

**INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS "FEDERICO OLÓRIZ"**



**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**TESIS DOCTORAL:**

**Cognición y Consumo de Cannabis en la Psicosis de Inicio:**

**Estudio sobre Niños y Adolescentes con un Primer**

**Episodio de Psicosis**

**JOSEFA MARIA MORENO GRANADOS**

**Granada, 2013**



**INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS "FEDERICO OLÓRIZ"**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**TESIS DOCTORAL**

**Cognición y Consumo de Cannabis en la Psicosis de Inicio: Estudio  
sobre Niños y Adolescentes con un Primer Episodio de Psicosis**

Autora:

**Lic.: JOSEFA MARÍA MORENO GRANADOS**

Licenciada en Psicología

Memoria presentada para optar al título de Doctor por la Universidad de Granada

Programa de Doctorado: **PSICOLOGÍA**

Línea de investigación: **Neurociencia Básica, Clínica y del Comportamiento**

Directores de Tesis:

**Dra.: BLANCA GUTIÉRREZ MARTÍNEZ** - Universidad de Granada

**Dr.: MIGUEL RUIZ VEGUILLA** - Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital  
Universitario Virgen del Rocío de Sevilla

**Dra.: MAITE FERRÍN ERDOZAIN** - King's College London, Universidad de Londres

Editor: Editorial de la Universidad de Granada  
Autor: Josefa María Moreno Granados  
D.L.: GR 619-2014  
ISBN: 978-84-9028-845-0



***A mis padres y mi hermano***

Gracias por vuestro cariño, apoyo y amor incondicional en cada día de mi vida.

Gracias por darme la oportunidad de cumplir mis sueños y porque gracias a  
vosotros soy quién soy.

***A Miguel, Maite y Blanca***

Por iniciarme y acompañarme en esta carrera de fondo, por vuestro apoyo y  
confianza en mi trabajo, por despertar mi interés y curiosidad en el mundo de la  
investigación, y sobre todo por enseñarme todo lo que hoy día sé.

***A Loli, María y Ana***

Por vuestra amistad incondicional, por haberme acompañado tantos años de mi  
vida y compartido tanto buenos como malos momentos, por vuestro apoyo y  
ayuda, por hacerme mejor cada día.

***A Víctor***

Por ser mi compañero y mi gran apoyo, por tu amor y comprensión y por  
enseñarme las cosas importantes de la vida y a levantarme en cada caída.



# ÍNDICE

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

|   |    |
|---|----|
| - RESUMEN.....  | 16 |
| 1. INTRODUCCIÓN .....   | 20 |
| 1.1. Revisión Histórica: El Concepto De Esquizofrenia.....                            | 20 |
| 1.1.1. Krapelin y la construcción de la Demencia Precoz.....                          | 20 |
| 1.1.2. El “Grupo de Esquizofrenias” de Bleuler .....                                  | 22 |
| 1.1.3. Subtipos Pos-Kraepelin y Post-Bleuler.....                                     | 23 |
| 1.1.4. Clasificación alternativa de Leonhard de las “Psicosis Endógenas” .....        | 23 |
| 1.1.5. Noción de espectro de esquizofrenia .....                                      | 25 |
| 1.1.5.1. Esquizofrenia positiva y negativa .....                                      | 25 |
| 1.1.6. Las clasificaciones de diagnóstico actuales: DSM-IV y CIE-10 .....             | 26 |
| 1.1.6.1. El tema de la validez frente al de la utilidad.....                          | 30 |
| 1.1.6.2. ¿Categorías y/o dimensiones?.....  | 31 |
| 1.1.7. Endofenotipos de esquizofrenia.....  | 32 |
| 1.1.7.1. La disfunción cognitiva como endofenotipo .....                              | 33 |
| 1.1.8. Deconstrucción del diagnóstico de esquizofrenia en investigación.....          | 33 |
| 1.2. Primeros Episodios Psicóticos (PEP): Desde la Infancia hasta la Edad Adulta..... | 35 |
| 1.2.1. Incidencia y prevalencia .....   | 35 |
| 1.2.2. Etiología y factores de riesgo.....  | 36 |
| 1.2.2.1. Factores genéticos .....   | 38 |
| 1.2.2.2. Factores ambientales.....  | 40 |
| 1.2.2.3. Factores de neurodesarrollo y premórbidos .....                              | 41 |
| 1.2.3. Clínica.....   | 42 |
| 1.2.4. Diagnóstico: una perspectiva desde el desarrollo.....                          | 42 |
| 1.2.4.1. Alucinaciones.....   | 44 |
| 1.2.4.2. Delirios.....  | 44 |

