - -0.59]	-0.86 (0.71) [-0.99 - -0.73]	-0.81 (1.30) [-1.59 - -0.02]	-0.68 (0.76) [-0.99 - -0.38]	F _{3,220} = 0.32, p= 0.809
FE, M (DE) [95% IC]	-1.03 (1.11) [-1.30 - -0.76]	-0.98 (0.88) [-1.14 - -0.82]	-0.77 (0.78) [-1.24 - -0.29]	-0.61 (0.92) [-0.97 - -0.24]	F _{3,219} = 1.50, p= 0.216
CS, M (DE) [95% IC]	-0.71 (1.00) [-0.96 - -0.46]	-0.74 (0.99) [-0.93 - -0.55]	-0.67 (1.04) [-1.37 - 0.03]	-0.67 (0.79) [-0.98 - -0.36]	F _{3,205} = 0.05, p= 0.986
CG, M (DE) [95% IC]	-1.01 (0.69) [-1.17 - -0.8]	-0.95 (0.58) [-1.06 - -0.84]	-0.90 (0.84) [-1.41 - -0.39]	-0.80 (0.58) [-1.03 - -0.57]	F _{3,227} = 0.78, p= 0.506

Nota. Se ha empleado un análisis de varianza (ANOVA) para la comparación de medias entre los cuatro grupos de sujetos creados en función de la variante alélica Val158Met y los antecedentes de CO.

Abreviaturas; A, Atención; Clp, CI premórbido; CG, Cognición global; CS, Cognición social; DE, desviación estándar; FE, Función ejecutiva; IC, intervalo confianza; M, media; MT, Memoria de trabajo; MV, Memoria verbal, VP, Velocidad de procesamiento.



6.4.2. Interacción del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* y estatus socioeconómico parental sobre el rendimiento cognitivo en controles y pacientes PEP

Se compararon las puntuaciones en cada uno de los dominios cognitivos entre los cuatro grupos de sujetos formados en función del polimorfismo Val158met del gen *COMT* (portadores Val y Met/Met) y el ESE parental (alto y bajo): portadores Val con alto ESE parental, portadores Val con bajo ESE parental, Met/Met con alto ESE parental y Met/Met con bajo ESE parental.

En el grupo control los análisis de varianza (ANOVA) mostraron que los portadores Val con bajo ESE parental obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas que los portadores Val y alto ESE parental en cognición global y que los Met/Met y alto ESE parental en memoria de trabajo.

En el grupo de pacientes, los portadores Val con bajo ESE parental obtuvieron peores puntuaciones que los portadores Val con alto ESE parental en cuatro dominios cognitivos: CI premórbido, memoria verbal, memoria de trabajo y cognición global. En memoria verbal y cognición global, los pacientes portadores Val con bajo ESE parental demostraron además peor rendimiento que los pacientes Met/Met con alto ESE parental. En función ejecutiva el ANOVA fue asimismo significativo pero dado que la diferencia era pequeña no se apreciaron las diferencias en las comparaciones por pares.

Todas las comparaciones significativas se mantuvieron en los análisis de covarianza (ANCOVA). Las **tablas 23 y 24** resumen las puntuaciones obtenidas en cada uno de los dominios cognitivos por los cuatro grupos de sujetos y su comparación estadística del grupo control y de pacientes PEP. La representación gráfica de todos los dominios cognitivos estimados en los cuatro grupos puede verse en la **figura 9**.

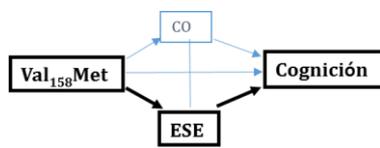


Tabla 23. Dominios cognitivos en función del polimorfismo Val158Met del gen COMT y estatus socioeconómico parental en controles.

COMT ESE	Portadores Val		Met/Met		Comparación entre los cuatro grupos
	Alto (N=104)	Bajo (N=84)	Alto (N=27)	Bajo (N=13)	
Clp, m (DE) [95% IC]	0.11 (1.04) [-0.09 - 0.3]	-0.31 (0.88) [-0.59 - -0.04]	0.07 (1.02) [-0.34 - 0.47]	-0.09 (0.73) [-0.71 - 0.52]	F _{3.190} = 1.89, p= 0.134
VP, m (DE) [95% IC]	0.04 (0.62) [-0.07 - 0.16]	-0.14 (0.7) [-0.36 - 0.08]	0.01 (0.65) [-0.24 - 0.27]	0.07 (0.48) [-0.33 - 0.47]	F _{3.192} = 0.93, p= 0.430
AT, m (DE) [95% IC]	0.07 (1.04) [-0.13 - 0.26]	-0.19 (0.93) [-0.5 - 0.13]	-0.06 (0.83) [-0.39 - 0.28]	0.16 (1.24) [-0.88 - 1.2]	F _{3.182} = 0.68, p= 0.563
MV, m (DE) [95% IC]	0.03 (0.89) [-0.14 - 0.19]	-0.23 (0.94) [-0.53 - 0.08]	0.26 (0.72) [-0.02 - 0.55]	-0.18 (0.77) [-0.82 - 0.47]	F _{3.186} = 1.84, p= 0.142
MT, m (DE) [95% IC]	0.06 (0.86) [-0.1 - 0.22]	-0.32 (0.81) [-0.58 - -0.07]	0.26 (0.85) [-0.08 - 0.6]	-0.03 (1.08) [-0.94 - 0.87]	F _{3.189} = 2.99, p= 0.032 , d= 0.44
FE, m (DE) [95% IC]	-0.01 (0.59) [-0.12 - 0.1]	-0.07 (0.69) [-0.29 - 0.14]	0.14 (0.47) [-0.05 - 0.32]	0.24 (0.46) [-0.14 - 0.62]	F _{3.190} = 1.11, p= 0.347
CS, m (DE) [95% IC]	0 (0.9) [-0.17 - 0.16]	0.11 (0.88) [-0.18 - 0.4]	-0.26 (0.8) [-0.57 - 0.06]	0.35 (0.5) [-0.07 - 0.76]	F _{3.185} = 1.39, p= 0.247
CG, m (DE) [95% CI]	0.04 (0.47) [-0.05 - 0.12]	-0.19 (0.49) [-0.35 - -0.04]	0.08 (0.42) [-0.08 - 0.24]	0.07 (0.42) [-0.28 - 0.42]	F _{3.193} = 3.03, p= 0.031 , d= 0.44

Nota. Se ha empleado un análisis de varianza (ANOVA) para la comparación de medias. Los valores significativos en negrita. Tamaño del efecto (d Cohen) de las comparaciones significativas.

*Se comprobó si la significación se mantenía controlando por las covariables (edad, sexo, etnia y GAF) a través de un modelo lineal general. MT: F_{1,189}= 3.28, p= 0.022, η²= 0.051 (d=0.46), r²=6.4%; CG: F_{1,193}= 3.53, p= 0.016, η²= 0.054 (d=0.48), r²=10.5%;

Abreviaturas; A, Atención; Clp, CI premórbido; CG, Cognición global; CS, Cognición social; DE, desviación estándar; FE, Función ejecutiva; IC, intervalo confianza; M, media; MT, Memoria de trabajo; MV, Memoria verbal, VP, Velocidad de procesamiento.

Pos hoc. Tras prueba de Levene se confirma que las varianzas son iguales por lo que se realiza pos hoc Tukey: MT: Met/Met y alto SES > Portadores Val y bajo ESE (p=0.033); CG: portadores Val y alto ESE > portadores Val y bajo ESE (p=0.032).

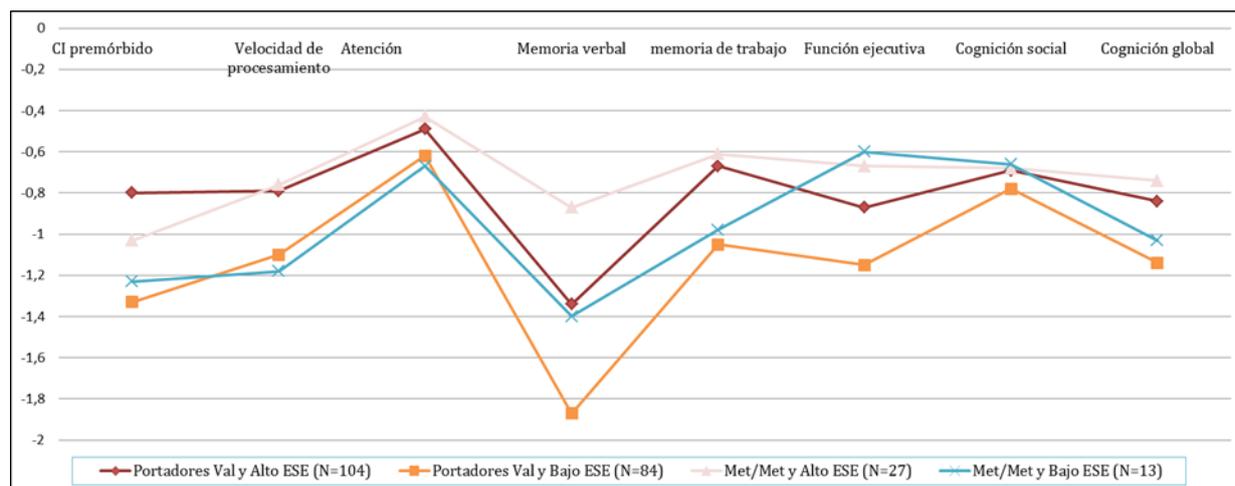
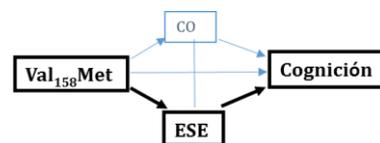


Figura 9. Dominios cognitivos en función del polimorfismo Val158Met del gen COMT y estatus socioeconómico parental en el grupo de pacientes.

Tabla 24. Dominios cognitivos en función del polimorfismo Val158Met del gen COMT y estatus socioeconómico parental en pacientes.

COMT ESE	Portadores Val		Met/Met		Comparación entre los cuatro grupos
	Alto (N=104)	Bajo (N=84)	Alto (N=27)	Bajo (N=13)	
CIp, m (DE)	-0.80 (1.08)	-1.33 (0.91)	-1.03 (1.00)	-1.23 (1.10)	F _{3,223} = 4.36. p= 0.005 , d= 0.49
[95% IC]	[-1.01 - -0.59]	[-1.53 - -1.13]	[-1.43 - -0.63]	[-1.90 - -0.57]	F _{3,223} = 2.25. p= 0.083
VP, m (DE)	-0.79 (0.92)	-1.10 (0.93)	-0.76 (0.84)	-1.18 (1.13)	F _{3,196} = 0.49. p= 0.691
[95% IC]	[-0.97 - -0.61]	[-1.30 - -0.89]	[-1.09 - -0.43]	[-1.87 - -0.50]	F _{3,216} = 5.16. p= 0.002 , d= 0.54
AT, m (DE)	-0.49 (0.93)	-0.62 (0.90)	-0.43 (0.97)	-0.67 (0.79)	F _{3,220} = 4.06. p= 0.008 , d= 0.47
[95% IC]	[-0.68 - -0.30]	[-0.84 - -0.41]	[-0.82 - -0.03]	[-1.24 - -0.11]	F _{3,219} = 2.76. p= 0.043 , d= 0.39
MV, m (DE)	-1.34 (1.24)	-1.87 (1.27)	-0.87 (1.14)	-1.40 (1.39)	F _{3,209} = 0.15. p= 0.932
[95% IC]	[-1.59 - -1.10]	[-2.16 - -1.59]	[-1.33 - -0.41]	[-2.28 - -0.51]	F _{3,227} = 4.93. p= 0.002 , d= 0.51
MT, m (DE)	-0.67 (0.75)	-1.05 (0.78)	-0.61 (0.98)	-0.98 (0.90)	
[95% IC]	[-0.82 - -0.53]	[-1.22 - -0.87]	[-1.00 - -0.23]	[-1.56 - -0.41]	
FE, m (DE)	-0.87 (0.93)	-1.15 (1.00)	-0.67 (0.98)	-0.60 (0.62)	
[95% IC]	[-1.06 - -0.69]	[-1.38 - -0.93]	[-1.07 - -0.30]	[-0.97 - -0.23]	
CS, m (DE)	-0.69 (1.00)	-0.78 (0.97)	-0.68 (0.79)	-0.66 (1.02)	
[95% IC]	[-0.89 - -0.49]	[-1.01 - -0.55]	[-1.00 - -0.36]	[-1.31 - -0.01]	
CG, m (DE)	-0.84 (0.61)	-1.14 (0.60)	-0.74 (0.63)	-1.03 (0.73)	
[95% CI]	[-0.96 - -0.72]	[-1.27 - -1.01]	[-0.99 - -0.49]	[-1.47 - -0.59]	

Nota. Se ha empleado un ANOVA para la comparación de medias. Los valores significativos en negrita. Tamaño del efecto (d Cohen) de las comparaciones significativas.

*Las comparaciones significativas se controlaron por edad, sexo, etnia y PANSS total, con un modelo lineal general. CIp: F_{1,221}= 4.45, p= 0.005, η²= 0.059 (d=0.50), r²=14.8%; MV: F_{1,215}= 5.04, p= 0.002, η²= 0.068 (d=0.54), r²=9.2%; MT: F_{1,219}= 4.20, p= 0.007, η²= 0.056 (d=0.49), r²=11.7%; FE: F_{1,218}= 3.15, p= 0.026, η²= 0.043 (d=0.42), r²=4.4%; CG: F_{1,224}= 5.73, p= 0.001, η²= 0.073 (d=0.56), r²=16.4%.

Abreviaturas; A, Atención; CIp, CI premórbido; CG, Cognición global; CS, Cognición social; DE, desviación estándar; FE, Función ejecutiva; IC, intervalo confianza; M, media; MT, Memoria de trabajo; MV, Memoria verbal, VP, Velocidad de procesamiento.

Pos hoc. Hay homogeneidad de varianza (según Levene) por lo que se utiliza Tukey:

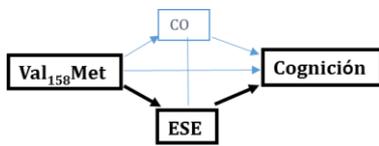
CIp: Portadores Val y alto ESE > portadores Val y bajo ESE (p=0.003);

MV: Met/Met y alto ESE > portadores Val y bajo ESE (p=0.002); portadores Val y alto ESE > portadores Val y bajo ESE (p=0.026);

MT: Portadores Val y alto ESE > portadores Val y bajo ESE (p=0.011);

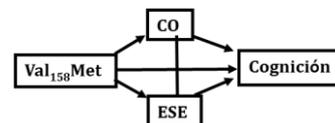
FE: las comparaciones por pares no mostraron una significación <0.05.

CG: Met/Met y alto ESE > portadores Val y bajo ESE (p=0.017); portadores Val y alto > portadores Val y bajo ESE (p=0.006).



Resultados

En los dominios cognitivos en los que se encontraron diferencias significativas en los análisis de varianza, se quiso comprobar si existía una influencia de la interacción entre las variables Val158Met del gen *COMT* y ESE parental sobre dichos dominios cognitivos. El efecto de la interacción entre el polimorfismo Val158Met del gen *COMT* y el ESE parental sobre los dominios cognitivos no fue estadísticamente significativa para ninguno de los dominios cognitivos según el modelo lineal general. Dichos ANOVAs comprendía cada dominio cognitivo como variables dependientes y el polimorfismo Val158Met del gen *COMT*, el ESE parental y su interacción como variables independientes. Se realizó sin y con ajuste de las siguientes covariables: edad, sexo, etnia, PAS total, GAF (en controles) y PANSS (en pacientes).



6.4.3. Interacción del polimorfismo Val158Met del gen *COMT*, complicaciones obstétricas y estatus socioeconómico parental sobre el rendimiento cognitivo controles y pacientes PEP

Se realizaron los ANOVAs del rendimiento cognitivo obtenido en los ocho grupos de sujetos creados a partir de las variables polimorfismo Val158Met del gen *COMT*, los antecedentes de CO y el ESE parental en ambos grupos de pacientes y controles: portadores Val con CO y bajo ESE parental, portadores Val con CO y alto ESE parental, portadores Val sin CO y bajo ESE parental, portadores Val sin CO y alto ESE parental, Met/Met con CO y bajo ESE parental, Met/Met con CO y alto ESE, Met/Met y bajo ESE parental, Met/Met sin CO y alto ESE parental.

En el grupo control, a pesar de que el ANOVA mostró diferencias significativas en el dominio cognitivo de atención, las comparaciones por pares entre los ocho grupos no mostraron diferencias significativas en ninguna de ellas.

En el grupo de pacientes se observaron diferencias significativas en los dominios cognitivos de CI premórbido, memoria verbal, memoria de trabajo y cognición global. Los análisis *post hoc*s evidenciaron que en todos los dominios cognitivos, los pacientes portadores Val sin CO y bajo ESE parental puntuaron significativamente más bajo que el grupo de sujetos portadores Val sin CO y alto ESE parental.

Las **tablas 25 y 26** detallan estos resultados en pacientes y controles.

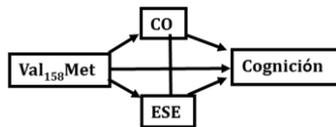


Tabla 25. Dominios cognitivos en función del polimorfismo Val158Met del gen COMT, complicaciones obstétricas y estatus socioeconómico en controles.

COMT	Portador Val (N= 188)				Met/Met (N=40)				Comparación entre los ocho grupos
	Sí (N=73)		No (N=115)		Sí (N=13)		No (N=27)		
ESE	Alto (N=37)	Bajo (N=36)	Alto (N=67)	Bajo (N=48)	Alto (N=7)	Bajo (N=6)	Alto (N=20)	Bajo (N=7)	
CIp, M (DE) [95% IC]	0.08 (1.05) [-0.32 - 0.49]	0.15 (0.88) [-0.59 - 0.89]	0.12 (1.04) [-0.11 - 0.34]	-0.42 (0.85) [-0.72 - -0.12]	-0.11 (1.08) [-1.46 - 1.24]	-0.05 (1.28) [-3.23 - 3.13]	0.11 (1.03) [-0.35 - 0.56]	-0.12 (0.35) [-0.55 - 0.31]	F _{7,190} = 1.14, p= 0.343
VP, M (DE) [95% IC]	0.07 (0.82) [-0.25 - 0.38]	0.03 (0.85) [-0.69 - 0.74]	0.04 (0.54) [-0.08 - 0.15]	-0.18 (0.67) [-0.42 - 0.05]	-0.05 (0.68) [-0.9 - 0.8]	-0.01 (0.25) [-0.64 - 0.62]	0.03 (0.65) [-0.26 - 0.32]	0.12 (0.6) [-0.63 - 0.86]	F _{7,192} = 0.51, p= 0.825
AT, M (DE) [95% IC]	-0.38 (0.95) [-0.75 - -0.01]	0.39 (0.81) [-0.36 - 1.14]	0.22 (1.03) [-0.01 - 0.44]	-0.32 (0.91) [-0.67 - 0.02]	-0.38 (0.57) [-1.09 - 0.33]	-0.44 (0.64) [-2.03 - 1.15]	0.02 (0.87) [-0.38 - 0.41]	0.52 (1.44) [-1.27 - 2.3]	F _{7,182} = 2.20, p= 0.036
MV, M (DE)[95% IC]	0.12 (0.78) [-0.19 - 0.42]	-0.2 (1.19) [-1.2 - 0.8]	0 (0.93) [-0.2 - 0.2]	-0.24 (0.89) [-0.56 - 0.09]	0.17 (0.79) [-0.8 - 1.15]	-0.39 (0.42) [-1.44 - 0.66]	0.28 (0.72) [-0.04 - 0.6]	-0.05 (0.94) [-1.21 - 1.12]	F _{7,186} = 0.88, p= 0.526
MT, M (DE) [95% IC]	-0.02 (0.75) [-0.31 - 0.27]	-0.28 (0.96) [-1.09 - 0.52]	0.09 (0.9) [-0.1 - 0.28]	-0.33 (0.78) [-0.61 - -0.05]	-0.4 (1) [-1.64 - 0.84]	0.1 (0.79) [-1.87 - 2.07]	0.41 (0.76) [0.07 - 0.75]	-0.11 (1.31) [-1.74 - 1.51]	F _{7,190} = 0.78, p= 0.602
FE, M (DE) [95% IC]	0.13 (0.38) [-0.01 - 0.28]	-0.15 (0.72) [-0.75 - 0.45]	-0.05 (0.64) [-0.19 - 0.09]	-0.06 (0.7) [-0.3 - 0.19]	0.12 (0.45) [-0.44 - 0.68]	0.29 (0.49) [-0.92 - 1.5]	0.14 (0.48) [-0.07 - 0.35]	0.21 (0.5) [-0.4 - 0.83]	F _{7,190} =0.78, p=0.602
CS, M (DE) [95% IC]	0.12 (0.62) [-0.12 - 0.36]	0.05 (1.05) [-0.91 - 1.02]	-0.04 (0.98) [-0.26 - 0.17]	0.12 (0.85) [-0.19 - 0.43]	0.04 (0.56) [-0.66 - 0.74]	0 (0.5) [-1.24 - 1.25]	-0.32 (0.85) [-0.7 - 0.05]	0.55 (0.4) [0.05 - 1.05]	F _{7,185} = 0.91, p= 0.504
CG, M (DE) [95% CI]	0.02 (0.44) [-0.15 - 0.19]	-0.06 (0.66) [-0.61 - 0.49]	0.04 (0.48) [-0.06 - 0.14]	-0.23 (0.45) [-0.38 - -0.07]	-0.09 (0.3) [-0.45 - 0.28]	-0.07 (0.11) [-0.35 - 0.21]	0.12 (0.44) [-0.07 - 0.31]	0.16 (0.52) [-0.49 - 0.81]	F _{7,193} =1.59, p= 0.141

Nota. Se ha empleado la prueba ANOVA para la comparación de medias de las variables cuantitativas dominios cognitivos entre ocho grupos de sujetos en función el polimorfismo Val158Met, los antecedentes de C y ESE parental. Valores significativos marcados en negrita. Tamaño del efecto: Atención: d= 0.59

Abreviaturas; A, Atención; CIp, CI premórbido; CG, Cognición global; CS, Cognición social; DE, desviación estándar; FE, Función ejecutiva; IC, intervalo confianza; M, media; MT, Memoria de trabajo; MV, Memoria verbal, VP, Velocidad de procesamiento.