|  |    |
|--|----|
| 1.2.4.3. Trastorno del pensamiento .....   | 44 |
| 1.2.5. Curso del primer episodio psicótico .....   | 45 |
| 1.2.6. Alteraciones neuropsicológicas en la esquizofrenia de inicio en la etapa adulta ....                                    | 45 |
| 1.2.6.1. Atención .....  | 46 |
| 1.2.6.2. Memoria .....   | 47 |
| 1.2.6.3. Funciones ejecutivas.....   | 48 |
| 1.2.6.4. Funcionamiento psicomotor.....  | 49 |
| 1.2.6.5. Cociente Intelectual (CI) .....   | 49 |
| 1.2.7. Alteraciones neuropsicológicas en la esquizofrenia de inicio en la infancia y la adolescencia .....                     | 50 |
| 1.2.7.1. Atención.....   | 51 |
| 1.2.7.2. Memoria .....   | 51 |
| 1.2.7.3. Funciones ejecutivas.....   | 51 |
| 1.2.7.4. Cociente Intelectual (CI) .....   | 52 |
| 1.2.8. Consumo de cannabis.....  | 52 |
| 1.2.8.1. Cannabis.....   | 54 |
| 1.2.8.2. Consecuencias agudas del consumo de cannabis .....  | 55 |
| 1.2.8.3. Consecuencias del consumo de cannabis a largo plazo .....   | 55 |
| 1.2.9. Efectos neuropsicológicos del consumo de cannabis en la esquizofrenia de inicio en la etapa adulta.....                 | 56 |
| 1.2.10. Efectos neuropsicológicos del consumo de cannabis en la esquizofrenia de inicio en la infancia y la adolescencia ..... | 56 |
| 1.3. La Memoria .....  | 58 |
| 1.3.1. Principales procedimientos experimentales para el estudio de la memoria.....  | 59 |
| 1.3.1.1. Pruebas De Memoria Directas .....   | 59 |
| 1.3.1.2. Pruebas De Memoria Indirectas.....  | 60 |
| 1.3.2. Naturaleza de la memoria.....   | 60 |

|  |    |
|--|----|
| 1.3.3. El modelo de memoria de Broadbent .....                 | 62 |
| 1.3.4.El modelo de memoria de Atkinson y Shiffrin.....         | 63 |
| 1.3.5. El modelo de memoria de Massaro .....                   | 66 |
| 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....                             | 71 |
| 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....                                  | 75 |
| 4. METODOLOGÍA.....  | 77 |
| 4.1. Contenido y diseño del estudio.....                       | 77 |
| 4.2. Muestra .....   | 77 |
| 4.3. Evaluación inicial .....                                  | 79 |
| 4.4. Evaluación clínica .....                                  | 79 |
| 4.4.1. Diagnóstico.....  | 79 |
| 4.4.2. Sintomatología .....                                    | 80 |
| 4.4.3. Ajuste premórbido y neurodesarrollo.....                | 81 |
| 4.5. Evaluación del consumo de sustancias .....                | 82 |
| 4.6. Evaluación neurocognitiva .....                           | 82 |
| 4.7. Variables dependientes.....                               | 83 |
| 4.7.1. Memoria verbal inmediata, a corto y a largo plazo ..... | 83 |
| 4.7.2. Memoria visual a corto plazo.....                       | 84 |
| 4.8. Covariables .....   | 84 |
| 4.8.1. Atención .....  | 84 |
| 4.8.2. Memoria de trabajo .....                                | 84 |
| 4.8.3. Velocidad de procesamiento.....                         | 84 |
| 4.8.4. Flexibilidad mental .....                               | 85 |
| 4.8.5. Capacidad de planificación.....                         | 85 |
| 4.8.6. Coordinación motora .....                               | 86 |
| 4.8.7. Inteligencia .....                                      | 86 |