*Se comprobó si la significación se mantenía controlando por las covariables (edad, sexo, etnia y GAF) con un modelo lineal general. AT: F_{1,189}= 3.28, p= 0.022, η²= 0.051 (d= 0.464), r²=6.4%;

Post hoc: AT, no significativa ninguna comparación por pares

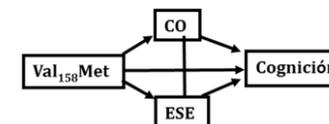


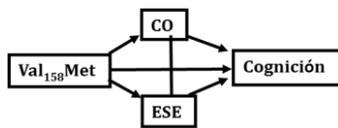
Tabla 26. Dominios cognitivos en función del polimorfismo Val158Met del gen COMT, complicaciones obstétricas y estatus socioeconómico en pacientes.

COMT	Portador Val (N= 188)				Met/Met (N=40)				Comparación entre los ocho grupos
CO	Sí (N=73)		No (N=115)		Sí (N=13)		No (N=27)		
ESE	Alto (N=37)	Bajo (N=36)	Alto (N=67)	Bajo (N=48)	Alto (N=7)	Bajo (N=6)	Alto (N=20)	Bajo (N=7)	
Cip, M (DE) [95% IC]	-0.99 (1.19) [-1.40 - -0.58]	-1.12 (0.94) [-1.44 - -0.80]	-0.70 (1.01) [-0.94 - -0.45]	-1.49 (0.86) [-1.75 - -1.23]	-1.04 (1.32) [-2.26 - 0.18]	-1.26 (1.46) [-2.79 - 0.27]	-1.03 (0.91) [-1.45 - -0.60]	-1.21 (0.80) [-1.21 - 0.47]	F_{7,223} = 2.54, p = 0.016 , d = 0.57
VP, M (DE) [95% IC]	-0.89 (1.11) [-1.27 - -0.50]	-0.98 (0.84) [-1.26 - -0.69]	-0.74 (0.82) [-0.94 - -0.54]	-1.19 (0.99) [-1.48 - -0.89]	-0.58 (0.82) [-1.33 - 0.18]	-1.16 (1.46) [-2.70 - 0.38]	-0.82 (0.86) [-1.23 - -0.42]	-1.20 (0.87) [-2.01 - -0.40]	F _{7,223} = 1.23, p = 0.288
AT, M (DE) [95% IC]	-0.52 (1.10) [-0.94 - -0.11]	-0.66 (0.92) [-0.99 - -0.32]	-0.47 (0.84) [-0.69 - -0.26]	-0.60 (0.89) [-0.88 - -0.31]	-0.16 (0.57) [-0.76 - 0.43]	-0.85 (0.71) [-1.74 - 0.04]	-0.51 (1.06) [-1.00 - -0.01]	-0.50 (0.91) [-1.63 - 0.63]	F _{7,196} = 0.37 p = 0.920
MV, M (DE) [95% IC]	-1.70 (1.26) [-2.15 - -1.25]	-1.66 (1.11) [-2.03 - -1.28]	-1.16 (1.20) [-1.46 - -0.87]	-2.05 (1.37) [-2.47 - -1.63]	-0.28 (0.25) [-0.55 - -0.02]	-1.56 (1.42) [-3.32 - 0.21]	-1.04 (1.24) [-1.63 - -0.46]	-1.28 (1.47) [-2.64 - 0.08]	F _{7,216} = 3.40, p = 0.002 , d = 0.67
MT, M (DE) [95% IC]	-0.72 (0.88) [-1.02 - -0.42]	-0.89 (0.92) [-1.20 - -0.58]	-0.65 (0.68) [-0.82 - -0.48]	-1.18 (0.63) [-1.37 - -0.98]	-0.59 (1.45) [-1.93 - 0.75]	-1.06 (1.18) [-2.30 - 0.18]	-0.62 (0.80) [-1.00 - -0.24]	-0.90 (0.61) [-1.55 - -0.26]	F _{7,220} = 2.13, p = 0.042 , d = 0.69
FE, M (DE) [95% IC]	-0.90 (1.10) [-1.30 - -0.50]	-1.15 (1.13) [-1.54 - -0.76]	-0.86 (0.85) [-1.06 - -0.65]	-1.16 (0.90) [-1.43 - -0.89]	-0.78 (1.00) [-1.70 - 0.14]	-0.75 (0.53) [-1.30 - -0.19]	-0.65 (0.99) [-1.12 - -0.19]	-0.47 (0.70) [-1.12 - 0.18]	F _{7,219} = 1.22, p = 0.292
CS, M (DE) [95% IC]	-0.79 (0.99) [-1.14 - -0.43]	-0.64 (1.01) [-1.00 - -0.27]	-0.65 (1.01) [-0.90 - -0.40]	-0.90 (0.93) [-1.21 - -0.59]	-0.50 (1.05) [-1.61 - 0.60]	-0.88 (1.11) [-2.26 - 0.50]	-0.73 (0.72) [-1.07 - -0.39]	-0.50 (1.01) [-1.43 - 0.44]	F _{7,205} = 0.41, p = 0.897
CG, M (DE) [95% IC]	-1.00 (0.75) [-1.25 - -0.75]	-1.03 (0.62) [-1.24 - -0.82]	-0.75 (0.50) [-0.88 - -0.63]	-1.23 (0.58) [-1.40 - -1.06]	-0.64 (0.68) [-1.27 - -0.01]	-1.20 (0.97) [-2.22 - -0.18]	-0.77 (0.63) [-1.06 - -0.48]	-0.88 (0.46) [-1.31 - -0.45]	F _{7,227} = 3.20, p = 0.003 , d = 0.64

Nota. Se ha empleado la prueba ANOVA de los dominios cognitivos entre ocho grupos de sujetos en función el polimorfismo Val₁₅₈Met, los antecedentes de CO y ESEp. *Controlando por las covariables (edad, sexo, etnia y PANSS total a los dos meses) con un modelo lineal general. Cip: F_{1,221} = 3.15, p = 0.004, η² = 0.095 (d=0.65), r² = 16.6%; MV: F_{1,215} = 3.82, p = 0.001, η² = 0.116 (d=0.72), r² = 12.2%; MT: F_{1,219} = 2.43, p = 0.021, η² = 0.076 (d=0.57), r² = 11.8%; CG: F_{1,224} = 4.17, p < 0.001, η² = 0.121 (d=0.74), r² = 19.1%; Valores significativos marcados en negrita. Tamaño del efecto de los resultados significativos (d Cohen) a continuación de la comparación.

Abreviaturas: A, Atención; Cip, CI premórbido; CG, Cognición global; CS, Cognición social; DE, desviación estándar; FE, Función ejecutiva; IC, intervalo confianza; M, media; MT, Memoria de trabajo; MV, Memoria verbal; VP, Velocidad de procesamiento.

Post hoc: Cip: Valc sin CO y alto ESE > Valc sin CO y bajo ESE (p=0.001) (Tukey);
 MV: Valc sin Co y bajo ESE < portadores Val sin CO y alto ESE (0.007) = Met/Met con CO y alto ESE (0.026) (Tukey);
 MT: Valc sin CO y alto ESE > Valc sin CO y bajo ESE (p=0.002) (Games-Howell);
 CG: Valc sin CO y alto ESE > Valc sin CO y bajo ESE (p=0.001) (Tukey).



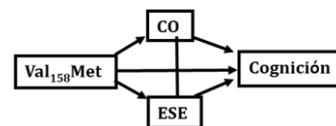
En los dominios cognitivos cuya comparación resultó significativa en el grupo de pacientes o de controles, se utilizó un modelo lineal general para cada dominio cognitivo con el fin de examinar una posible interacción triple entre el polimorfismo Val158Met del gen *COMT*, los antecedentes de CO y el ESE parental sobre los dominios cognitivos. Dichos modelos incluían cada dominio cognitivo como variable dependiente, el polimorfismo Val158Met de gen *COMT*, las CO, el ESE parental y su interacción como variables independientes. Se mostró una influencia significativa de la interacción triple (Val158Met del gen *COMT*, las CO, el ESE parental) sobre los dominios cognitivos de memoria verbal y cognición global en el grupo de pacientes PEP y de atención en el grupo control. Tras ajustarlo por las covariables edad, sexo, etnia, PANSS total en el grupo de pacientes y GAF en el grupo control únicamente se mantuvo la relación significativa sobre la cognición global en el grupo de pacientes. Los resultados de las interacciones triples se incluyen en la **tabla 27**.

Tabla 27. Influencia de interacción del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* antecedentes de complicaciones obstétricas y estatus socioeconómico parental en controles y pacientes.

Dominios cognitivos	Interacción triple en controles, (Tamaño del efecto, η^2 , d cohen), % varianza explicada del modelo	Interacción triple en pacientes, (Tamaño del efecto, η^2 , d cohen), % varianza explicada del modelo
Clp	$F_{1,192} = 0.20$, $p = 0.821$, 1.8% ^j	$F_{1,223} = 2.31$, $p = 0.101$, 4.6%
AT	$F_{2,182} = 4.18$, $p = \mathbf{0.017}$, (0.05, 0.44), 4.4%	$F_{1,196} = 0.46$, $p = 0.634$, 2.3%
MV	$F_{1,186} = 0.067$, $p = 0.935$, 0.05%	$F_{2,216} = 3.58$, $p = \mathbf{0.030}$, (0.03, 0.37), 7.2%
MT	$F_{1,189} = 1.00$, $p = 0.372$, 3.1%	$F_{1,220} = 1.10$, $p = 0.335$, 3.5%
CG	$F_{1,193} = 0.43$, $p = 0.654$, 2.1%	$F_{2,227} = 3.58$, $p = \mathbf{0.030}$, (0.03, 0.36), 6.3%
<p>Nota. Modelo lineal general de la influencia de la interacción de 1) <i>COMT</i> con 2) antecedentes de CO y 3) ESE sobre los dominios cognitivos. Valores significativos marcados en negrita. Abreviaturas; A, Atención; Clp, CI premórbido; CG, Cognición global; CS, Cognición social; DE, desviación estándar; FE, Función ejecutiva; MT, Memoria de trabajo; MV, Memoria verbal, VP, Velocidad de procesamiento. Las interacciones significativas controladas por edad, sexo, etnia, GAF en controles y PANSS en pacientes: en pacientes MV: $F_{1,215} = 3.85$, $p = 0.051$, ($\eta^2 = 0.019$) (d= 0.28), 12.2%; CG: $F_{1,224} = 5.17$, $p = 0.024$, ($\eta^2 = 0.024$) (d= 0.31), 19.1%; en controles, AT: $F_{1,178} = 2.168$, $p = 0.143$, ($\eta^2 = 0.13$) (d= 0.77), 9.1%</p>		

Para poder interpretar esa interacción, se segmentó la muestra por la variable genética y se analizó una interacción doble (antecedentes de CO y ESE parental).

Resultados



Dicha interacción doble (CO*ESE parental) resultó significativa en el grupo de pacientes portadores Val ($F_{1, 187}=6.31$, $p= 0.013$; $\eta^2=0.033$ ($d= 0.33$); 7.5% de varianza explicada del modelo) pero no en el de pacientes Met/Met ($F_{1, 39}= 0.92$, $p= 0.345$; $\eta^2=0.025$ ($d=0.320$); 1.0% de varianza explicada del modelo). Dichos resultados se mantuvieron tras controlar por sexo, etnia, edad y PANSS total (portadores Val: $F_{1,184}=8.36$, $p= 0.004$; $\eta^2=0.045$ ($d=0.434$); 14.8%; Met/Met: $F_{1, 39}= 1.91$, $p= 0.176$; $\eta^2=0.056$ ($d=0.487$); 39.3%).

Se realizaron comparaciones por pares entre los grupos formados en función de los antecedentes de CO y el ESE parental: sin antecedentes de CO y alto ESE parental (ningún factor de riesgo), sin antecedentes de CO y bajo ESE parental (un factor de riesgo), con antecedentes de CO y alto ESE parental (un factor de riesgo) y con antecedentes de CO y bajo ESE parental (dos factores de riesgo). En el grupo de pacientes portadores Val sin antecedentes de CO y alto ESE parental (ningún factor de riesgo) tenían puntuaciones significativamente más altas en cognición global que los pacientes sin antecedentes de CO y bajo ESE parental (un factor de riesgo), con antecedentes de CO y alto ESE parental (un factor de riesgo) y con antecedentes de CO y bajo ESE parental (dos factores de riesgo). Las comparaciones por pares pueden verse representadas gráficamente en **figura 10**.

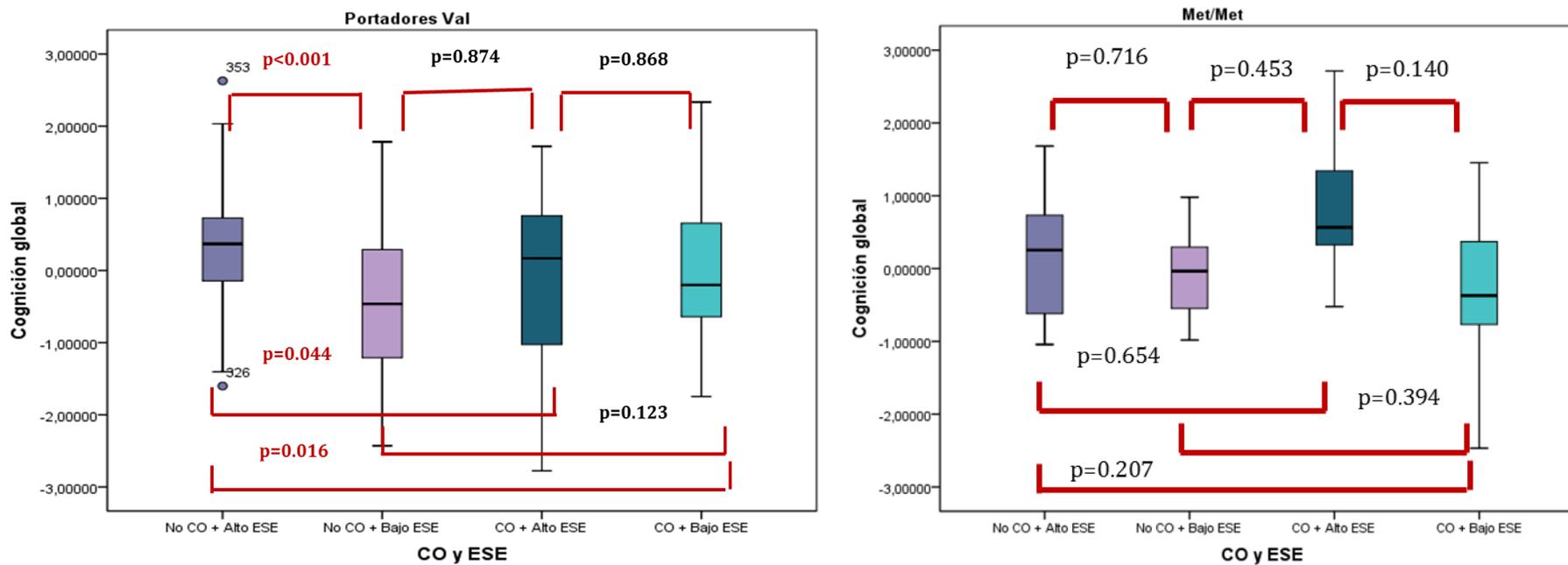
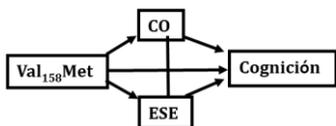


Figura 10. Comparaciones por pares de los factores ambientales (complicaciones obstétricas y estatus socioeconómico parental) en los grupos de pacientes portadores Val y Met/Met.

6.5. Modelo de ecuaciones estructurales: influencia de la interacción entre polimorfismo Val158Met del gen COMT, antecedentes de complicaciones obstétricas y estatus socioeconómico parental sobre el rendimiento cognitivo

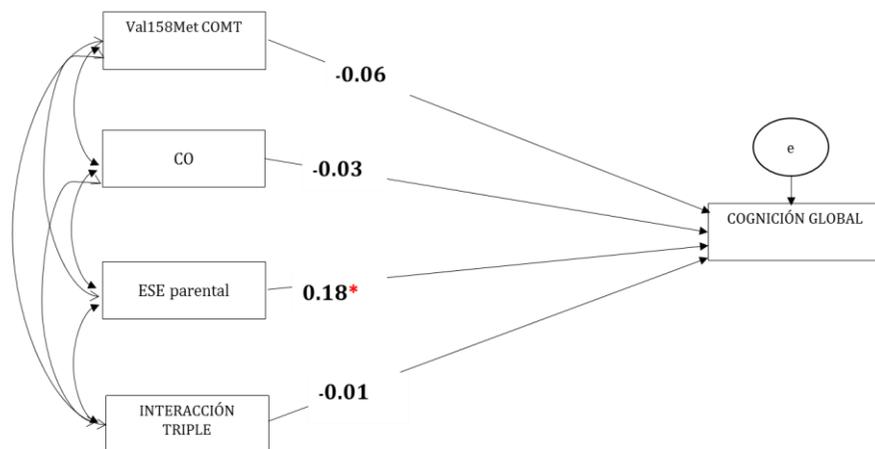
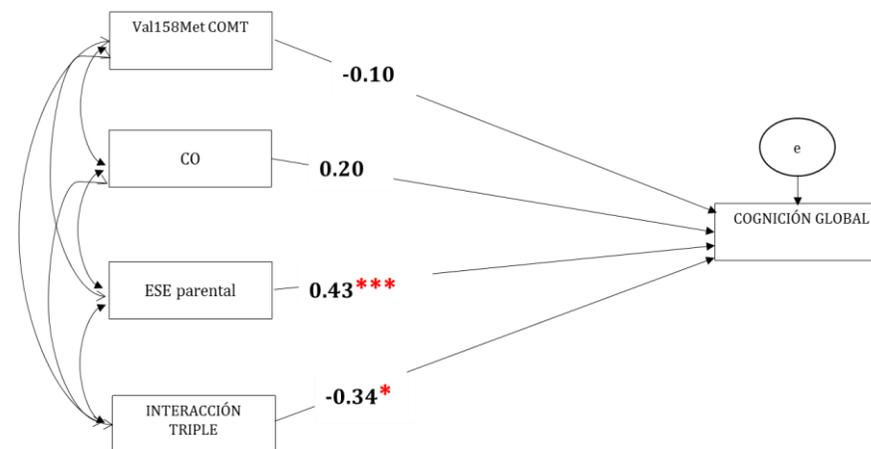
Se introdujeron las siguientes variables en el análisis de rutas: polimorfismo Val158Met del gen *COMT*, las CO, el ESE parental y su interacción que actuaban como variables independientes o exógenas (no causadas por otra variable en el modelo propuesto) y como dependientes el índice global de cognición global en el primer análisis de rutas y los dominios cognitivos concretos que habían mostrado una significación positiva en los modelos lineales generales anteriores en el segundo: CI premórbido, atención, memoria verbal y memoria de trabajo. Dicho modelo genético-ambiental plantea relaciones predictivas (representadas por flechas unidireccionales) de los dominios cognitivos por las variables independientes más un componente error (que representa otras variables que puedan influir y por las que no se controle y se representa con un círculo).

Se trata de un modelo saturado ya que el número de parámetros a estimar es el mismo que el número de variables que posee el modelo y, por lo tanto, los grados de libertad son 0.

Las estimaciones estandarizadas de todas las relaciones se incluyen y describen gráficamente en las **figuras 11 y 12**.

El porcentaje de varianza explicada de la cognición global en el primer modelo fue de 3.1% en controles y 9.7% en pacientes. En el segundo modelo, el porcentaje de varianza explicada del CI premórbido fue de un 2.2% y un 7.1%, de la atención un 4.5% y 0.7%, de la memoria verbal un 3.0% y 9.3% y de la memoria de trabajo un 5.1% y 6.7%, en controles y pacientes respectivamente.

Figura 11. Análisis de ruta en controles y pacientes I.

ControlesPacientes

Nota. Análisis de ruta en pacientes y controles. Estimaciones estandarizadas de cada regresión de las variables a las independientes (COMT Val158Met, CO, ESE parental y la interacción de las tres) sobre las dependientes (dominios cognitivos).

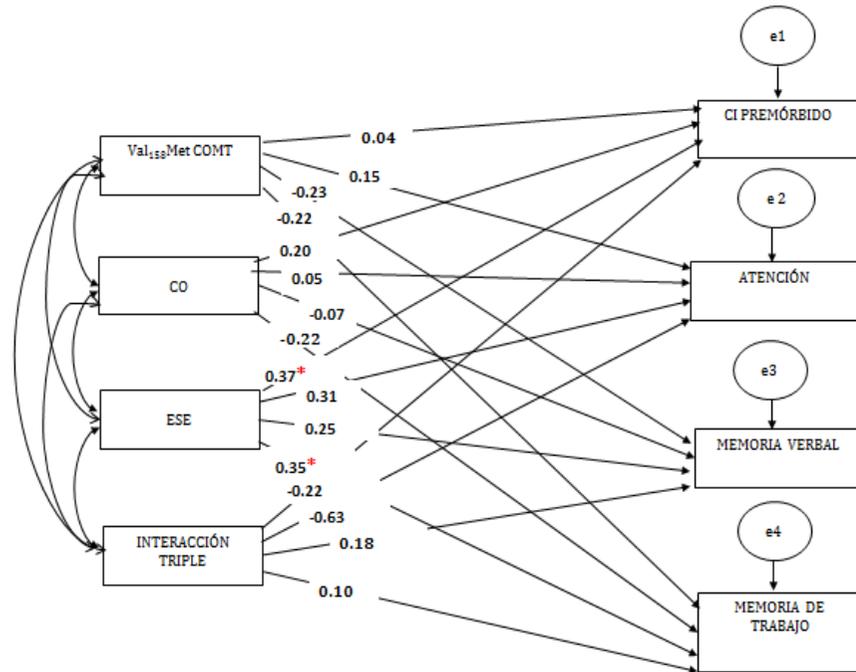
Significación: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

Ab: CO, complicaciones obstétricas; ESE, estatus socioeconómico parental.

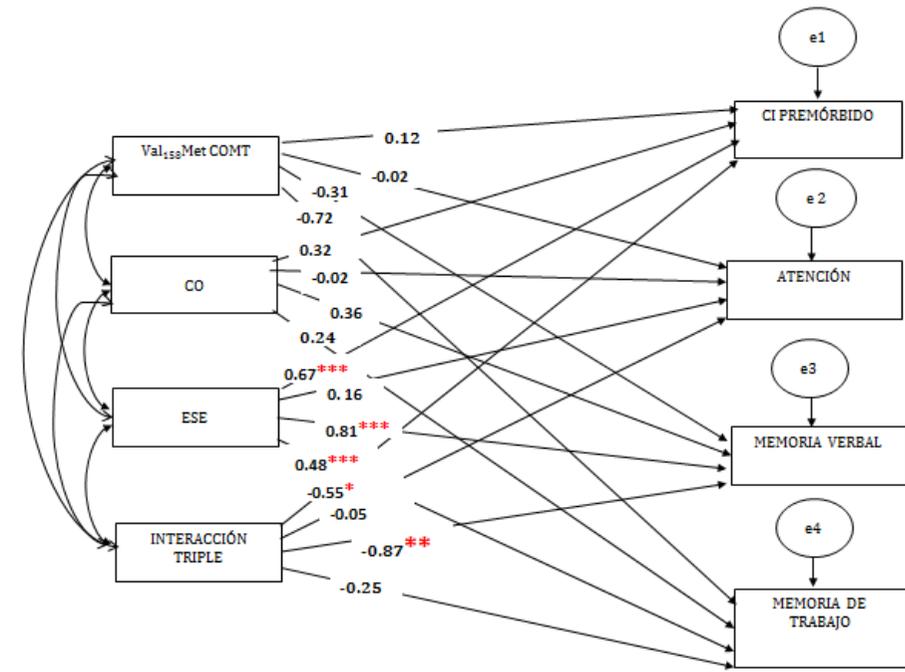
Resultados

Figura 12. Análisis de ruta en controles y pacientes II.

Controles



Pacientes



Nota. Análisis de ruta en pacientes y controles. Estimaciones estandarizadas de cada regresión de las variables a las independientes (COMT Val158Met, CO, ESE parental y la interacción de las tres) sobre las dependientes (dominios cognitivos).

Significación: *p<0.05; **p<0.01; ***p< 0.001.

Ab: CO, complicaciones obstétricas; ESE, estatus socioeconómico parental.

6.5.1. Análisis multigrupo

Por último, para comprobar si la influencia de la interacción triple sobre las medidas cognitivas difería entre la muestra de pacientes PEP y la muestra de controles, se realizó un análisis multigrupo.

En el primer modelo (que incluía la cognición global), el valor del estadístico chi-cuadrado fue de $X^2= 381.6$, $gl= 12$ y el valor de chi-cuadrado del modelo con restricciones (en el que las saturaciones de la interacción triple sobre la cognición eran fijadas en ambas muestras) fue de $X^2=383.8$, $gl= 13$. La probabilidad asociada a la diferencia de los índices de ajuste de los dos modelos fue de $p= 0.138$. En el segundo modelo (con los dominios cognitivos de CI premórbido, atención, memoria verbal y memoria de trabajo) el valor del estadístico chi cuadrado fue de $X^2= 119.8$, $gl= 12$ y en el modelo con restricciones fue de $X^2=128.0$, $gl= 16$. La probabilidad asociada a la diferencia de los índices de ajuste de los dos modelos fue de $p= 0.085$.

Dado que la significación fue mayor que 0.05, se asume que la interacción triple no influye de forma significativamente distinta en el grupo de PEP que en el grupo de controles. Sin embargo, cuando se tuvieron en cuenta los cuatro dominios cognitivos se observó una tendencia a la significación (en el sentido de que la influencia de la interacción triple es mayor en el grupo de controles y en el grupo de pacientes).

6.6. Resumen de los resultados

Variables independientes (polimorfismo del gen COMT, complicaciones obstétricas, estatus socioeconómico parental)

1. No se encontraron diferencias en la **distribución alélica del gen COMT** entre controles y pacientes con primeros episodios psicóticos (PEP). Tampoco se encontraron diferencias en distribución alélica entre individuos con y sin complicaciones obstétricas (CO) ni entre individuos con alto o bajo estatus socioeconómico (ESE) parental dentro de cada uno de los grupos diagnósticos (controles y pacientes con PEP). En el grupo de pacientes, los portadores Val tuvieron mayor duración de psicosis no tratada que los Met/Met, pero no se observó relación del genotipo con ninguna otra variable sociodemográfica ni clínica. En el grupo control no se encontraron diferencias cognitivas en función de la variante del gen COMT. Sin embargo, en el grupo de pacientes con PEP, los portadores Val tuvieron peor rendimiento en memoria verbal y en función ejecutiva que los pacientes Met/Met.

2. Los pacientes con PEP mostraron mayor proporción de **complicaciones obstétricas** (CO) que los controles. Los sujetos con y sin CO no obtuvieron puntuaciones estadísticamente diferentes en la tasa de alto y bajo ESE. Los pacientes con CO presentaron mayor gravedad clínica (impresión clínica y sintomatología psicótica) pero no peor rendimiento cognitivo que los pacientes sin CO. Sin embargo, los controles con CO no mostraron peor funcionamiento ni ajuste premórbido pero sí peor rendimiento en atención (no en el resto de dominios cognitivos) que aquellos sin CO.

3. Los pacientes con PEP mostraron un **estatus socioeconómico** (ESE) parental más bajo que los controles. Los pacientes con bajo ESE parental tuvieron menor tasa de empleo, mayor gravedad de sintomatología psicótica, peor ajuste premórbido y peor rendimiento cognitivo que los pacientes con alto ESE parental. Los controles con bajo ESE parental presentaron menor tasa de empleo y peor rendimiento cognitivo que los controles con alto ESE parental. Este efecto se dio tanto en pacientes con PEP como en controles en los dominios cognitivos de memoria verbal, memoria de trabajo y cognición global.

Variable dependiente (rendimiento cognitivo)

4. Los pacientes con PEP mostraron un peor rendimiento cognitivo que los controles en todos los dominios cognitivos. Todos los dominios de neurocognición correlacionaron entre sí tanto en pacientes con PEP como en controles. La cognición social no correlacionó con el resto de dominios en controles pero sí en pacientes. En ambos grupos, la edad correlacionó positivamente con el rendimiento cognitivo. Tanto en pacientes como en controles, una mejor cognición global se relacionó con un mejor funcionamiento general. Las dificultades en cognición social no se asociaron con el funcionamiento general en controles, pero sí en pacientes. En pacientes, un mejor rendimiento neurocognitivo se relacionó asimismo con menor gravedad de síntomas psicóticos, menor dosis de antipsicóticos y menor retraso en tratamiento (duración de psicosis no tratada).

Interacciones

5. En ambos grupos de sujetos (controles y pacientes con PEP) la interacción *COMT-CO* no mostró efecto sobre la cognición.

6. En ambos grupos de sujetos (controles y pacientes con PEP) el análisis de varianza cuando se tuvieron en cuenta *COMT* y *ESE* parental resultó significativa: el bajo *ESE* parental se relacionó con un peor rendimiento cognitivo y este efecto fue modulado por el gen *COMT*. El bajo *ESE* parental tuvo influencia negativa sobre la cognición global en los portadores Val pero no los Met/Met. Este efecto afectaba a más dominios y con mayor tamaño del efecto en el caso de los pacientes.

7. La interacción triple (genotipo *COMT*, *CO* y *ESE* parental) se mostró significativa en la cognición global del grupo de pacientes tras controlar por las covariables seleccionadas. Las variables ambientales (*CO* y *SES*) tuvieron influencia sobre el rendimiento cognitivo en los sujetos portadores Val pero no en los Met/Met. Concretamente, los pacientes PEP portadores Val con *CO* y/o bajo *ESE* obtuvieron menor rendimiento cognitivo que los pacientes PEP portadores Val sin *CO* y alto *ESE* parental.

8. Aplicando un modelo de ecuaciones estructurales a las variables estudiadas, calculamos que éstas explican un 9.7% de la varianza en cognición global y hasta un

Resultados

9.3% de la varianza en los dominios específicos (CI premórbido, atención, memoria verbal y memoria de trabajo) en pacientes, no siendo significativa en controles.

9. El análisis multigrupo mostró que, pese a que la interacción triple sobre la cognición fue significativa en el grupo de pacientes pero no en el de controles, el tamaño del efecto de esta interacción no fue significativamente diferente entre pacientes PEP y controles.

7. DISCUSIÓN



7.1. Hallazgos principales

Los resultados de este trabajo de tesis doctoral muestran que el rendimiento cognitivo de los pacientes con primeros episodios psicóticos (PEP) se ve afectado por el efecto sinérgico de los antecedentes de complicaciones obstétricas (CO), el estatus socioeconómico (ESE) parental y el polimorfismo Val158Met del gen *COMT*. En el caso de pacientes portadores Val, pero no en los Met/Met, la presencia de complicaciones obstétricas y/o bajo ESE tiene un efecto negativo sobre la cognición. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que el rendimiento cognitivo en PEP está mediado por una interacción gen-ambiente, siendo los portadores Val del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* más sensibles al efecto de los factores ambientales (Bilder et al., 2004).

Por otro lado, el polimorfismo Val158Met del gen *COMT* demostró poseer un efecto sobre los dominios de memoria verbal y función ejecutiva en los pacientes PEP, pero no en los controles. En concreto, los pacientes portadores Val obtuvieron peor rendimiento cognitivo que los pacientes Met/Met. Con respecto al efecto de cada uno de los factores ambientales sobre el rendimiento cognitivo, encontramos que los sujetos con bajo ESE parental obtuvieron un peor rendimiento cognitivo que aquellos con alto ESE en los dominios cognitivos de cociente intelectual (CI) premórbido, velocidad de procesamiento, memoria verbal, memoria de trabajo e índice general de cognición global, tanto en pacientes PEP como en controles. Sin embargo, los antecedentes de CO, por sí mismos, no mostraron tener efecto sobre los dominios cognitivos, ni en el grupo de pacientes PEP ni en el grupo de controles.

7.2. Caracterización del grupo de primeros episodios psicóticos

Las características de las muestras de pacientes PEP y controles incluidas en este proyecto son equivalentes a las de otros proyectos de investigación centrados en este tipo de población (Menezes et al., 2009).

Como era de esperar, el grupo de pacientes PEP tuvo un peor funcionamiento global (medido por la escala GAF) y un peor ajuste premórbido socio-académico (estimado por la escala PAS) que el grupo control. Estos datos son congruentes con caracterizaciones previas de pacientes PEP (Menezes et al., 2009). La presencia de peor ajuste socio-académico en estadios tempranos (infancia y adolescencia), antes del inicio de los

síntomas positivos del PEP, podría ser resultado de una afectación del neurodesarrollo, es decir, podría ser una manifestación temprana de la propia enfermedad (Kahn y Sommer, 2015). Este planteamiento es congruente con la tesis de que la alteración cognitiva constituye un endofenotipo de la psicosis (Mehta et al., 2013), siendo una de las dimensiones sintomáticas más precoces que aparecen durante el neurodesarrollo (Kahn y Sommer, 2015), presente al comienzo de la enfermedad en los PEP (Cuesta et al., 2015; Tandberg et al., 2011) e incluso antes de la aparición de los síntomas psicóticos, en las poblaciones de alto riesgo (Valli et al., 2012).

De forma similar a otras muestras con PEP, la muestra PEP incluida en este estudio presentó un déficit cognitivo con respecto al grupo control en los dominios cognitivos de atención, velocidad de procesamiento, memoria verbal, memoria de trabajo, función ejecutiva, cognición social y el índice general de cognición global. El déficit cognitivo en la esquizofrenia y otras psicosis se ha asociado con el pronóstico de la enfermedad y tiene gran repercusión en su funcionamiento global y laboral (Tandberg et al., 2012; Tandberg et al., 2011). En esta investigación, las habilidades cognitivas fueron medidas con una amplia batería de test neuropsicológicos que abarcaban los dominios cognitivos comúnmente afectados en PEP. En esta muestra de pacientes con PEP la cognición social se asoció, como los dominios neurocognitivos, con el funcionamiento global, característica no encontrada en el grupo control. En la muestra de controles, la cognición social no se relacionó con ningún otro dominio neurocognitivo ni con ninguna variable clínica o sociodemográfica. De los resultados de la tesis, se puede apoyar que la neurocognición y la cognición social funcionan, al menos en parte, como dominios independientes (Green et al., 2008; Mueller et al., 2015), siendo la cognición social (como se describe a continuación) menos afectada por las interacciones genético-ambientales.

7.3. Influencia de la variante Val del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* sobre la cognición

De forma similar a lo encontrado en estudios previos (Ira et al., 2013), en este estudio los pacientes portadores Val tuvieron un peor rendimiento cognitivo que los Met/Met en los dominios cognitivos de memoria verbal y función ejecutiva tras controlar por

edad, sexo, etnia y gravedad de los síntomas. Esta asociación no se dio en el grupo control.

El gen *COMT* ha sido considerado durante años un gen candidato para la psicosis en base a su posición cromosómica (por los resultados de estudios de asociación genética) y la función de la enzima para cuya síntesis codifica. Sin embargo, su rol específico en la psicosis es controvertido y se ha sugerido que principalmente tiene implicación en el pronóstico funcional y cognitivo, y menor efecto en el riesgo de desarrollar la patología (Costas et al., 2011; Farrell et al., 2015). El polimorfismo Val158Met del gen *COMT* se ha asociado frecuentemente con el rendimiento en los dominios cognitivos de atención, velocidad psicomotora, habilidad viso-perceptual, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo y función ejecutiva en poblaciones con y sin psicosis; en ambos casos los portadores Val han presentado un peor rendimiento cognitivo en comparación con los homocigotos Met (Diaz-Asper et al., 2008; Egan et al., 2001; Ira et al., 2013; Rosa et al., 2004).

Sin embargo, los resultados de distintos estudios muestran inconsistencias. En algunos estudios, el hallazgo de peor rendimiento cognitivo en el grupo de portadores Val que en el Met/Met aparece exclusivamente en el grupo de pacientes con esquizofrenia crónica (Ira et al., 2013) o en pacientes con PEP (Han et al., 2006) cuando se compara con controles sanos. Por el contrario, otros estudios han fracasado al tratar de replicar este resultado en PEP jóvenes (Bombin et al., 2013; Mata et al., 2008). Teniendo en cuenta que la varianza explicada por el genotipo Val158Met es pequeña (en nuestro caso menos del 10 % en combinación con dos factores ambientales), muchos otros factores que influyen en el rendimiento cognitivo, además de muchas diferencias metodológicas entre los estudios, pueden explicar la inconsistencia de los resultados.

A nivel celular, se ha descrito que las células de la región cortical prefrontal son altamente sensibles a algunas condiciones ambientales tales como el estrés, en las que la dopamina juega un rol cardinal (Del Arco y Mora, 2001). La dopamina, metabolizada por la enzima catecol-O-metiltransferasa (*COMT*), es considerada el neurotransmisor más importante en el lóbulo prefrontal y participa en el rendimiento cognitivo (Sagud et al., 2010). La variante genética Val aumenta el catabolismo de la dopamina, dando lugar a menores niveles de dopamina disponible, con la consiguiente repercusión en la

estructura y función de las regiones prefrontales, modulando el rendimiento en función ejecutiva (Ira et al., 2013). El hecho de que la memoria verbal no se haya relacionado en estudios previos con el polimorfismo Val158Met del gen *COMT* puede deberse a que este proceso cognitivo no está asociado directamente con la región prefrontal del cerebro, sino principalmente con las regiones temporal y el hipocampo del cerebro (Gur y Gur, 2013; Ragland et al., 2000).

Por tanto, los resultados inconsistentes en relación al rol del gen *COMT* en el funcionamiento cognitivo de los pacientes, podrían ser consecuencia de que el papel del gen *COMT* en el desarrollo de la sintomatología y pronóstico de la psicosis está modulado por la interacción tanto con otros genes (Bosia et al., 2015) como con factores relacionados con estrés psicosocial (Caspi et al., 2005), que se discutirá con mayor profundidad en el apartado 7.5 de esta sección.

7.4. Influencia de los factores de riesgo ambientales sobre la cognición en PEP: complicaciones obstétricas y bajo estatus socioeconómico parental

En este estudio, el primero en evaluar la relación entre complicaciones obstétricas y rendimiento cognitivo en pacientes con PEP, el grupo de sujetos PEP tuvo un mayor porcentaje de antecedentes de CO que el grupo control. De manera similar, estudios previos han mostrado un mayor porcentaje de CO en pacientes con esquizofrenia u otras psicosis (Hultman et al., 1999), y en población con PEP (Moreno et al., 2009) que en población general y controles. Sin embargo, en contra de lo esperado, las CO no se relacionaron en este estudio con el rendimiento en los dominios cognitivos, en el grupo de pacientes PEP. En el grupo control, las CO se asociaron con peor rendimiento en atención (dicha asociación no se conservó tras controlar por las covariables)

Existe la aceptación general de que las CO tienen una repercusión sobre el desarrollo cerebral. Las investigaciones centradas en el efecto de las CO sobre la cognición en los primeros años de vida (durante la infancia y adolescencia) han descrito evidencias de afectación en edades de 6 a 12 años. Las CO parecen tener relación principalmente con déficit en atención (Breslau et al., 1996; Breslau y Chilcoat, 2000) y con bajo CI total y manipulativo (Naeye y Peters, 1987; Talge et al., 2010). Además, se ha encontrado relación con déficit en el rendimiento académico, habilidades verbo-conceptuales y

habilidades perceptuales-motoras, memoria verbal, función ejecutiva, aspectos del lenguaje (sintaxis, semántico y fonológico), habilidades espaciales y motricidad fina táctil (Klein et al., 1989).

Las CO cuya repercusión sobre el rendimiento cognitivo ha sido descrita son bajo peso en el nacimiento, partos prematuros e hipoxia perinatal. Además, los cambios neuroanatómicos ligados a CO como el aumento de tamaño ventricular o la disminución del tamaño de los ganglios basales o hipocampo también han sido asociados con peor rendimiento cognitivo (Brown et al., 2001; Brown et al., 2009; Khandaker et al., 2013; Rifkin et al., 1994). En línea con estos hallazgos, en este estudio se encontró una relación entre las CO y un peor ajuste premórbido en el grupo de pacientes con PEP. Dado que el concepto ajuste premórbido, tal y como se mide en este estudio mediante la escala PAS, incluye aspectos de la adaptación funcional del sujeto antes del desarrollo de la enfermedad en los ámbitos académicos y sociales, la relación encontrada (CO-ajuste socio-académico en estadíos tempranos) es congruente con estudios previos que destacaron una asociación de CO con dificultades de adaptación durante la infancia en personas que posteriormente desarrollarían psicosis (Seidman et al., 2000).

De los resultados discutidos se puede inferir que el efecto de las CO sobre el desarrollo cognitivo y funcional durante la infancia no se puede generalizar a la etapa del primer episodio. De hecho, los escasos resultados positivos (en psicosis pero no circunscrita a casos de PEP) sobre la asociación entre las CO y el rendimiento cognitivo una vez desencadenada la enfermedad (en los que se encontró una relación negativa con los partos prematuros y la cognición global (Rifkin et al., 1994) y con infecciones durante el embarazo y el CI en pacientes con esquizofrenia (Brown et al., 2001; Brown et al., 2009)) podrían responder a un sesgo de publicación de resultados negativos. Pese a ello, las CO sí mantienen una relación positiva con la gravedad de los síntomas clínicos en el grupo de pacientes PEP.

Por otro lado, de forma similar a estudios previos (Kwok, 2014), en nuestro estudio los pacientes PEP tuvieron menor ESE parental que el grupo control. El bajo ESE parental se asoció con peor rendimiento cognitivo en los dominios de CI premórbido, memoria verbal, memoria de trabajo y al índice de cognición global en ambos grupos (pacientes

PEP y controles), y con velocidad de procesamiento en el grupo de pacientes PEP (no en controles).

Estos hallazgos son congruentes con estudios previos que han mostrado una importante relación entre el bajo ESE parental y el bajo rendimiento en población general en CI, desarrollo de lenguaje, memoria de trabajo y función ejecutiva (Ardila et al., 2005; Hackman y Farah, 2009; Tandberg et al., 2012). Asimismo, dicha relación se ha observado en pacientes con psicosis en los dominios memoria verbal y memoria de trabajo (Dickerson et al., 2004; Goldberg et al., 2011). Los resultados de nuestro estudio muestran que el ESE parental influye en el rendimiento cognitivo tanto en pacientes PEP como en controles, y, según veremos más adelante, que la intensidad de la influencia depende de otros factores genético-ambientales, como el genotipo *COMT* en los pacientes.

7.5. Influencia de la interacción del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* con los factores ambientales de complicaciones obstétricas y bajo estatus socioeconómico parental

El resultado principal de este estudio ha sido que la interacción del genotipo Val158Met del gen *COMT* con las CO y el ESE parental condicionan el rendimiento cognitivo en los pacientes con PEP. En concreto, los factores de riesgo ambiental afectaron al grupo de pacientes portadores Val pero no a los Met/Met ni a los controles (independientemente del polimorfismo *COMT*).

La investigación en este campo ha resaltado la importancia del gen *COMT* en la modulación del efecto de factores ambientales estresantes, como el consumo de cannabis o la adversidad social temprana, sobre los síntomas psicóticos. En concreto, en estos estudios los resultados indican que los sujetos portadores de la variante genética Val son más susceptibles al efecto del estrés que los sujetos Met/Met, tanto en casos de PEP (Ira et al., 2014a), como en casos con alto riesgo de psicosis (Nieman et al., 2016) y en la población general (Morgan et al., 2014; Simons et al., 2009; van Winkel et al., 2008). En cuanto a la influencia específica sobre la dimensión cognitiva, estudios previos han encontrado que factores ambientales adversos como el abuso físico durante la infancia o el consumo abusivo de cannabis influyen negativamente sobre el rendimiento cognitivo en los dominios de atención, memoria y función

ejecutiva en los portadores Val del gen *COMT* pero no en los Met/Met (Henquet, Rosa et al. 2006, Green, Chia et al. 2014). Estos resultados sugieren que el genotipo *COMT* modula los efectos de factores ambientales negativos de forma no específica. Sin embargo, hasta el momento no se había estudiado si los antecedentes de CO y el bajo ESE parental actúan como factores de riesgo ambiental en su interacción con el genotipo *COMT*.

A pesar de que se ha descrito ampliamente la implicación de las CO en la psicosis (Schmidt-Kastner et al., 2012; Schmitt et al., 2014), la descripción concreta de la interacción del gen *COMT* con CO y su influencia sobre los síntomas específicos aún necesitaba ser abordada. En relación con las CO es importante destacar que se trata de una variable heterogénea, con diferentes etiologías, fenotipos y consecuencias. Una clave esencial en el estudio de la repercusión de las CO es el tipo de CO. Algunas CO como el bajo peso en el nacimiento o la hipoxia durante el parto han sido relacionadas con un neurodesarrollo alterado y, por lo tanto, estas complicaciones parecen tener una relación más estrecha con la esquizofrenia y otras psicosis (Cannon et al., 2002a).

El efecto de la interacción *COMT*-CO no se había estudiado en PEP hasta ahora. Sin embargo, sí se ha estudiado el efecto de dicha interacción en pacientes con déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (Thapar et al., 2005), con el resultado de que los sujetos con TDAH y bajo peso en el nacimiento (<2500 g.) obtuvieron peor capacidad atencional que los sujetos con TDAH sin bajo peso en el nacimiento en el grupo de homocigotos Val pero no en el de los portadores Met.

Las principales teorías explicativas de la influencia de las CO sobre la cognición, aunque la evidencia es todavía escasa y no permite establecer conclusiones definitivas, se han centrado en la relación entre la hipoxia y los niveles de dopamina disponible en regiones prefrontales (a través de la tirosina hidroxilasa, clave en la síntesis de la dopamina) (Gross et al., 2000), que a su vez se asociaría con una reducción del rendimiento cognitivo. Dado que gran parte de los genes asociados con la psicosis están relacionados con la hipoxia o factores vasculares, se puede inferir que la respuesta adaptativa a la hipoxia esté modulada por variabilidad genética (ej. la eficacia del gen HIF-1 resultaría afectada tras un evento de hipoxia) (Schmidt-Kastner et al., 2012). Por lo tanto, se hipotetiza que el gen *COMT* podría modular la relación entre la hipoxia y su

consecuente reducción de dopamina cerebral. A pesar de que el rol del gen *COMT* en este proceso se ha considerado crucial por algunos autores (Schmidt-Kastner et al., 2006), otros destacan la implicación de otros genes diferentes en la mediación de las CO y el riesgo de aparición de esquizofrenia o el pronóstico de la enfermedad (Nicodemus et al., 2008).

En cuanto a la relación de *COMT* con el bajo ESE parental como factor de riesgo ambiental, los resultados de nuestro estudio indican que el gen *COMT* modula la influencia de dicha variable sobre el rendimiento cognitivo tanto en sujetos sin patología como en pacientes con PEP, aunque en estos últimos el efecto es más intenso.

A pesar de que no hemos podido encontrar estudios anteriores que hayan evaluado la influencia de la interacción ESE parental con el genotipo *COMT* sobre la cognición en pacientes con psicosis, esta interacción sí se ha analizado en muestras de la población general, encontrando un efecto modulador del genotipo Val158Met del gen *COMT* sobre las consecuencias cognitivas del ESE parental en el dominio cognitivo de atención (Nobile et al., 2010), memoria a largo plazo y memoria de trabajo (Enoch et al., 2009). Sin embargo, dichos estudios no han mostrado una consistencia en la variante alélica del gen vulnerable a las consecuencias del bajo ESE parental, mostrando en un estudio una influencia mayor en la variante genética Met (Enoch et al., 2009) mientras que tanto nuestros resultados como los de otro estudio encontraron mayor vulnerabilidad en los portadores Val (Nobile et al., 2010).

Nuestros resultados sugieren, por tanto, que el polimorfismo Val158Met del gen *COMT* ejerce una labor moduladora sobre las consecuencias en el desarrollo del factor estresante ambiental "bajo ESE parental". Nuestro estudio añade que dicho efecto se da tanto en pacientes con PEP como en controles sanos, pero con un efecto más acusado en el grupo de pacientes (un efecto en mayor número de dominios cognitivos y con mayor tamaño del efecto, aunque la diferencia entre los tamaños del efecto en pacientes y controles no alcanzó la significación estadística). Así, se puede sugerir que la pertenencia al grupo de pacientes PEP confiere un riesgo adicional para el efecto modulador del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* en la interacción con el ESE parental sobre el rendimiento cognitivo.

Los datos de este estudio muestran que cuando se tuvieron en cuenta los dos factores de riesgo ambiental al mismo tiempo (antecedentes de CO y bajo ESE parental), se observó un efecto sinérgico sobre el rendimiento cognitivo de los pacientes con un PEP portadores Val pero no en los Met/Met.

Estos resultados añaden robustez a los resultados globales del estudio, que en general apoyan la hipótesis que postula que los portadores Val del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* son más susceptibles al efecto del estrés generado por factores ambientales adversos (van Winkel et al., 2008). Se ha propuesto que el estado de hipodopaminergia prefrontal (Shukla et al., 2016) y la alteración de la modulación de los niveles de dopamina en el estriado (Simpson et al., 2014), asociados con la variante genética Val, podrían conferir una condición vulnerable al estrés que promovería a su vez la aparición de experiencias psicóticas (Vinkers et al., 2013). De esta manera, la dopamina, como la noradrenalina, podría tener un rol en la regulación del estrés, aportando los distintos genotipos una sensibilidad diferencial a las situaciones de estrés, con distinto nivel de reactividad (Armbruster et al., 2012; Collip et al., 2011). Así, la variante Val podría ejercer su influencia aportando mayor predisposición al estrés relacionado con la hiperactividad del sistema dopaminérgico mesolímbico (Ira et al., 2014b) siendo más sensible a los efectos de los factores ambientales (Caspi et al., 2005). El incremento de vulnerabilidad generado por el gen *COMT* impactaría por lo tanto en los mecanismos del neurodesarrollo implicados en la patogénesis de la psicosis, así como aumentando el riesgo de desarrollar un peor rendimiento cognitivo.

Las interacciones del polimorfismo del gen *COMT* con factores adversos ambientales pueden afectar de forma diferente a distintos dominios cognitivos. Este hecho se constató con el modelo de predicción propuesto que mostró que la interacción genético-ambiental fue significativa y explicó mayor porcentaje de varianza en los dominios cognitivos en el grupo de PEP que en el grupo control. Esta influencia se observó tanto en el índice general de cognición global como en los dominios cognitivos de memoria verbal, memoria de trabajo y en el CI premórbido.

7.6. Limitaciones

Este estudio cuenta con limitaciones que imponen precaución a la hora de interpretar los resultados.

Primero, las variables ambientales (antecedentes de CO y ESE parental) se han evaluado mediante aproximaciones (o variables “proxy”), que tratan de capturar lo mejor posible los constructos “reales”. Además, con el objetivo de simplificar la complejidad y heterogeneidad de los datos, las variables han sido categorizadas de manera dicotómica (sí/no CO; bajo/alto ESE parental). Por lo tanto, es previsible que ambos fenómenos hayan sido medidos de forma parcial y que su categorización haya reducido la sensibilidad para detectar los aspectos sutiles. Pese a ello, y para evitar problemas de fiabilidad, las variables ambientales fueron registradas mediante escalas aceptadas internacionalmente y originalmente creadas para la población aquí estudiada: la escala de CO de Lewis y Murray (Lewis y Murray, 1987), y la escala de ESE parental de Hollingshead (Hollingshead y Redlich, 1958).

Segundo, estudios han encontrado una relación no lineal entre la edad y las alteraciones estructurales del cerebro en los pacientes PEP (especialmente relevante en las regiones frontales) (Pina-Camacho et al., 2016). Como los factores ambientales *per se* y su interacción con el gen *COMT* pueden dar lugar a alteraciones en el desarrollo de la corteza prefrontal y sus funciones cognitivas asociadas, esta relación también puede estar afectada por la influencia de la edad. Con el objetivo de minimizar su repercusión, todos los análisis fueron controlados por edad (como variable cuantitativa).

Tercero, a pesar de que se ha observado una relación entre variables, es difícil comprobar si ésta es una relación causal. Dado que las variables independientes son genéticas o afectan en los primeros años de vida, se asume que, a pesar de que se registraron de forma retrospectiva, se pueda establecer un poder predictivo sobre las variables dependientes (rendimiento cognitivo en el momento de la evaluación).

Cuarto, en este estudio ha habido una diferencia en el tamaño de la muestra entre los grupos “contenedores” y “no contenedores” del riesgo (portadores Val frente a Met/Met, antecedentes de CO frente a no antecedentes de OC, y bajo ESE parental frente a alto ESE parental). La diferencia numérica puede facilitar que se alcance la significación en el grupo más numeroso. Sin embargo, el estudio cuenta con alrededor

de 350 pacientes PEP y 250 controles pareados. Dado que la incidencia de PEP es relativamente baja (alrededor de 30 casos por 100.000 habitantes/año (Reay et al., 2010)), una muestra como la de este estudio debe considerarse privilegiada en su capacidad de proporcionar gran cantidad de información acerca de este trastorno. Además, el rango de edad de inclusión de pacientes (9-35 años), mayor de lo habitual en estudios PEP, e incluyendo niños, adolescentes y adultos, hace de ella una muestra representativa de la población con PEP que recibe atención clínica. La diferencia de exposición de los grupos (pacientes y controles) a las variables estudiadas es inherente a las mismas y no modificable en estudio de características clínico-observacionales.

Quinto, a pesar de que todos los dominios cognitivos se estimaron mediante test estandarizados con alta fiabilidad, algunos de ellos pueden no haber sido los más apropiados para el dominio diana. Concretamente, la cognición social se ha identificado como alterada en pacientes con psicosis y está en la actualidad contemplada como uno de los dominios evaluados y tratados en el ámbito de la neuropsicología (Roberts y Penn, 2013). Considerando la cognición social como un constructo compuesto por el procesamiento emocional, la percepción social, el sesgo atribucional y la teoría de la mente (Green y Horan, 2010), consideramos que la cognición social ha sido evaluada de forma parcial. Las escalas usadas de la MSCEIT (procesamiento emocional y regulación de la situación social) cubren principalmente los componentes de procesamiento emocional y percepción social pero no se han incluido los conceptos de sesgo atribucional y teoría de la mente (Mayer et al., 2009).

Finalmente, a pesar haber realizado una corrección de Bonferroni por comparaciones múltiples, no se realizó una corrección formal por el número de variables analizadas. Se optó por no realizar esta corrección debido a que el estudio partía de una hipótesis definida *a priori* y contemplaba como principal objetivo refutar o confirmar dicha hipótesis (Armstrong, 2014).

7.7. Fortalezas e investigaciones futuras

Esta tesis doctoral ofrece un modelo de predicción de los déficits cognitivos en PEP. Basado en la hipótesis de que la psicosis es un trastorno del neurodesarrollo ocasionado por la interacción de factores genéticos y ambientales (Howes y Murray, 2014; Kahn y

Sommer, 2015), nuestro modelo incluye factores genéticos y ambientales definidos en momentos tempranos de la vida. Este modelo apoya la teoría de vulnerabilidad-estrés, ofreciendo un enfoque más completo que los estudios que solo incluyen factores genéticos o ambientales por separado. La elección de los factores predictivos está basada en estudios previos que probaron su relación con el riesgo o el pronóstico de la psicosis, como son el polimorfismo Val158Met del gen *COMT*, y eventos estresantes con una repercusión directa en el neurodesarrollo en las fases tempranas de la vida a un nivel individual (antecedentes de CO) o social (bajo ESE parental) (Fraguas et al., 2016a).

Una de las fortalezas más relevantes de nuestro estudio es que los sujetos fueron evaluados en el momento del primer contacto con los servicio de salud mental. Esto nos permite medir con mayor precisión el impacto de factores específicos sobre la sintomatología al inicio de la enfermedad. Por otro lado, la media de días desde que tuvieron la primera manifestaciones sintomáticas hasta que recibieron tratamiento fue de 89, menor a las encontradas en estudios con muestras semejantes a las nuestras (Boonstra et al., 2012).

Por otro lado, la población PEP (frente a muestras de pacientes con psicosis de larga evolución) es crucial para dar respuesta a los propósitos de este estudio, pues minimiza la influencia de variables de confusión como el tratamiento farmacológico o las recaídas, que pueden impactar negativamente en el funcionamiento cognitivo. La baja prevalencia del trastorno y las dificultades de reclutamiento que implican este tipo de estudios justifican la propuesta de un estudio coordinado. La gran magnitud del proyecto permite llevar a cabo una investigación interdisciplinar en los trastornos psicóticos con una representación de alrededor de 300 pacientes PEP y 250 controles sanos pareados en edad y sexo. El amplio rango de edades comprendidas en el primer episodio (de 7 a 35 años) logra una representación muy amplia de la población PEP.

Es importante destacar la alta calidad metodológica aplicada en este estudio. El enfoque metodológico se realizó de acuerdo con hipótesis basadas en estudios científicos previos, siguiendo los criterios científicos de las normas APA (Alfaro González, 2010). El reclutamiento se llevó a cabo de acuerdo a los criterios éticos aprobados por el comité ético del hospital, garantizando los derechos de los participantes. La fiabilidad de los

datos se consiguió gracias a que las escalas y test se administraron por neuropsicólogos y psiquiatras con experiencia en el área, entrenados en las escalas o test específicos.

La comprensión de las bases etiofisiopatológicas de la psicosis es aún incompleta. Sin embargo, los futuros proyectos de investigación se pueden beneficiar del estudio de interacciones de genes candidatos para la psicosis con factores de riesgo prediciendo las alteraciones cognitivas u otras dimensiones sintomáticas. Además del gen *COMT*, se ha propuesto que otros genes como la *MTHFR*, que codifica para la enzima metilentetrahidrofolato reductasa, tienen una repercusión sobre la liberación de dopamina en respuesta al estrés (Peerbooms et al., 2012). Así, en el estudio de factores que tienen repercusión en la transmisión dopaminérgica deben tenerse en consideración otros factores y su interacción a todos los niveles, incluyendo procesos moleculares subyacentes a los síntomas de la enfermedad que son probablemente esenciales para aproximarse a la etiología de la enfermedad.

Por todo ello, se puede concluir que esta tesis ofrece un modelo explicativo del déficit cognitivo en pacientes con PEP basado en la interacción gen-ambiente y congruente con las hipótesis de la psicosis como trastorno del neurodesarrollo y de la diatesis vulnerabilidad-estrés. Este tipo de investigación es importante tanto para incrementar la comprensión de los procesos subyacentes a la patología psicótica como para incrementar el conocimiento sobre poblaciones vulnerables susceptibles de mayor atención a la hora de diseñar estrategias de prevención primaria y secundaria de las psicosis.

Los resultados de estudios como éste contribuyen a la creación de servicios integrados de cuidado de la salud, en el que las diferentes disciplinas basan su intervención en la premisa de las “4P” (predictivo, preventivo, personalizado y participativo) (Fraguas et al., 2016b; Lopez-Alonso et al., 2013) y refuerzan así la importancia de promover el desarrollo de una aproximación clínica e investigadora personalizada, o de precisión, a patologías como los primeros episodios psicóticos.

8. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS



Conclusiones:

1. Los pacientes con primeros episodios psicóticos mostraron peor rendimiento cognitivo en todos los dominios cognitivos evaluados que los controles.
2. Los factores estudiados (el polimorfismo Val158Met del gen *COMT*, las complicaciones obstétricas y el estatus socioeconómico parental) tuvieron un efecto sobre los dominios neurocognitivos, tanto de forma independiente como mediante la interacción gen-ambiente, pero no sobre el dominio de cognición social.
3. Ser portador de la variante Val del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* se asoció con peor rendimiento en memoria verbal y función ejecutiva en primeros episodios psicóticos pero no en controles. Este hallazgo destaca la importancia de los genotipos en la expresión del funcionamiento cognitivo en psicosis.
4. Tener bajo estatus socioeconómico parental afectó negativamente el rendimiento cognitivo en pacientes con primeros episodios psicóticos y controles, con un efecto más pronunciado en los pacientes.
5. Los antecedentes de complicaciones obstétricas, por sí mismos o la interacción entre el genotipo de *COMT* con las complicaciones obstétricas, no se relacionó con el rendimiento cognitivo en pacientes con primeros episodios psicóticos ni en controles. Sin embargo, en el grupo de controles sanos la presencia de complicaciones obstétricas se asoció con peor atención, sugiriendo que otros factores de riesgo se estén superponiendo al efecto de las complicaciones obstétricas.
6. El polimorfismo Val158Met del gen *COMT* moduló el efecto del estatus socioeconómico parental sobre la cognición. En los portadores Val pero no en los Met/Met el bajo estatus socioeconómico afectó negativamente los dominios cognitivos de orden superior (CI premórbido, memoria verbal, memoria de trabajo, función ejecutiva y cognición global). Este efecto se dio en ambos grupos de sujetos, con un efecto más pronunciado en pacientes con primeros episodios psicóticos que en controles.
7. El polimorfismo Val158Met del gen *COMT* moduló la relación entre los factores de riesgo ambientales y la cognición en primeros episodios psicóticos. Los portadores de la variante Val del polimorfismo Val158Met del gen *COMT* fueron más vulnerables a la influencia de las complicaciones obstétricas y/o el bajo estatus socioeconómico parental sobre la neurocognición.

Conclusions:

1. Patients with first psychotic episode had poorer cognitive performance than controls in all tested cognitive domains.
2. The factors studied (*COMT* Val158Met polymorphism, obstetric complications, and parental socioeconomic status) exert an effect on all non-social neurocognitive domains —both independently and through a gene–environment interaction— but not on the social cognition domain.
3. Carrying the Val variant in the *COMT* Val158Met polymorphism is associated with worse performance in verbal memory and executive function in patients with a first episode psychosis but not in controls. Hence the importance of genotypes in the expression of cognitive functionality in psychosis.
4. Low parental socioeconomic status negatively affects the cognitive performance in patients with a first episode psychosis and controls, with a more marked effect in patients.
5. A history of obstetric complications alone or the interaction between obstetric complications and *COMT* genotype is not related to cognitive performance in patients with a first episode psychosis or in controls. However, obstetric complications displayed an effect on attention in healthy controls, suggesting that other risk factors are overcoming the effect of obstetric complications.
6. The *COMT* Val158Met polymorphism modulates the effect of parental socioeconomic status on cognition. Only in Val carriers does low parental socioeconomic status affect the performance of the higher-order cognitive domains (premorbid IQ, verbal memory, working memory, executive function, and global cognition). This effect appears in both groups, but is more marked in patients with a first episode psychosis than in controls.
7. The *COMT* Val158Met polymorphism modulates the relationship between environmental risk factors and cognition in first episodes of psychosis. Carrying a Val nucleotide in the *COMT* Val158Met polymorphism leaves patients more vulnerable to a deleterious effect of obstetric complications and/or low parental socioeconomic status on neurocognition.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Aas, M., Navari, S., Gibbs, A., Mondelli, V., Fisher, H.L., Morgan, C., Morgan, K., MacCabe, J., Reichenberg, A., Zanelli, J., Fearon, P., Jones, P.B., Murray, R.M., Pariante, C.M., Dazzan, P., 2012. Is there a link between childhood trauma, cognition, and amygdala and hippocampus volume in first-episode psychosis? *Schizophr Res* 137(1-3), 73-79.
2. Addington, J., Addington, D., 2005. Patterns of premorbid functioning in first episode psychosis: relationship to 2-year outcome. *Acta Psychiatr Scand* 112(1), 40-46.
3. Akil, M., Pierri, J.N., Whitehead, R.E., Edgar, C.L., Mohila, C., Sampson, A.R., Lewis, D.A., 1999. Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 156(10), 1580-1589.
4. Aleman, A., Kahn, R.S., Selten, J.P., 2003. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 60(6), 565-571.
5. Alfaro González, P.S., R; Guerra Frías, M., 2010. Manual de publicaciones de la American Psychological Association. Traducción de Publication Manual of the American Psychological Association, 6th ed., 3ª. ed., trad. de la 6ª en inglés. ed.
6. Alvarez, J.A., Emory, E., 2006. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev* 16(1), 17-42.
7. Allardyce, J., Gilmour, H., Atkinson, J., Rapson, T., Bishop, J., McCreadie, R.G., 2005. Social fragmentation, deprivation and urbanicity: relation to first-admission rates for psychoses. *Br J Psychiatry* 187, 401-406.
8. Andreasen, N.C., 1995. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 346(8973), 477-481.
9. APA, 2000. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., Text Revision). American Psychiatric Association. Washington, DC.
10. APA, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5. American Psychiatric Association (APA), Washington, DC.
11. Apud, J.A., Weinberger, D.R., 2007. Treatment of cognitive deficits associated with schizophrenia: potential role of catechol-O-methyltransferase inhibitors. *CNS Drugs* 21(7), 535-557.
12. Arango, C., 2002. Esquizofrenia: ¿Proceso atrófico, del desarrollo o ambos? Ciclo vital y trastornos psiquiátricos graves, in: Pichot, P., Ezcurra, J., González Pinto, A., Gutiérrez Fraile, M. (Eds.), *Ciclo vital y trastornos psiquiátricos graves*. Aula Médica, Madrid, pp. 37-55.
13. Arango, C., Fraguas, D., Parellada, M., 2014. Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders. *Schizophr Bull* 40 Suppl 2, S138-146.
14. Arango, C., Moreno, C., Martínez, S., Parellada, M., Desco, M., Moreno, D., Fraguas, D., Gogtay, N., James, A., Rapoport, J., 2008. Longitudinal brain changes in early-onset psychosis. *Schizophr Bull* 34(2), 341-353.
15. Arbuckle, J.L., 1994. AMOS: Analysis of moment structures. *Psychometrika* 59(1), 135-137.
16. Ardila, A., Rosselli, M., Matute, E., Guajardo, S., 2005. The influence of the parents' educational level on the development of executive functions. *Dev Neuropsychol* 28(1), 539-560.
17. Armbruster, D., Mueller, A., Strobel, A., Lesch, K.P., Brocke, B., Kirschbaum, C., 2012. Children under stress - COMT genotype and stressful life events predict cortisol increase in an acute social stress paradigm. *Int J Neuropsychopharmacol* 15(9), 1229-1239.
18. Armstrong, R.A., 2014. When to use the Bonferroni correction. *Ophthalmic Physiol Opt* 34(5), 502-508.
19. Atkinson, R.C., Shiffrin, R.M., 1968. Human memory: A propose model and its control processes, in: Spencer, K.W., Spencer, J.T. (Eds.), *The psychology of learning and motivation*. Academic Press, New York, pp. 89-195.
20. Babulas, V., Factor-Litvak, P., Goetz, R., Schaefer, C.A., Brown, A.S., 2006. Prenatal exposure to maternal genital and reproductive infections and adult schizophrenia. *Am J Psychiatry* 163(5), 927-929.

Referencias bibliográficas

21. Backman, L., Nyberg, L., Lindenberger, U., Li, S.C., Farde, L., 2006. The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects. *Neurosci Biobehav Rev* 30(6), 791-807.
22. Baddeley, A., 1996. The fractionation of working memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93(24), 13468-13472.
23. Baddeley, A., 2000. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci* 4(11), 417-423.
24. Baddeley, A.D., Hitch, G., 1974. Working Memory, in: Bower, G. (Ed.), *The Psychology of Learning and Motivation*. Academic Press, New York pp. 47-89.
25. Barbizet, J., 1969. Psychophysiological mechanisms of memory. , in: Vinken, P.J., Bruyn, G.W. (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier Science., Amsterdam, pp. 258-267.
26. Barnett, J.H., Jones, P.B., Robbins, T.W., Muller, U., 2007. Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Mol Psychiatry* 12(5), 502-509.
27. Barnett, J.H., Salmond, C.H., Jones, P.B., Sahakian, B.J., 2006. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol Med* 36(8), 1053-1064.
28. Barnett, J.H., Scoriels, L., Munafo, M.R., 2008. Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-O-methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism. *Biol Psychiatry* 64(2), 137-144.
29. Bayer, T.A., Falkai, P., Maier, W., 1999. Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the "two hit hypothesis". *J Psychiatr Res* 33(6), 543-548.
30. Bearden, C.E., Wu, K.N., Caplan, R., Cannon, T.D., 2011. Thought disorder and communication deviance as predictors of outcome in youth at clinical high risk for psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 50(7), 669-680.
31. Bebbington, P.E., Bhugra, D., Brugha, T., Singleton, N., Farrell, M., Jenkins, R., Lewis, G., Meltzer, H., 2004. Psychosis, victimisation and childhood disadvantage: evidence from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity. *Br J Psychiatry* 185, 220-226.
32. Belsky, J., Newman, D.A., Widaman, K.F., Rodkin, P., Pluess, M., Fraley, R.C., Berry, D., Helm, J.L., Roisman, G.I., 2015. Differential susceptibility to effects of maternal sensitivity? A study of candidate plasticity genes. *Dev Psychopathol* 27(3), 725-746.
33. Belvederi Murri, M., Pariante, C.M., Dazzan, P., Hepgul, N., Papadopoulos, A.S., Zunszain, P., Di Forti, M., Murray, R.M., Mondelli, V., 2012. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and clinical symptoms in first-episode psychosis. *Psychoneuroendocrinology* 37(5), 629-644.
34. Benedet, M.J., Alejandra, M.A., 1998. *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense*. , Madrid.
35. Benedet, M.J., Alejandre, M.A., Pamos, A., 2001. *Test de Aprendizaje Verbal España- Complutense Infantil*. S.A., Madrid.
36. Bennedsen, B.E., Mortensen, P.B., Olesen, A.V., Henriksen, T.B., Frydenberg, M., 2001. Obstetric complications in women with schizophrenia. *Schizophr Res* 47(2-3), 167-175.
37. Bentall, R.P., Kinderman, P., Kaney, S., 1994. The self, attributional processes and abnormal beliefs: towards a model of persecutory delusions. *Behav Res Ther* 32(3), 331-341.
38. Bentall, R.P., Wickham, S., Shevlin, M., Varese, F., 2012. Do specific early-life adversities lead to specific symptoms of psychosis? A study from the 2007 the Adult Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophr Bull* 38(4), 734-740.
39. Berman, S.M., Kuczenski, R., McCracken, J.T., London, E.D., 2009. Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: a review. *Mol Psychiatry* 14(2), 123-142.
40. Bernardo, M., Bioque, M., Parellada, M., Saiz Ruiz, J., Cuesta, M.J., Llerena, A., Sanjuan, J., Castro-Fornieles, J., Arango, C., Cabrera, B., Group, P.E., 2013. Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Rev Psiquiatr Salud Ment* 6(1), 4-16.

41. Bilder, R.M., Volavka, J., Lachman, H.M., Grace, A.A., 2004. The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 29(11), 1943-1961.
42. Bliksted, V., Fagerlund, B., Weed, E., Frith, C., Videbech, P., 2014. Social cognition and neurocognitive deficits in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 153(1-3), 9-17.
43. Bloom, B.S., Engelhart, M.D., Furst, E.J., Hill, W.H., Krathwohl, D.R., 1956. Taxonomy of educational objectives: The classification of educational goals, in: Company, D.M. (Ed.), *Handbook I: The cognitive domain*, New York.
44. Bombin, I., Arango, C., Mayoral, M., Castro-Fornieles, J., Gonzalez-Pinto, A., Gonzalez-Gomez, C., Moreno, D., Parellada, M., Baeza, I., Graell, M., Otero, S., Saiz, P.A., Patino-Garcia, A., 2008. DRD3, but not COMT or DRD2, genotype affects executive functions in healthy and first-episode psychosis adolescents. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B(6), 873-879.
45. Bombin, I., Mayoral, M., Castro-Fornieles, J., Gonzalez-Pinto, A., de la Serna, E., Rapado-Castro, M., Barbeito, S., Parellada, M., Baeza, I., Graell, M., Paya, B., Arango, C., 2013. Neuropsychological evidence for abnormal neurodevelopment associated with early-onset psychoses. *Psychol Med* 43(4), 757-768.
46. Boonstra, N., Klaassen, R., Sytema, S., Marshall, M., De Haan, L., Wunderink, L., Wiersma, D., 2012. Duration of untreated psychosis and negative symptoms--a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Schizophr Res* 142(1-3), 12-19.
47. Bora, E., Murray, R.M., 2014. 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* 40(4), 744-755.
48. Bosia, M., Pignoni, A., Pirovano, A., Lorenzi, C., Spangaro, M., Buonocore, M., Bechi, M., Cocchi, F., Guglielmino, C., Bramanti, P., Smeraldi, E., Cavallaro, R., 2015. COMT and STH polymorphisms interaction on cognition in schizophrenia. *Neurol Sci* 36(2), 215-220.
49. Boydell, J., van Os, J., McKenzie, K., Allardyce, J., Goel, R., McCreadie, R.G., Murray, R.M., 2001. Incidence of schizophrenia in ethnic minorities in London: ecological study into interactions with environment. *BMJ* 323(7325), 1336-1338.
50. Boydell, J., van Os, J., McKenzie, K., Murray, R.M., 2004. The association of inequality with the incidence of schizophrenia--an ecological study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 39(8), 597-599.
51. Bradley, R.H., Corwyn, R.F., 2002. Socioeconomic status and child development. *Annu Rev Psychol* 53, 371-399.
52. Breslau, N., Brown, G.G., DelDotto, J.E., Kumar, S., Ezhuthachan, S., Andreski, P., Hufnagle, K.G., 1996. Psychiatric sequelae of low birth weight at 6 years of age. *J Abnorm Child Psychol* 24(3), 385-400.
53. Breslau, N., Chilcoat, H.D., 2000. Psychiatric sequelae of low birth weight at 11 years of age. *Biol Psychiatry* 47(11), 1005-1011.
54. Broadbent, D.E., 1982. Task combination and selective intake of information. *Acta Psychol (Amst)* 50(3), 253-290.
55. Brooke, E.M., 1959. A national study of schizophrenic patients in relation to occupation., in: Fussli, Z.O. (Ed.), *Second International Congress for Psychiatry*, Zurich, pp. pp. 52-63.
56. Brown, A.S., Begg, M.D., Gravenstein, S., Schaefer, C.A., Wyatt, R.J., Bresnahan, M., Babulas, V.P., Susser, E.S., 2004. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 61(8), 774-780.
57. Brown, A.S., Cohen, P., Harkavy-Friedman, J., Babulas, V., Malaspina, D., Gorman, J.M., Susser, E.S., 2001. A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biol Psychiatry* 49(6), 473-486.
58. Brown, A.S., Schaefer, C.A., Wyatt, R.J., Goetz, R., Begg, M.D., Gorman, J.M., Susser, E.S., 2000a. Maternal exposure to respiratory infections and adult schizophrenia spectrum disorders: a prospective birth cohort study. *Schizophr Bull* 26(2), 287-295.

Referencias bibliográficas

59. Brown, A.S., Susser, E.S., Jandorf, L., Bromet, E.J., 2000b. Social class of origin and cardinal symptoms of schizophrenic disorders over the early illness course. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 35(2), 53-60.
60. Brown, A.S., Vinogradov, S., Kremen, W.S., Poole, J.H., Deicken, R.F., Penner, J.D., McKeague, I.W., Kochetkova, A., Kern, D., Schaefer, C.A., 2009. Prenatal exposure to maternal infection and executive dysfunction in adult schizophrenia. *Am J Psychiatry* 166(6), 683-690.
61. Bryson, C.Q., Hingten, J. N., 1971. Early childhood psychosis: Infantile autism, childhood schizophrenia and related disorders. Annotated Bibliography 1964-1969. National institute of mental health. National clearing house for mental health information, Indiana University Medical Center, Indianapolis.
62. Buizer-Voskamp, J.E., Laan, W., Staal, W.G., Hennekam, E.A., Aukes, M.F., Termorshuizen, F., Kahn, R.S., Boks, M.P., Ophoff, R.A., 2011. Paternal age and psychiatric disorders: findings from a Dutch population registry. *Schizophr Res* 129(2-3), 128-132.
63. Buka, S.L., Tsuang, M.T., Torrey, E.F., Klebanoff, M.A., Wagner, R.L., Yolken, R.H., 2001. Maternal cytokine levels during pregnancy and adult psychosis. *Brain Behav Immun* 15(4), 411-420.
64. Byrne, M., Agerbo, E., Eaton, W.W., Mortensen, P.B., 2004. Parental socio-economic status and risk of first admission with schizophrenia- a Danish national register based study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 39(2), 87-96.
65. Caldu, X., Vendrell, P., Bartres-Faz, D., Clemente, I., Bargallo, N., Jurado, M.A., Serra-Grabulosa, J.M., Junque, C., 2007. Impact of the COMT Val108/158 Met and DAT genotypes on prefrontal function in healthy subjects. *Neuroimage* 37(4), 1437-1444.
66. Canetta, S., Sourander, A., Surcel, H.M., Hinkka-Yli-Salomaki, S., Leiviska, J., Kellendonk, C., McKeague, I.W., Brown, A.S., 2014. Elevated maternal C-reactive protein and increased risk of schizophrenia in a national birth cohort. *Am J Psychiatry* 171(9), 960-968.
67. Cannon-Spoor, H.E., Potkin, S.G., Wyatt, R.J., 1982. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophr Bull* 8(3), 470-484.
68. Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T.E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R.M., Poulton, R., 2002a. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiatry* 59(5), 449-456.
69. Cannon, M., Jones, P.B., Murray, R.M., 2002c. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 159(7), 1080-1092.
70. Cannon, T.D., Bearden, C.E., Hollister, J.M., Rosso, I.M., Sanchez, L.E., Hadley, T., 2000. Childhood cognitive functioning in schizophrenia patients and their unaffected siblings: a prospective cohort study. *Schizophr Bull* 26(2), 379-393.
71. Cantor-Graae, E., 2007. The contribution of social factors to the development of schizophrenia: a review of recent findings. *Can J Psychiatry* 52(5), 277-286.
72. Cardno, A.G., Marshall, E.J., Coid, B., Macdonald, A.M., Ribchester, T.R., Davies, N.J., Venturi, P., Jones, L.A., Lewis, S.W., Sham, P.C., Gottesman, I.I., Farmer, A.E., McGuffin, P., Reveley, A.M., Murray, R.M., 1999. Heritability estimates for psychotic disorders: the Maudsley twin psychosis series. *Arch Gen Psychiatry* 56(2), 162-168.
73. Carter, J.W., Schulsinger, F., Parnas, J., Cannon, T., Mednick, S.A., 2002. A multivariate prediction model of schizophrenia. *Schizophr Bull* 28(4), 649-682.
74. Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R., Craig, I.W., 2005. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 57(10), 1117-1127.
75. Castro-Fornieles, J., Parellada, M., Gonzalez-Pinto, A., Moreno, D., Graell, M., Baeza, I., Otero, S., Soutullo, C.A., Crespo-Facorro, B., Ruiz-Sancho, A., Desco, M., Rojas-Corrales, O., Patino, A., Carrasco-Marin, E., Arango, C., group, C., 2007. The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): design and baseline results. *Schizophr Res* 91(1-3), 226-237.

76. CIBERSAM, 2014. Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid.
77. Clarke, M.C., Harley, M., Cannon, M., 2006. The role of obstetric events in schizophrenia. *Schizophr Bull* 32(1), 3-8.
78. Cohen, J., 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, II Edición. Erlbaum.
79. Coid, J.W., Kirkbride, J.B., Barker, D., Cowden, F., Stamps, R., Yang, M., Jones, P.B., 2008. Raised incidence rates of all psychoses among migrant groups: findings from the East London first episode psychosis study. *Arch Gen Psychiatry* 65(11), 1250-1258.
80. Collip, D., Myin-Germeys, I., Van Os, J., 2008. Does the concept of "sensitization" provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia? *Schizophr Bull* 34(2), 220-225.
81. Collip, D., van Winkel, R., Peerbooms, O., Lataster, T., Thewissen, V., Lardinois, M., Drukker, M., Rutten, B.P., Van Os, J., Myin-Germeys, I., 2011. COMT Val158Met-stress interaction in psychosis: role of background psychosis risk. *CNS Neurosci Ther* 17(6), 612-619.
82. Conners, K., Staff, M., 2000. *Conners' continuous performance test (CPT II): Technical guide and software manual*. Multi-Health Systems.
83. Conrad, K., 1996. *La esquizofrenia incipiente*, Madrid.
84. Cooper, B., 1961. Social class and prognosis in schizophrenia. II. *Br J Prev Soc Med* 15, 31-41.
85. Corcoran, C., Perrin, M., Harlap, S., Deutsch, L., Fennig, S., Manor, O., Nahon, D., Kimhy, D., Malaspina, D., Susser, E., 2009. Incidence of schizophrenia among second-generation immigrants in the Jerusalem perinatal cohort. *Schizophr Bull* 35(3), 596-602.
86. Costas, J., Sanjuan, J., Ramos-Rios, R., Paz, E., Agra, S., Ivorra, J.L., Paramo, M., Brenlla, J., Arrojo, M., 2011. Heterozygosity at catechol-O-methyltransferase Val158Met and schizophrenia: new data and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 45(1), 7-14.
87. Coyle, J.T., 2006. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol* 26(4-6), 365-384.
88. Craik, F.I., Lockhart, R.S., 1972. Levels of processing: a framework for memory research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 11, 671-684.
89. Cuesta, M.J., Sanchez-Torres, A.M., Cabrera, B., Bioque, M., Merchan-Naranjo, J., Corripio, I., Gonzalez-Pinto, A., Lobo, A., Bombin, I., de la Serna, E., Sanjuan, J., Parellada, M., Saiz-Ruiz, J., Bernardo, M., Group, P.E., 2015. Premorbid adjustment and clinical correlates of cognitive impairment in first-episode psychosis. The PEPsCog Study. *Schizophr Res* 164(1-3), 65-73.
90. Cullberg, J., 2003. Stressful life events preceding the first onset of psychosis. An explorative study. *Nord J Psychiatry* 57(3), 209-214.
91. De Clérambault, G.G., 2009. *Automatismo mental. Paranoia*.
92. de la Serna, E., Andres-Perpina, S., Puig, O., Baeza, I., Bombin, I., Bartres-Faz, D., Arango, C., Gonzalez-Pinto, A., Parellada, M., Mayoral, M., Graell, M., Otero, S., Guardia, J., Castro-Fornieles, J., 2013. Cognitive reserve as a predictor of two year neuropsychological performance in early onset first-episode schizophrenia. *Schizophr Res* 143(1), 125-131.
93. de la Vega, M., 1984. *Introducción a la psicología cognitiva*, Madrid.
94. Del Arco, A., Mora, F., 2001. Dopamine release in the prefrontal cortex during stress is reduced by the local activation of glutamate receptors. *Brain Res Bull* 56(2), 125-130.
95. Del Rio, M.C., García-Casal, J.A., Ortiz, V., Ordoñez-Cambor, N., Armesto-Formoso, D., 2013. Estimación del funcionamiento cognitivo actual y comparación con el premórbido en personas con enfermedades del espectro de las esquizofrenias. *Rehabilitación Psicosocial*. 10(1), 11-17.
96. DeRosse, P., Hodgkinson, C.A., Lencz, T., Burdick, K.E., Kane, J.M., Goldman, D., Malhotra, A.K., 2007. Disrupted in schizophrenia 1 genotype and positive symptoms in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 61(10), 1208-1210.

Referencias bibliográficas

97. Diaz-Asper, C.M., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Straub, R.E., Egan, M.F., Weinberger, D.R., 2008. Genetic variation in catechol-O-methyltransferase: effects on working memory in schizophrenic patients, their siblings, and healthy controls. *Biol Psychiatry* 63(1), 72-79.
98. Dickerson, F.B., Boronow, J.J., Stallings, C.R., Origoni, A.E., Cole, S., Yolken, R.H., 2004. Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. *Psychiatr Serv* 55(1), 54-58.
99. Dickson, H., Laurens, K.R., Cullen, A.E., Hodgins, S., 2012. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychol Med* 42(4), 743-755.
100. Dohrenwend, B.P., Levav, I., ShROUT, P.E., Schwartz, S., Naveh, G., Link, B.G., Skodol, A.E., Stueve, A., 1992. Socioeconomic status and psychiatric disorders: the causation-selection issue. *Science* 255(5047), 946-952.
101. Egan, M.F., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., Callicott, J.H., Mazzanti, C.M., Straub, R.E., Goldman, D., Weinberger, D.R., 2001. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(12), 6917-6922.
102. Enoch, M.A., Waheed, J.F., Harris, C.R., Albaugh, B., Goldman, D., 2009. COMT Val158Met and cognition: main effects and interaction with educational attainment. *Genes Brain Behav* 8(1), 36-42.
103. Extremera, N., Fernandez-Berrocal, P., Salovey, P., 2006. Spanish version of the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (MSCEIT). Version 2.0: reliabilities, age and gender differences. *Psicothema* 18 Suppl, 42-48.
104. Ezpeleta, L., Granero, R., de la Osa, N., 1999. Evaluación del deterioro en niños y adolescentes a través de la Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil* 1, 18-26.
105. Fan, J.B., Zhang, C.S., Gu, N.F., Li, X.W., Sun, W.W., Wang, H.Y., Feng, G.Y., St Clair, D., He, L., 2005. Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale association study plus meta-analysis. *Biol Psychiatry* 57(2), 139-144.
106. Fanous, A.H., Kendler, K.S., 2005. Genetic heterogeneity, modifier genes, and quantitative phenotypes in psychiatric illness: searching for a framework. *Mol Psychiatry* 10(1), 6-13.
107. Faris, R., Dunham, H., 1939. *Mental disorders in Urban Areas*. University of Chicago Press.
108. Farrell, M.S., Werge, T., Sklar, P., Owen, M.J., Ophoff, R.A., O'Donovan, M.C., Corvin, A., Cichon, S., Sullivan, P.F., 2015. Evaluating historical candidate genes for schizophrenia. *Molecular psychiatry* 20(5), 555-562.
109. First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 2002. *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition*. (SCID-I/P) Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, New York.
110. Fiske, S.T., Taylor, S.E., 1991. *Social cognition (2nd edition)*, New York.
111. Fraguas, D., de Castro, M.J., Medina, O., Parellada, M., Moreno, D., Graell, M., Merchan-Naranjo, J., Arango, C., 2008. Does diagnostic classification of early-onset psychosis change over follow-up? *Child Psychiatry Hum Dev* 39(2), 137-145.
112. Fraguas, D., Díaz-Caneja, C.M., Corripio, I., González-Pinto, A., Lobo, A., Bioque, M., Sanjuán, J., Rodríguez-Toscano, E., Arias, B., Arango, C., Bernardo, M., Parellada, M., 2016a. A gene-environmental interaction as predictor of early adjustment in first episode psychosis. *Manuscrito no publicado*(Centro de Investigación Biomédica en Red Salud Mental).
113. Fraguas, D., Diaz-Caneja, C.M., State, M.W., O'Donovan, M.C., Gur, R.E., Arango, C., 2016b. Mental disorders of known aetiology and precision medicine in psychiatry: a promising but neglected alliance. *Psychol Med*, 1-5.
114. Friedman, N.P., Miyake, A., Young, S.E., Defries, J.C., Corley, R.P., Hewitt, J.K., 2008. Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *J Exp Psychol Gen* 137(2), 201-225.

115. Fuller, R., Nopoulos, P., Arndt, S., O'Leary, D., Ho, B.C., Andreasen, N.C., 2002. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am J Psychiatry* 159(7), 1183-1189.
116. Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rossler, A., Schultze-Lutter, F., Keshavan, M., Wood, S., Ruhrmann, S., Seidman, L.J., Valmaggia, L., Cannon, T., Velthorst, E., De Haan, L., Cornblatt, B., Bonoldi, I., Birchwood, M., McGlashan, T., Carpenter, W., McGorry, P., Klosterkötter, J., McGuire, P., Yung, A., 2013. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 70(1), 107-120.
117. Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Rutigliano, G., Schultze-Lutter, F., Bonoldi, I., Borgwardt, S., Riecher-Rossler, A., Addington, J., Perkins, D., Woods, S.W., McGlashan, T.H., Lee, J., Klosterkötter, J., Yung, A.R., McGuire, P., 2015. At risk or not at risk? A meta-analysis of the prognostic accuracy of psychometric interviews for psychosis prediction. *World Psychiatry* 14(3), 322-332.
118. Gardner, D.M., Murphy, A.L., O'Donnell, H., Centorrino, F., Baldessarini, R.J., 2010. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiatry* 167(6), 686-693.
119. Geddes, J.R., Lawrie, S.M., 1995. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 167(6), 786-793.
120. Geddes, J.R., Verdoux, H., Takei, N., Lawrie, S.M., Bovet, P., Eagles, J.M., Heun, R., McCreadie, R.G., McNeil, T.F., O'Callaghan, E., Stober, G., Willinger, U., Murray, R.M., 1999. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophr Bull* 25(3), 413-423.
121. Gillberg, C., Wahlstrom, J., Forsman, A., Hellgren, L., Gillberg, I.C., 1986. Teenage psychoses--epidemiology, classification and reduced optimality in the pre-, peri- and neonatal periods. *J Child Psychol Psychiatry* 27(1), 87-98.
122. Glatt, S.J., Faraone, S.V., Tsuang, M.T., 2003. Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. *Am J Psychiatry* 160(3), 469-476.
123. Goldberg, E.M., Morrison, S.L., 1963. Schizophrenia and Social Class. *Br J Psychiatry* 109, 785-802.
124. Goldberg, S., Fruchter, E., Davidson, M., Reichenberg, A., Yoffe, R., Weiser, M., 2011. The relationship between risk of hospitalization for schizophrenia, SES, and cognitive functioning. *Schizophr Bull* 37(4), 664-670.
125. Goldberg, T.E., Egan, M.F., Gscheidle, T., Coppola, R., Weickert, T., Kolachana, B.S., Goldman, D., Weinberger, D.R., 2003. Executive subprocesses in working memory: relationship to catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 60(9), 889-896.
126. Golden, C., 1994. STROOP: Test de colores y palabras. TEA Ediciones.
127. Gonzalez-Blanch, C., Crespo-Facorro, B., Alvarez-Jimenez, M., Rodriguez-Sanchez, J.M., Pelayo-Teran, J.M., Perez-Iglesias, R., Vazquez-Barquero, J.L., 2007. Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *J Psychiatr Res* 41(11), 968-977.
128. Gottesman, II, 1994a. Complications to the complex inheritance of schizophrenia. *Clin Genet* 46(1 Spec No), 116-123.
129. Gottesman, II, 1994b. Schizophrenia epigenesis: past, present, and future. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 384, 26-33.
130. Green, M.F., Horan, W.P., 2010. Social Cognition in Schizophrenia. *Association for psychological science* 19 (4) 243-248.
131. Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., Mintz, J., 2000. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull* 26(1), 119-136.
132. Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Gold, J.M., Barch, D.M., Cohen, J., Essock, S., Fenton, W.S., Frese, F., Goldberg, T.E., Heaton, R.K., Keefe, R.S., Kern, R.S., Kraemer, H., Stover, E., Weinberger, D.R., Zalcman, S., Marder, S.R., 2004. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry* 56(5), 301-307.

Referencias bibliográficas

133. Green, M.F., Penn, D.L., Bentall, R., Carpenter, W.T., Gaebel, W., Gur, R.C., Kring, A.M., Park, S., Silverstein, S.M., Heinssen, R., 2008. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull* 34(6), 1211-1220.
134. Green, M.J., Chia, T.Y., Cairns, M.J., Wu, J., Tooney, P.A., Scott, R.J., Carr, V.J., Australian Schizophrenia Research, B., 2014. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype moderates the effects of childhood trauma on cognition and symptoms in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 49, 43-50.
135. Gross, J., Leclere, N., Heldt, J., Muller, I., Kietzmann, T., Andreeva, N., 2000. Differential effects of hypoxia on untreated and NGF treated PC12 cells. *Life Sci* 67(21), 2595-2603.
136. Grunfeld, B., Salvesen, C., 1968. Functional psychoses and social status. *Br J Psychiatry* 114(511), 733-737.
137. Gupta, S., Kulhara, P., 2010. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian J Psychiatry* 52(1), 21-27.
138. Gur, R.C., Gur, R.E., 2013. Memory in health and in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 15(4), 399-410.
139. Hackman, D.A., Farah, M.J., 2009. Socioeconomic status and the developing brain. *Trends Cogn Sci* 13(2), 65-73.
140. Han, D.H., Kee, B.S., Min, K.J., Lee, Y.S., Na, C., Park, D.B., Lyoo, I.K., 2006. Effects of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on the cognitive stability and aggression in the first-onset schizophrenic patients. *Neuroreport* 17(1), 95-99.
141. Handoko, H.Y., Nyholt, D.R., Hayward, N.K., Nertney, D.A., Hannah, D.E., Windus, L.C., McCormack, C.M., Smith, H.J., Filippich, C., James, M.R., Mowry, B.J., 2005. Separate and interacting effects within the catechol-O-methyltransferase (COMT) are associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 10(6), 589-597.
142. Harlow, J.M., 1868. Recovery from the Passage of an Iron Bar through the Head. *Publications of the Massachusetts Medical Society* 2, 327-347
143. Haug, E., Oie, M., Andreassen, O.A., Bratlien, U., Nelson, B., Aas, M., Moller, P., Melle, I., 2015. Anomalous self-experience and childhood trauma in first-episode schizophrenia. *Compr Psychiatry* 56, 35-41.
144. Hawkins, K.A., Keefe, R.S., Christensen, B.K., Addington, J., Woods, S.W., Callahan, J., Zipursky, R.B., Perkins, D.O., Tohen, M., Breier, A., McGlashan, T.H., 2008. Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis: findings from the PRIME North America Double Blind Treatment Study. *Schizophr Res* 105(1-3), 1-9.
145. Heaton, R., Chelune, G., Talley, J., Kay, G., Curtiss, G., 1993. Wisconsin Card Sorting Test. *Psychological Assessment Resources*.
146. Heinzl, S., Riemer, T.G., Schulte, S., Onken, J., Heinz, A., Rapp, M.A., 2014. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype affects age-related changes in plasticity in working memory: a pilot study. *Biomed Res Int* 2014, 414351.
147. Henquet, C., Rosa, A., Krabbendam, L., Papiol, S., Fananas, L., Drukker, M., Ramaekers, J.G., van Os, J., 2006. An experimental study of catechol-o-methyltransferase Val158Met moderation of delta-9-tetrahydrocannabinol-induced effects on psychosis and cognition. *Neuropsychopharmacology* 31(12), 2748-2757.
148. Hollingshead, A.B., Redlich, F.C., 1958. *Social Class and Mental Illness: A Community Study*, New York.
149. Hollingshead, A.B., Redlich, F.C., 2007. Social class and mental illness: a community study. 1958. *Am J Public Health* 97(10), 1756-1757.
150. Howes, O., Bose, S., Turkheimer, F., Valli, I., Egerton, A., Stahl, D., Valmaggia, L., Allen, P., Murray, R., McGuire, P., 2011a. Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: a PET study. *Mol Psychiatry* 16(9), 885-886.

151. Howes, O.D., Bose, S.K., Turkheimer, F., Valli, I., Egerton, A., Valmaggia, L.R., Murray, R.M., McGuire, P., 2011b. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry* 168(12), 1311-1317.
152. Howes, O.D., Egerton, A., Allan, V., McGuire, P., Stokes, P., Kapur, S., 2009. Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia: insights from PET and SPECT imaging. *Curr Pharm Des* 15(22), 2550-2559.
153. Howes, O.D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A., Kapur, S., 2012. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 69(8), 776-786.
154. Howes, O.D., Kapur, S., 2009. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophr Bull* 35(3), 549-562.
155. Howes, O.D., Murray, R.M., 2014. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet* 383(9929), 1677-1687.
156. Hultman, C.M., Sparen, P., Takei, N., Murray, R.M., Cnattingius, S., 1999. Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *BMJ* 318(7181), 421-426.
157. IEPA, 2002. Early Psychosis Declaration. International Early Psychosis Association and World Health Organization.
158. Ira, E., De Santi, K., Lasalvia, A., Bonetto, C., Zanatta, G., Cristofalo, D., Bertani, M., Bissoli, S.S., Riolo, R., Gardellin, F., Morandin, I., Ramon, L., Tansella, M., Ruggeri, M., Tosato, S., 2014a. Positive symptoms in first-episode psychosis patients experiencing low maternal care and stressful life events: a pilot study to explore the role of the COMT gene. *Stress* 17(5), 410-415.
159. Ira, E., Zanoni, M., Ruggeri, M., Dazzan, P., Tosato, S., 2013. COMT, neuropsychological function and brain structure in schizophrenia: a systematic review and neurobiological interpretation. *J Psychiatry Neurosci* 38(6), 366-380.
160. Isohanni, I., Jarvelin, M.R., Nieminen, P., Jones, P., Rantakallio, P., Jokelainen, J., Isohanni, M., 1998. School performance as a predictor of psychiatric hospitalization in adult life. A 28-year follow-up in the Northern Finland 1966 Birth Cohort. *Psychol Med* 28(4), 967-974.
161. Ittig, S., Studerus, E., Pappmeyer, M., Uttinger, M., Koranyi, S., Ramyeard, A., Riecher-Rossler, A., 2015. Sex differences in cognitive functioning in at-risk mental state for psychosis, first episode psychosis and healthy control subjects. *Eur Psychiatry* 30(2), 242-250.
162. Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., Marmot, M., 1994. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 344(8934), 1398-1402.
163. Kahn, R.S., Keefe, R.S., 2013. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* 70(10), 1107-1112.
164. Kahn, R.S., Sommer, I.E., 2015. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry* 20(1), 84-97.
165. Kail, R., Salthouse, T.A., 1994. Processing speed as a mental capacity. *Acta Psychol (Amst)* 86(2-3), 199-225.
166. Kapur, S., Phillips, A.G., Insel, T.R., 2012. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 17(12), 1174-1179.
167. Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., Williamson, D., Ryan, N., 1997. Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(7), 980-988.
168. Kavanagh, D.H., Tansey, K.E., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., 2015. Schizophrenia genetics: emerging themes for a complex disorder. *Mol Psychiatry* 20(1), 72-76.
169. Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13(2), 261-276.

Referencias bibliográficas

170. Keefe, R.S., Fenton, W.S., 2007. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull* 33(4), 912-920.
171. Keshavan, M.S., Haas, G., Miewald, J., Montrose, D.M., Reddy, R., Schooler, N.R., Sweeney, J.A., 2003. Prolonged untreated illness duration from prodromal onset predicts outcome in first episode psychoses. *Schizophr Bull* 29(4), 757-769.
172. Khandaker, G.M., Zimbron, J., Lewis, G., Jones, P.B., 2013. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol Med* 43(2), 239-257.
173. Kirkbride, J.B., Morgan, C., Fearon, P., Dazzan, P., Murray, R.M., Jones, P.B., 2007. Neighbourhood-level effects on psychoses: re-examining the role of context. *Psychol Med* 37(10), 1413-1425.
174. Klein, N.K., Hack, M., Breslau, N., 1989. Children who were very low birth weight: development and academic achievement at nine years of age. *J Dev Behav Pediatr* 10(1), 32-37.
175. Kochunov, P., Hong, L.E., 2014. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: white matter at the center stage. *Schizophr Bull* 40(4), 721-728.
176. Koenen, K.C., Moffitt, T.E., Roberts, A.L., Martin, L.T., Kubzansky, L., Harrington, H., Poulton, R., Caspi, A., 2009. Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. *Am J Psychiatry* 166(1), 50-57.
177. Kontis, D., Theochari, E., Fryssira, H., Kleisas, S., Sofocleous, C., Andreopoulou, A., Kalogerakou, S., Gazi, A., Boniatsi, L., Chaidemenos, A., Tsaltas, E., 2013. COMT and MTHFR polymorphisms interaction on cognition in schizophrenia: an exploratory study. *Neurosci Lett* 537, 17-22.
178. Krivoy, A., Fischel, T., Weizman, A., 2008. The possible involvement of metabotropic glutamate receptors in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 18(6), 395-405.
179. Krystal, J.H., Karper, L.P., Seibyl, J.P., Freeman, G.K., Delaney, R., Bremner, J.D., Heninger, G.R., Bowers, M.B., Jr., Charney, D.S., 1994. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 51(3), 199-214.
180. Kwok, W., 2014. Is there evidence that social class at birth increases risk of psychosis? A systematic review. *Int J Soc Psychiatry* 60(8), 801-808.
181. Lachman, H.M., Papolos, D.F., Saito, T., Yu, Y.M., Szumlanski, C.L., Weinshilboum, R.M., 1996. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6(3), 243-250.
182. Langfeldt, G.M.D., 1937. The Prognosis in Schizophrenia and the Factors Influencing the Course of the Disease. *Br J Psychiatry* 85.
183. Larsen, T.K., Friis, S., Haahr, U., Johannessen, J.O., Melle, I., Opjordsmoen, S., Rund, B.R., Simonsen, E., Vaglum, P.V., McGlashan, T.H., 2004. Premorbid adjustment in first-episode non-affective psychosis: distinct patterns of pre-onset course. *Br J Psychiatry* 185, 108-115.
184. Laruelle, M., Abi-Dargham, A., 1999. Dopamine as the wind of the psychotic fire: new evidence from brain imaging studies. *J Psychopharmacol* 13(4), 358-371.
185. Laruelle, M., Abi-Dargham, A., Gil, R., Kegeles, L., Innis, R., 1999. Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* 46(1), 56-72.
186. Laurens, K.R., Luo, L., Matheson, S.L., Carr, V.J., Raudino, A., Harris, F., Green, M.J., 2015. Common or distinct pathways to psychosis? A systematic review of evidence from prospective studies for developmental risk factors and antecedents of the schizophrenia spectrum disorders and affective psychoses. *BMC Psychiatry* 15, 205.
187. Lelli-Chiesa, G., Kempton, M.J., Jogia, J., Tatarelli, R., Girardi, P., Powell, J., Collier, D.A., Frangou, S., 2011. The impact of the Val158Met catechol-O-methyltransferase genotype on neural correlates of sad facial affect processing in patients with bipolar disorder and their relatives. *Psychol Med* 41(4), 779-788.
188. Lewis, S.W., Murray, R.M., 1987. Obstetric complications, neurodevelopmental deviance, and risk of schizophrenia. *J Psychiatr Res* 21(4), 413-421.

189. Lezak, M., 1995. *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press.
190. Lezak, M.D., 1982. The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology*. 17(1-4), 281-297.
191. Liberatos, P., Link, B.G., Kelsey, J.L., 1988. The measurement of social class in epidemiology. *Epidemiol Rev* 10, 87-121.
192. Loonstra, A.S., Tarlow, A.R., Sellers, A.H., 2001. COWAT metanorms across age, education, and gender. *Appl Neuropsychol* 8(3), 161-166.
193. Lopez-Alonso, V., Hermosilla-Gimeno, I., Lopez-Campos, G., Mayer, M.A., Consortium, I.N., 2013. Future challenges of biomedical informatics for translational medicine. *Stud Health Technol Inform* 192, 942.
194. López, M., 2011. Memoria de trabajo y aprendizaje: aportes de la neuropsicología. *Cuaderno de Neuropsicología*. 5(1).
195. Lotta, T., Vidgren, J., Tilgmann, C., Ulmanen, I., Melen, K., Julkunen, I., Taskinen, J., 1995. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 34(13), 4202-4210.
196. Luria, A.R., 1980. *Higher Cortical Functions in Man*. 2nd Edition:.
197. MacDonald, A.W., 3rd, Carter, C.S., Flory, J.D., Ferrell, R.E., Manuck, S.B., 2007. COMT val158Met and executive control: a test of the benefit of specific deficits to translational research. *J Abnorm Psychol* 116(2), 306-312.
198. Makikyro, T., Isohanni, M., Moring, J., Oja, H., Hakko, H., Jones, P., Rantakallio, P., 1997. Is a child's risk of early onset schizophrenia increased in the highest social class? *Schizophr Res* 23(3), 245-252.
199. Malaspina, D., 2006. Schizophrenia: a neurodevelopmental or a neurodegenerative disorder. *J Clin Psychiatry* 67(8), e07.
200. Maoshing, N., 1992. *Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine*. Traducido por Lam, C. W. y Berrios, G. E. *History of Psychiatry*. .
201. Mas, S., Gasso, P., Lafuente, A., Bioque, M., Lobo, A., Gonzalez-Pinto, A., Olmeda, M.S., Corripio, I., Llerena, A., Cabrera, B., Saiz-Ruiz, J., Bernardo, M., GROU, P.E., 2016. Pharmacogenetic study of antipsychotic induced acute extrapyramidal symptoms in a first episode psychosis cohort: role of dopamine, serotonin and glutamate candidate genes. *Pharmacogenomics J* 16(5), 439-445.
202. Mata, I., Perez-Iglesias, R., Pelayo-Teran, J.M., Rodriguez-Sanchez, J.M., Gonzalez-Blanch, C., Carrasco-Marin, E., Vazquez-Barquero, J.L., Crespo-Facorro, B., 2008. Lack of influence of COMT Val158Met genotype on cognition in first-episode non-affective psychosis. *Schizophr Res* 102(1-3), 206-209.
203. Mayer, J.D., Salovey, P., Caruso, D.R., 2009. *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test (Spanish version)*. Madrid.
204. McGlashan, T.H., 2008. Premorbid adjustment, onset types, and prognostic scaling: still informative? *Schizophr Bull* 34(5), 801-805.
205. McGue, M., Gottesman, II, 1991. The genetic epidemiology of schizophrenia and the design of linkage studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 240(3), 174-181.
206. McNeil, T.F., Kaij, L., 1973. Obstetric complications and physical size of offspring of schizophrenic, schizophrenic-like, and control mothers. *Br J Psychiatry* 123(574), 341-348.
207. Mednick, S.A., 1973. Breakdown in individuals at high risk for schizophrenia: Possible predispositional perinatal factors, in: Lawrence, P.S., Nelson, R. (Eds.), *Readings in abnormal psychology*. University of North Carolina, Greensboro, pp. 50-63.
208. Mehta, U.M., Thirthalli, J., Subbakrishna, D.K., Gangadhar, B.N., Eack, S.M., Keshavan, M.S., 2013. Social and neuro-cognition as distinct cognitive factors in schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res* 148(1-3), 3-11.

Referencias bibliográficas

209. Menezes, N.M., Malla, A.M., Norman, R.M., Archie, S., Roy, P., Zipursky, R.B., 2009. A multi-site Canadian perspective: examining the functional outcome from first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 120(2), 138-146.
210. Meyer-Lindenberg, A., Kohn, P.D., Kolachana, B., Kippenhan, S., McInerney-Leo, A., Nussbaum, R., Weinberger, D.R., Berman, K.F., 2005. Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype. *Nat Neurosci* 8(5), 594-596.
211. Mirdal, G.K., Mednick, S.A., Schulsinger, F., Fuchs, F., 1974. Perinatal complications in children of schizophrenic mothers. *Acta Psychiatr Scand* 50(6), 553-568.
212. Mizrahi, R., Addington, J., Rusjan, P.M., Suridjan, I., Ng, A., Boileau, I., Pruessner, J.C., Remington, G., Houle, S., Wilson, A.A., 2012. Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biol Psychiatry* 71(6), 561-567.
213. Modinos, G., McGuire, P., 2015. The prodromal phase of psychosis. *Curr Opin Neurobiol* 30, 100-105.
214. Modrzewska, K., 1980. The offspring of schizophrenic parents in a North Swedish isolate. *Clin Genet* 17(3), 191-201.
215. Moreno, D., Moreno-Iniguez, M., Vigil, D., Castro-Fornieles, J., Ortuno, F., Gonzalez-Pinto, A., Parellada, M., Baeza, I., Otero, S., Graell, M., Aldama, A., Arango, C., 2009. Obstetric complications as a risk factor for first psychotic episodes in childhood and adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 18(3), 180-184.
216. Morgan, C., Reininghaus, U., Reichenberg, A., Frissa, S., team, S.E.s., Hotopf, M., Hatch, S.L., 2014. Adversity, cannabis use and psychotic experiences: evidence of cumulative and synergistic effects. *Br J Psychiatry* 204, 346-353.
217. Mortensen, P.B., Norgaard-Pedersen, B., Waltoft, B.L., Sorensen, T.L., Hougaard, D., Torrey, E.F., Yolken, R.H., 2007. *Toxoplasma gondii* as a risk factor for early-onset schizophrenia: analysis of filter paper blood samples obtained at birth. *Biol Psychiatry* 61(5), 688-693.
218. Mortensen, P.B., Pedersen, C.B., Hougaard, D.M., Norgaard-Petersen, B., Mors, O., Borglum, A.D., Yolken, R.H., 2010. A Danish National Birth Cohort study of maternal HSV-2 antibodies as a risk factor for schizophrenia in their offspring. *Schizophr Res* 122(1-3), 257-263.
219. Msall, M.E., Bier, J.A., LaGasse, L., Tremont, M., Lester, B., 1998. The vulnerable preschool child: the impact of biomedical and social risks on neurodevelopmental function. *Semin Pediatr Neurol* 5(1), 52-61.
220. Mueller, D.R., Schmidt, S.J., Roder, V., 2015. One-year randomized controlled trial and follow-up of integrated neurocognitive therapy for schizophrenia outpatients. *Schizophr Bull* 41(3), 604-616.
221. Mulvany, F., O'Callaghan, E., Takei, N., Byrne, M., Fearon, P., Larkin, C., 2001. Effect of social class at birth on risk and presentation of schizophrenia: case-control study. *BMJ* 323(7326), 1398-1401.
222. Munafo, M.R., Bowes, L., Clark, T.G., Flint, J., 2005. Lack of association of the COMT (Val158/108 Met) gene and schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. *Mol Psychiatry* 10(8), 765-770.
223. Muntaner, C., Eaton, W.W., Miech, R., O'Campo, P., 2004. Socioeconomic position and major mental disorders. *Epidemiol Rev* 26, 53-62.
224. Murray, R.M., Lappin, J., Di Forti, M., 2008. Schizophrenia: from developmental deviance to dopamine dysregulation. *Eur Neuropsychopharmacol* 18 Suppl 3, S129-134.
225. Murray, R.M., Lewis, S.W., 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br Med J (Clin Res Ed)* 295(6600), 681-682.
226. Murray, R.M., Lewis, S.W., Reveley, A.M., 1985. Towards an aetiological classification of schizophrenia. *Lancet* 1(8436), 1023-1026.
227. Myin-Germeys I, V.O.J., 2008. Adult adversity: do early environment and genotype create lasting vulnerabilities for adult social adversity in psychosis? In *Society and Psychosis*. (eds C Morgan, K McKenzie & P Fearon): 127-42. Cambridge University Press, 2008.

228. Naeye, R.L., Peters, E.C., 1987. Antenatal hypoxia and low IQ values. *Am J Dis Child* 141(1), 50-54.
229. National Institute of Child, H.a.H.D., 2005. Duration and developmental timing of poverty and children's cognitive and social development from birth through third grade. *Early Child Care Research, Network. Child Development* 76(4), 795-810.
230. Newell, A., Simon, H.A., 1972. *Human problem solving*, Englewood Cliffs (NJ).
231. Nicodemus, K.K., Marenco, S., Batten, A.J., Vakkalanka, R., Egan, M.F., Straub, R.E., Weinberger, D.R., 2008. Serious obstetric complications interact with hypoxia-regulated/vascular-expression genes to influence schizophrenia risk. *Mol Psychiatry* 13(9), 873-877.
232. Nieman, D.H., Dragt, S., van Duin, E.D., Denneman, N., Overbeek, J.M., de Haan, L., Rietdijk, J., Ising, H.K., Klaassen, R.M., van Amelsvoort, T., Wunderink, L., van der Gaag, M., Linszen, D.H., 2016. COMT Val(158)Met genotype and cannabis use in people with an At Risk Mental State for psychosis: Exploring Gene x Environment interactions. *Schizophr Res* 174(1-3), 24-28.
233. Nobile, M., Rusconi, M., Bellina, M., Marino, C., Giorda, R., Carlet, O., Vanzin, L., Molteni, M., Battaglia, M., 2010. COMT Val158Met polymorphism and socioeconomic status interact to predict attention deficit/hyperactivity problems in children aged 10-14. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19(7), 549-557.
234. Nosarti, C., Reichenberg, A., Murray, R.M., Cnattingius, S., Lambe, M.P., Yin, L., MacCabe, J., Rifkin, L., Hultman, C.M., 2012. Preterm birth and psychiatric disorders in young adult life. *Arch Gen Psychiatry* 69(6), E1-8.
235. Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., Ventura, J., Gitlin, M., Subotnik, K.L., Snyder, K.S., Mintz, J., Bartzokis, G., 1994. The vulnerability/stress model of schizophrenic relapse: a longitudinal study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 382, 58-64.
236. O'Callaghan, E., Larkin, C., Waddington, J.L., 1990. Obstetric complications in schizophrenia and the validity of maternal recall. *Psychol Med* 20(1), 89-94.
237. Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H.U., Jonsson, B., group, C.s., European Brain, C., 2012. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 19(1), 155-162.
238. Olszewski, R.T., Wegorzewska, M.M., Monteiro, A.C., Krolikowski, K.A., Zhou, J., Kozikowski, A.P., Long, K., Mastropaolo, J., Deutsch, S.I., Neale, J.H., 2008. Phencyclidine and dizocilpine induced behaviors reduced by N-acetylaspartylglutamate peptidase inhibition via metabotropic glutamate receptors. *Biol Psychiatry* 63(1), 86-91.
239. OMS, O.M.d.I.S., 1992. *Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. CIE 10. Trastornos mentales y del comportamiento.*, Ginebra.
240. Papiol, S., Molina, V., Rosa, A., Sanz, J., Palomo, T., Fananas, L., 2007. Effect of interleukin-1beta gene functional polymorphism on dorsolateral prefrontal cortex activity in schizophrenic patients. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B(8), 1090-1093.
241. Parnas, J., Schulsinger, F., Teasdale, T.W., Schulsinger, H., Feldman, P.M., Mednick, S.A., 1982. Perinatal complications and clinical outcome within the schizophrenia spectrum. *Br J Psychiatry* 140, 416-420.
242. Pasamanick, B., Rogers, M.E., Lilienfeld, A.M., 1956. Pregnancy experience and the development of behavior disorders in children. *Am J Psychiatry* 112(8), 613-618.
243. Pedersen, C.B., Mortensen, P.B., 2001. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry* 58(11), 1039-1046.
244. Peerbooms, O., Rutten, B.P., Collip, D., Lardinois, M., Lataster, T., Thewissen, V., Rad, S.M., Drukker, M., Kenis, G., van Os, J., Myin-Germeys, I., van Winkel, R., 2012. Evidence that interactive effects of COMT and MTHFR moderate psychotic response to environmental stress. *Acta Psychiatr Scand* 125(3), 247-256.
245. Pelayo-Teran, J.M., Perez-Iglesias, R., Ramirez-Bonilla, M., Gonzalez-Blanch, C., Martinez-Garcia, O., Pardo-Garcia, G., Rodriguez-Sanchez, J.M., Roiz-Santianez, R., Tordesillas-Gutierrez, D., Mata, I., Vazquez-Barquero, J.L., Crespo-Facorro, B., 2008. Epidemiological factors associated with treated

- incidence of first-episode non-affective psychosis in Cantabria: insights from the Clinical Programme on Early Phases of Psychosis. *Early Interv Psychiatry* 2(3), 178-187.
246. Peña-Casanova, J., 1990. Test Barcelona, Barcelona.
247. Perala, J., Suvisaari, J., Saarni, S.I., Kuoppasalmi, K., Isometsa, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppa, T., Harkanen, T., Koskinen, S., Lonnqvist, J., 2007. Lifetime prevalence of psychotic and bipolar I disorders in a general population. *Arch Gen Psychiatry* 64(1), 19-28.
248. Peralta, V., Cuesta, M.J., 1994. Psychometric properties of the positive and negative syndrome scale (PANSS) in schizophrenia. *Psychiatry Res* 53(1), 31-40.
249. Perrin, M.A., Chen, H., Sandberg, D.E., Malaspina, D., Brown, A.S., 2007. Growth trajectory during early life and risk of adult schizophrenia. *Br J Psychiatry* 191, 512-520.
250. Pina-Camacho, L., Del Rey-Mejias, A., Janssen, J., Bioque, M., Gonzalez-Pinto, A., Arango, C., Lobo, A., Sarro, S., Desco, M., Sanjuan, J., Lacalle-Aurioles, M., Cuesta, M.J., Saiz-Ruiz, J., Bernardo, M., Parellada, M., Group, P.E., 2016. Age at First Episode Modulates Diagnosis-Related Structural Brain Abnormalities in Psychosis. *Schizophr Bull* 42(2), 344-357.
251. Pino, O., Guilera, G., Gomez-Benito, J., Najas-Garcia, A., Rufian, S., Rojo, E., 2014. Neurodevelopment or neurodegeneration: review of theories of schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr* 42(4), 185-195.
252. Pollack, M., Woerner, M.G., Goodman, W., Greenberg, I.M., 1966. Childhood development patterns of hospitalized adult schizophrenic and nonschizophrenic patients and their siblings. *Am J Orthopsychiatry* 36(3), 510-517.
253. Posner, M.I., Dehaene, S., 1994. Attentional networks. *Trends Neurosci* 17(2), 75-79.
254. Posner, M.I., Petersen, S.E., 1990. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 13, 25-42.
255. Posner, M.I., Rothbart, M.K., 1991. Attentional mechanism and conscious experience., in: Milner, A.D., Rugg, M.D. (Eds.), *The neuropsychology of consciousness*. Academic Press, London, pp. 91-112.
256. Posthuma, D., de Geus, E., 2008. The genetics of information processing speed in humans. , in: De Luca, J., Kalmar, J.H. (Eds.), *Information Processing Speed in Clinical Populations*. Taylor & Francis., New York, pp. 79-101.
257. Preti, A., 2006. Obstetric complications, genetics and psychosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 126(1), 127-128; author reply 128.
258. Pruessner, J.C., Champagne, F., Meaney, M.J., Dagher, A., 2004. Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [¹¹C]raclopride. *J Neurosci* 24(11), 2825-2831.
259. Ragland, J.D., Coleman, A.R., Gur, R.C., Glahn, D.C., Gur, R.E., 2000. Sex differences in brain-behavior relationships between verbal episodic memory and resting regional cerebral blood flow. *Neuropsychologia* 38(4), 451-461.
260. Rapoport, J.L., Giedd, J.N., Gogtay, N., 2012. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry* 17(12), 1228-1238.
261. Raz, N., Rodrigue, K.M., Kennedy, K.M., Land, S., 2009. Genetic and vascular modifiers of age-sensitive cognitive skills: effects of COMT, BDNF, ApoE, and hypertension. *Neuropsychology* 23(1), 105-116.
262. Reay, R., Mitford, E., McCabe, K., Paxton, R., Turkington, D., 2010. Incidence and diagnostic diversity in first-episode psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 121(4), 315-319.
263. Rees, E., Walters, J.T., Georgieva, L., Isles, A.R., Chambert, K.D., Richards, A.L., Mahoney-Davies, G., Legge, S.E., Moran, J.L., McCarroll, S.A., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., Kirov, G., 2014. Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *Br J Psychiatry* 204(2), 108-114.

264. Reig, S., Moreno, C., Moreno, D., Burdalo, M., Janssen, J., Parellada, M., Zabala, A., Desco, M., Arango, C., 2009. Progression of brain volume changes in adolescent-onset psychosis. *Schizophr Bull* 35(1), 233-243.
265. Reitan, R., Wolfson, D., 1993. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and clinical interpretation*. Neuropsychology Press, Tucson, AZ.
266. Remschmidt, H., Matthejat, F., 2001. The component model of treatment in child and adolescent psychiatry: theoretical concept and empirical results. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 10 Suppl 1, 126-45.
267. Reveley, A.M., Reveley, M.A., Murray, R.M., 1984. Cerebral ventricular enlargement in non-genetic schizophrenia: a controlled twin study. *Br J Psychiatry* 144, 89-93.
268. Rieder, R.O., Broman, S.H., Rosenthal, D., 1977. The offspring of schizophrenics. II. Perinatal factors and IQ. *Arch Gen Psychiatry* 34(7), 789-799.
269. Rieder, R.O., Rosenthal, D., Wender, P., Blumenthal, H., 1975. The offspring of schizophrenics. Fetal and neonatal deaths. *Arch Gen Psychiatry* 32(2), 200-211.
270. Rifkin, L., Lewis, S., Jones, P., Toone, B., Murray, R., 1994. Low birth weight and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 165(3), 357-362.
271. Ríos-Lago, M., Periañez, J.A., 2010. Attention and Speed of Information Processing. , in: Koob, G., Thompson, R.F., Le Moal, M. (Eds.), *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience*. Elsevier., Oxford, UK.
272. Ripke, S., O'Dushlaine, C., Chambert, K., Moran, J.L., Kahler, A.K., Akterin, S., Bergen, S.E., Collins, A.L., Crowley, J.J., Fromer, M., Kim, Y., Lee, S.H., Magnusson, P.K., Sanchez, N., Stahl, E.A., Williams, S., Wray, N.R., Xia, K., Bettella, F., Borglum, A.D., Bulik-Sullivan, B.K., Cormican, P., Craddock, N., de Leeuw, C., Durmishi, N., Gill, M., Golimbet, V., Hamshere, M.L., Holmans, P., Hougaard, D.M., Kendler, K.S., Lin, K., Morris, D.W., Mors, O., Mortensen, P.B., Neale, B.M., O'Neill, F.A., Owen, M.J., Milovancevic, M.P., Posthuma, D., Powell, J., Richards, A.L., Riley, B.P., Ruderfer, D., Rujescu, D., Sigurdsson, E., Silagadze, T., Smit, A.B., Stefansson, H., Steinberg, S., Suvisaari, J., Tosato, G., Verhage, M., Walters, J.T., Multicenter Genetic Studies of Schizophrenia, C., Levinson, D.F., Gejman, P.V., Kendler, K.S., Laurent, C., Mowry, B.J., O'Donovan, M.C., Owen, M.J., Pulver, A.E., Riley, B.P., Schwab, S.G., Wildenauer, D.B., Dudbridge, F., Holmans, P., Shi, J., Albus, M., Alexander, M., Campion, D., Cohen, D., Dikeos, D., Duan, J., Eichhammer, P., Godard, S., Hansen, M., Lerer, F.B., Liang, K.Y., Maier, W., Mallet, J., Nertney, D.A., Nestadt, G., Norton, N., O'Neill, F.A., Papadimitriou, G.N., Ribble, R., Sanders, A.R., Silverman, J.M., Walsh, D., Williams, N.M., Wormley, B., Psychosis Endophenotypes International, C., Arranz, M.J., Bakker, S., Bender, S., Bramon, E., Collier, D., Crespo-Facorro, B., Hall, J., Iyegbe, C., Jablensky, A., Kahn, R.S., Kalaydjieva, L., Lawrie, S., Lewis, C.M., Lin, K., Linszen, D.H., Mata, I., McIntosh, A., Murray, R.M., Ophoff, R.A., Powell, J., Rujescu, D., Van Os, J., Walshe, M., Weisbrod, M., Wiersma, D., Wellcome Trust Case Control, C., Donnelly, P., Barroso, I., Blackwell, J.M., Bramon, E., Brown, M.A., Casas, J.P., Corvin, A.P., Deloukas, P., Duncanson, A., Jankowski, J., Markus, H.S., Mathew, C.G., Palmer, C.N., Plomin, R., Rautanen, A., Sawcer, S.J., Trembath, R.C., Viswanathan, A.C., Wood, N.W., Spencer, C.C., Band, G., Bellenguez, C., Freeman, C., Hellenthal, G., Giannoulatou, E., Pirinen, M., Pearson, R.D., Strange, A., Su, Z., Vukcevic, D., Donnelly, P., Langford, C., Hunt, S.E., Edkins, S., Gwilliam, R., Blackburn, H., Bumpstead, S.J., Dronov, S., Gillman, M., Gray, E., Hammond, N., Jayakumar, A., McCann, O.T., Liddle, J., Potter, S.C., Ravindrarajah, R., Ricketts, M., Tashakkori-Ghanbaria, A., Waller, M.J., Weston, P., Widaa, S., Whittaker, P., Barroso, I., Deloukas, P., Mathew, C.G., Blackwell, J.M., Brown, M.A., Corvin, A.P., McCarthy, M.I., Spencer, C.C., Bramon, E., Corvin, A.P., O'Donovan, M.C., Stefansson, K., Scolnick, E., Purcell, S., McCarroll, S.A., Sklar, P., Hultman, C.M., Sullivan, P.F., 2013. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 45(10), 1150-1159.
273. Roberts, D.L., Penn, D.A., 2013. *Social Cognition in Schizophrenia. from evidence to treatment*
274. Roche, E., Segurado, R., Renwick, L., McClenaghan, A., Sexton, S., Frawley, T., Chan, C.K., Bonar, M., Clarke, M., 2016. Language disturbance and functioning in first episode psychosis. *Psychiatry Res* 235, 29-37.
275. Rosa, A., Peralta, V., Cuesta, M.J., Zarzuela, A., Serrano, F., Martinez-Larrea, A., Fananas, L., 2004. New evidence of association between COMT gene and prefrontal neurocognitive function in

- healthy individuals from sibling pairs discordant for psychosis. *Am J Psychiatry* 161(6), 1110-1112.
276. Rosanoff, A.J., Handy, L.M., Rosanoff-Plesset, I., Brush, S., 1934. The etiology of so-called schizophrenic psychoses. With Special Reference to Their Occurrence in Twins *Am J Psychiatry* 91(2), 247-286.
277. Rund, B.R., Melle, I., Friis, S., Larsen, T.K., Midboe, L.J., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Vaglum, P., McGlashan, T., 2004. Neurocognitive dysfunction in first-episode psychosis: correlates with symptoms, premorbid adjustment, and duration of untreated psychosis. *Am J Psychiatry* 161(3), 466-472.
278. Russell, 2002. In search of underlying dimensions: The use (and abuse) of factor analysis in *Personality and Social Psychology Bulletin*. *Personality and Social Psychology Bulletin*. 28(12), 1629-1646.
279. Rutter, M., 2005. How the environment affects mental health. *Br J Psychiatry* 186, 4-6.
280. Sacker, A., Done, D.J., Crow, T.J., Golding, J., 1995. Antecedents of schizophrenia and affective illness. Obstetric complications. *Br J Psychiatry* 166(6), 734-741.
281. Sagud, M., Muck-Seler, D., Mihaljevic-Peles, A., Vuksan-Cusa, B., Zivkovic, M., Jakovljevic, M., Pivac, N., 2010. Catechol-O-methyl transferase and schizophrenia. *Psychiatr Danub* 22(2), 270-274.
282. Sanders, A.R., Duan, J., Levinson, D.F., Shi, J., He, D., Hou, C., Burrell, G.J., Rice, J.P., Nertney, D.A., Olincy, A., Rozic, P., Vinogradov, S., Buccola, N.G., Mowry, B.J., Freedman, R., Amin, F., Black, D.W., Silverman, J.M., Byerley, W.F., Crowe, R.R., Cloninger, C.R., Martinez, M., Gejman, P.V., 2008. No significant association of 14 candidate genes with schizophrenia in a large European ancestry sample: implications for psychiatric genetics. *Am J Psychiatry* 165(4), 497-506.
283. Savitz, J., Solms, M., Ramesar, R., 2006. The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. *Genes Brain Behav* 5(4), 311-328.
284. Schacter, D.L., Tulving, E., 1994. What are the memory systems of 1994?, in: Schacter, D.L., Tulving, E. (Eds.), *Memory Systems*. The MIT Press, Cambridge, pp. 1-38.
285. Schaefer, C.A., Brown, A.S., Wyatt, R.J., Kline, J., Begg, M.D., Bresnahan, M.A., Susser, E.S., 2000. Maternal prepregnant body mass and risk of schizophrenia in adult offspring. *Schizophr Bull* 26(2), 275-286.
286. Schizophrenia-Working-Group-of-the-Psychiatric-Genomics-Consortium, 2014. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511(7510), 421-427.
287. Schmidt-Kastner, R., van Os, J., Esquivel, G., Steinbusch, H.W., Rutten, B.P., 2012. An environmental analysis of genes associated with schizophrenia: hypoxia and vascular factors as interacting elements in the neurodevelopmental model. *Mol Psychiatry* 17(12), 1194-1205.
288. Schmidt-Kastner, R., van Os, J., H, Schmitz, C., 2006. Gene regulation by hypoxia and the neurodevelopmental origin of schizophrenia. *Schizophr Res* 84(2-3), 253-271.
289. Schmitt, A., Malchow, B., Hasan, A., Falkai, P., 2014. The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders. *Front Neurosci* 8, 19.
290. Schneider, M., Debbane, M., Bassett, A.S., Chow, E.W., Fung, W.L., van den Bree, M., Owen, M., Murphy, K.C., Niarchou, M., Kates, W.R., Antshel, K.M., Fremont, W., McDonald-McGinn, D.M., Gur, R.E., Zackai, E.H., Vorstman, J., Duijff, S.N., Klaassen, P.W., Swillen, A., Gothelf, D., Green, T., Weizman, A., Van Amelsvoort, T., Evers, L., Boot, E., Shashi, V., Hooper, S.R., Bearden, C.E., Jalbrzikowski, M., Armando, M., Vicari, S., Murphy, D.G., Ousley, O., Campbell, L.E., Simon, T.J., Eliez, S., International Consortium on, B., Behavior in 22q11.2 Deletion, S., 2014. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am J Psychiatry* 171(6), 627-639.
291. Seeman, P., 2008. Glutamate agonists for schizophrenia stimulate dopamine D2High receptors. *Schizophr Res* 99(1-3), 373-374.

292. Seidman, L.J., Buka, S.L., Goldstein, J.M., Horton, N.J., Rieder, R.O., Tsuang, M.T., 2000. The relationship of prenatal and perinatal complications to cognitive functioning at age 7 in the New England Cohorts of the National Collaborative Perinatal Project. *Schizophr Bull* 26(2), 309-321.
293. Seidman, L.J., Cherkerzian, S., Goldstein, J.M., Agnew-Blais, J., Tsuang, M.T., Buka, S.L., 2013. Neuropsychological performance and family history in children at age 7 who develop adult schizophrenia or bipolar psychosis in the New England Family Studies. *Psychol Med* 43(1), 119-131.
294. Selten, J.P., Cantor-Graae, E., 2007. Hypothesis: social defeat is a risk factor for schizophrenia? *Br J Psychiatry Suppl* 51, s9-12.
295. Sengupta, S.M., Grizenko, N., Schmitz, N., Schwartz, G., Ben Amor, L., Bellingham, J., de Guzman, R., Polotskaia, A., Ter Stepanian, M., Thakur, G., Joobar, R., 2006. COMT Val108/158Met gene variant, birth weight, and conduct disorder in children with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45(11), 1363-1369.
296. Shaffer, D., Gould, M.S., Brasic, J., Ambrosini, P., Fisher, P., Bird, H., Aluwahlia, S., 1983. A children's global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry* 40(11), 1228-1231.
297. Shah, J., Mizrahi, R., McKenzie, K., 2011. The four dimensions: a model for the social aetiology of psychosis. *Br J Psychiatry* 199(1), 11-14.
298. Sham, P.C., Jones, P., Russell, A., Gilvarry, K., Bebbington, P., Lewis, S., Toone, B., Murray, R., 1994. Age at onset, sex, and familial psychiatric morbidity in schizophrenia. Camberwell Collaborative Psychosis Study. *Br J Psychiatry* 165(4), 466-473.
299. Shevlin, M., Houston, J.E., Dorahy, M.J., Adamson, G., 2008. Cumulative traumas and psychosis: an analysis of the national comorbidity survey and the British Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophr Bull* 34(1), 193-199.
300. Shukla, A.A., Jha, M., Birchfield, T., Mukherjee, S., Gleason, K., Abdisalaam, S., Asaithamby, A., Adams-Huet, B., Tamminga, C.A., Ghose, S., 2016. COMT val158met polymorphism and molecular alterations in the human dorsolateral prefrontal cortex: Differences in controls and in schizophrenia. *Schizophr Res* 173(1-2), 94-100.
301. Simons, C.J., Wichers, M., Derom, C., Thiery, E., Myin-Germeys, I., Krabbendam, L., van Os, J., 2009. Subtle gene-environment interactions driving paranoia in daily life. *Genes Brain Behav* 8(1), 5-12.
302. Simpson, E.H., Morud, J., Winiger, V., Biezonski, D., Zhu, J.P., Bach, M.E., Malleret, G., Polan, H.J., Ng-Evans, S., Phillips, P.E., Kellendonk, C., Kandel, E.R., 2014. Genetic variation in COMT activity impacts learning and dopamine release capacity in the striatum. *Learn Mem* 21(4), 205-214.
303. Sipsos, A., Rasmussen, F., Harrison, G., Tynelius, P., Lewis, G., Leon, D.A., Gunnell, D., 2004. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *BMJ* 329(7474), 1070.
304. Sohlberg, M.M., Mateer, C.A., 1987. Effectiveness of an attention-training program. *J Clin Exp Neuropsychol* 9(2), 117-130.
305. Sorensen, H.J., Mortensen, E.L., Parnas, J., Mednick, S.A., 2006. Premorbid neurocognitive functioning in schizophrenia spectrum disorder. *Schizophr Bull* 32(3), 578-583.
306. Spauwen, J., Van Os, J., 2006. The psychosis proneness: psychosis persistence model as an explanation for the association between urbanicity and psychosis. *Epidemiol Psychiatr Soc* 15(4), 252-257.
307. Stahl, S.M., 2008. Capítulo 9. Psicosis y esquizofrenia., *Psicofarmacología esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas. Tercera Edición.*
308. Stassen, H.H., Scharfetter, C., Angst, J., 1987. Morbid risks of subgroups of affective disorders: some methodological and empirical results. *J Psychiatr Res* 21(4), 347-355.
309. Stefanis, N.C., Henquet, C., Avramopoulos, D., Smyrnis, N., Evdokimidis, I., Myin-Germeys, I., Stefanis, C.N., Van Os, J., 2007. COMT Val158Met moderation of stress-induced psychosis. *Psychol Med* 37(11), 1651-1656.

Referencias bibliográficas

310. Stefanis, N.C., van Os, J., Avramopoulos, D., Smyrnis, N., Evdokimidis, I., Stefanis, C.N., 2005. Effect of COMT Val158Met polymorphism on the Continuous Performance Test, Identical Pairs Version: tuning rather than improving performance. *Am J Psychiatry* 162(9), 1752-1754.
311. Stern, W., 1912. *The Psychological Methods of Intelligence Testing* Warwick and York, Baltimore.
312. Susser, E., St Clair, D., He, L., 2008. Latent effects of prenatal malnutrition on adult health: the example of schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 1136, 185-192.
313. Suvisaari, J.M., Taxell-Lassas, V., Pankakoski, M., Haukka, J.K., Lonnqvist, J.K., Hakkinen, L.T., 2013. Obstetric complications as risk factors for schizophrenia spectrum psychoses in offspring of mothers with psychotic disorder. *Schizophr Bull* 39(5), 1056-1066.
314. Szoke, A., Trandafir, A., Dupont, M.E., Meary, A., Schurhoff, F., Leboyer, M., 2008. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 192(4), 248-257.
315. Talge, N.M., Holzman, C., Wang, J., Lucia, V., Gardiner, J., Breslau, N., 2010. Late-preterm birth and its association with cognitive and socioemotional outcomes at 6 years of age. *Pediatrics* 126(6), 1124-1131.
316. Talovic, S.A., Mednick, S.A., Schulsinger, F., Falloon, I.R., 1980. Schizophrenia in high-risk subjects: prognostic maternal characteristics. *J Abnorm Psychol* 89(3), 501-504.
317. Tandberg, M., Ueland, T., Andreassen, O.A., Sundet, K., Melle, I., 2012. Factors associated with occupational and academic status in patients with first-episode psychosis with a particular focus on neurocognition. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 47(11), 1763-1773.
318. Tandberg, M., Ueland, T., Sundet, K., Haahr, U., Joa, I., Johannessen, J.O., Larsen, T.K., Opjordsmoen, S., Rund, B.R., Rossberg, J.I., Simonsen, E., Vaglum, P., Melle, I., Friis, S., McGlashan, T., 2011. Neurocognition and occupational functioning in patients with first-episode psychosis: a 2-year follow-up study. *Psychiatry Res* 188(3), 334-342.
319. Tandon, R., Keshavan, M.S., Nasrallah, H.A., 2008. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 102(1-3), 1-18.
320. Thapar, A., Langley, K., Fowler, T., Rice, F., Turic, D., Whittinger, N., Aggleton, J., Van den Bree, M., Owen, M., O'Donovan, M., 2005. Catechol O-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 62(11), 1275-1278.
321. Timms, D., 1998. Gender, social mobility and psychiatric diagnoses. *Soc Sci Med* 46(9), 1235-1247.
322. Tulving, E., 1972. Episodic and semantic memory., in: Tulving, E., Donaldson, W. (Eds.), *Organization and Memory*. : . Academic Press, New York, pp. 382-404.
323. Turner, R.J., Wagenfeld, M.O., 1967. Occupational mobility and schizophrenia: an assessment of the social causation and social selection hypotheses. *Am Sociol Rev* 32(1), 104-113.
324. Valles, V., Van Os, J., Guillamat, R., Gutierrez, B., Campillo, M., Gento, P., Fananas, L., 2000. Increased morbid risk for schizophrenia in families of in-patients with bipolar illness. *Schizophr Res* 42(2), 83-90.
325. Valli, I., Tognin, S., Fusar-Poli, P., Mechelli, A., 2012. Episodic memory dysfunction in individuals at high-risk of psychosis: a systematic review of neuropsychological and neurofunctional studies. *Curr Pharm Des* 18(4), 443-458.
326. van Os, J., Kapur, S., 2009. Schizophrenia. *Lancet* 374(9690), 635-645.
327. van Os, J., Kenis, G., Rutten, B.P., 2010. The environment and schizophrenia. *Nature* 468(7321), 203-212.
328. van Winkel, R., Henquet, C., Rosa, A., Papiol, S., Fananas, L., De Hert, M., Peuskens, J., van Os, J., Myin-Germeys, I., 2008. Evidence that the COMT(Val158Met) polymorphism moderates sensitivity to stress in psychosis: an experience-sampling study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B(1), 10-17.

329. van Winkel, R., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., Peuskens, J., De Hert, M., van Os, J., 2006. Premorbid IQ as a predictor for the course of IQ in first onset patients with schizophrenia: a 10-year follow-up study. *Schizophr Res* 88(1-3), 47-54.
330. Verdoux, H., Geddes, J.R., Takei, N., Lawrie, S.M., Bovet, P., Eagles, J.M., Heun, R., McCreadie, R.G., McNeil, T.F., O'Callaghan, E., Stober, G., Willinger, M.U., Wright, P., Murray, R.M., 1997. Obstetric complications and age at onset in schizophrenia: an international collaborative meta-analysis of individual patient data. *Am J Psychiatry* 154(9), 1220-1227.
331. Vinkers, C.H., Van Gastel, W.A., Schubart, C.D., Van Eijk, K.R., Luykx, J.J., Van Winkel, R., Joels, M., Ophoff, R.A., Boks, M.P., Genetic, R., Investigators, O.U.o.P., Bruggeman, R., Cahn, W., de Haan, L., Kahn, R.S., Meijer, C.J., Myin-Germeys, I., van Os, J., Wiersma, D., 2013. The effect of childhood maltreatment and cannabis use on adult psychotic symptoms is modified by the COMT Val(1)(5)(8)Met polymorphism. *Schizophr Res* 150(1), 303-311.
332. Waddington, J.L., Corvin, A.P., Donohoe, G., O'Tuathaigh, C.M., Mitchell, K.J., Gill, M., 2007. Functional genomics and schizophrenia: endophenotypes and mutant models. *Psychiatr Clin North Am* 30(3), 365-399.
333. Walshe, M., McDonald, C., Boydell, J., Zhao, J.H., Kravariti, E., Touloupoulou, T., Fearon, P., Bramon, E., Murray, R.M., Allin, M., 2011. Long-term maternal recall of obstetric complications in schizophrenia research. *Psychiatry Res* 187(3), 335-340.
334. Wechsler, 1974. *Manual of the Wechsler Intelligence Scale for Children- Revised*. Spanish adaptation. Psychological Corporation, New York.
335. Wechsler, D., 1997. *Wechsler Adult Intelligence Scale*, 3rd Edition San Antonio, TX.
336. Weinberger, D.R., 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44(7), 660-669.
337. Weinberger, D.R., DeLisi, L.E., Perman, G.P., Targum, S., Wyatt, R.J., 1982. Computed tomography in schizophreniform disorder and other acute psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 39(7), 778-783.
338. Weinshilboum, R.M., Otterness, D.M., Szumlanski, C.L., 1999. Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annual review of pharmacology and toxicology* 39, 19-52.
339. Weiss, E.M., Schuster, G., Fink, A., Reiser, E.M., Mittenecker, E., Niederstatter, H., Nagl, S., Parson, W., Papousek, I., 2014. Influences of COMT and 5-HTTLPR polymorphisms on cognitive flexibility in healthy women: inhibition of prepotent responses and memory updating. *PLoS One* 9(1), e85506.
340. Werner, S., Malaspina, D., Rabinowitz, J., 2007. Socioeconomic status at birth is associated with risk of schizophrenia: population-based multilevel study. *Schizophr Bull* 33(6), 1373-1378.
341. West, S.G., Finch, J.F., Curran, P.J., 1995. Structural equation models with nonnormal variables. *Problems and remedies*, in: Hoyle, R.H. (Ed.), *Structural equation modeling: Concepts, issues and applications*. Sage, Newbury Park, CA, pp. 56-75.
342. WHO, 1978. *The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Ninth Revision (ICD-9)—Section V. Mental and Behavioral Disorders*. World Health Organization, Geneva.
343. Wiersma, D., Giel, R., De Jong, A., Slooff, C.J., 1983. Social class and schizophrenia in a Dutch cohort. *Psychol Med* 13(1), 141-150.
344. Wiles, N.J., Zammit, S., Bebbington, P., Singleton, N., Meltzer, H., Lewis, G., 2006. Self-reported psychotic symptoms in the general population: results from the longitudinal study of the British National Psychiatric Morbidity Survey. *Br J Psychiatry* 188, 519-526.
345. Wirgenes, K.V., Djurovic, S., Sundet, K., Agartz, I., Mattingsdal, M., Athanasiu, L., Melle, I., Andreassen, O.A., 2010. Catechol O-methyltransferase variants and cognitive performance in schizophrenia and bipolar disorder versus controls. *Schizophr Res* 122(1-3), 31-37.
346. Woodberry, K.A., Giuliano, A.J., Seidman, L.J., 2008. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 165(5), 579-587.

Referencias bibliográficas

347. World-Medical-Association, 2013. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310(20), 2191-2194.
348. Wray, N., Visscher, P., 2008. Estimating trait heritability. *Nature Education* 1(1), 29.
349. Wrede, G., Mednick, S.A., Huttunen, M.O., Nilsson, C.G., 1980. Pregnancy and delivery complications in the births of an unselected series of Finnish children with schizophrenic mothers. *Acta Psychiatr Scand* 62(4), 369-381.
350. Xu, M.Q., Sun, W.S., Liu, B.X., Feng, G.Y., Yu, L., Yang, L., He, G., Sham, P., Susser, E., St Clair, D., He, L., 2009. Prenatal malnutrition and adult schizophrenia: further evidence from the 1959-1961 Chinese famine. *Schizophr Bull* 35(3), 568-576.
351. Zinkstok, J., Schmitz, N., van Amelsvoort, T., Moeton, M., Baas, F., Linszen, D., 2008. Genetic variation in COMT and PRODH is associated with brain anatomy in patients with schizophrenia. *Genes Brain Behav* 7(1), 61-69.
352. Zubin, J., Spring, B., 1977. Vulnerability--a new view of schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 86(2), 103-126.