|  |     |
|--|-----|
| 4.9. Variable Independiente.....   | 86  |
| 4.10. Procedimiento.....   | 86  |
| 4.11. Consideraciones estadísticas.....  | 88  |
| <br>   |     |
| 5. RESULTADOS .....  | 91  |
| 5.1. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra.....   | 91  |
| 5.1.1. Primeros Episodios de Psicosis: sociodemográficos, consumo de sustancias,<br>sintomatología, ajuste premórbido y tratamiento. ....  | 91  |
| 5.1.2. Controles Sanos: sociodemográficos, consumo de sustancias y ajuste premórbido   | 95  |
| 5.1.3. Primeros Episodios de Psicosis Vs. Controles Sanos .....  | 97  |
| 5.2. Primer objetivo: comparación de la memoria verbal y visual entre Primeros Episodios de<br>Psicosis (PEP) y Controles Sanos (CS) ..... | 99  |
| 5.3. Segundo objetivo: influencia de otros dominios cognitivos en la memoria verbal y visual<br>.....                                      | 101 |
| 5.4. Tercer objetivo: efecto del consumo de cannabis .....   | 103 |
| <br>   |     |
| 6. DISCUSIÓN.....  | 109 |
| 6.1. Déficits en la memoria verbal y visual de los Primeros Episodios de Psicosis .....  | 109 |
| 6.2. ¿Podrían estar los resultados obtenidos influidos por otros déficits cognitivos presentes<br>en esta población?.....                  | 110 |
| 6.3. El cannabis podría modificar el rendimiento en memoria visual de los Primeros<br>Episodios de Psicosis .....                          | 113 |
| 6.4. Limitaciones y perspectivas futuras .....   | 117 |
| <br>   |     |
| 7. CONCLUSIONES .....  | 119 |
| <br>   |     |
| 8. BIBLIOGRAFÍA.....   | 121 |

## ÍNDICE DE TABLAS

|  |     |
|--|-----|
| Tabla 1.1. “Diferentes formas clínicas” según Emil Krapelin .....  | 21  |
| Tabla 1.2. Clasificación de las psicosis no-afectivas de Karl Leonhard.....  | 24  |
| Tabla 1.3. Criterios diagnósticos para la esquizofrenia: DSM-IV vs. CIE-10 .....   | 27  |
| Tabla 4.1. Evaluación Neuropsicológica.....  | 83  |
| Tabla 5.1. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra de Primeros Episodios de Psicosis (PEP) .....                                      | 92  |
| Tabla 5.2. Características sociodemográficas de la muestra de Controles Sanos (CS) .....   | 95  |
| Tabla 5.3. Datos sociodemográficos: Primeros Episodios de Psicosis Vs. Controles Sanos.....  | 98  |
| Tabla 5.4. Comparación de la memoria verbal y visual y otros dominios cognitivos entre Primeros Episodios de Psicosis (PEP) y Controles Sanos (CS) ..... | 100 |
| Tabla 5.5. Influencia de otros dominios cognitivos en la memoria verbal y visual.....  | 102 |
| Tabla 5.6. Efecto del consumo de cannabis en la memoria verbal y visual.....   | 104 |
| Tabla 5.7. Análisis <i>post hoc</i> : efecto del consumo de cannabis .....   | 106 |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|  |     |
|--|-----|
| Figura 3.1. Modelo de Broadbent (1958).....  | 63  |
| Figura 3.2. Modelo de Atkinson y Shiffrin (1968) .....   | 65  |
| Figura 3.3. Modelo de Massaro (1975) .....   | 69  |
| Figura 4.1. Procedencia de casos y controles .....   | 79  |
| Figura 5.1. Interacción significativa entre el tipos de sujeto de estudio (paciente o control) y el consumo de cannabis..... | 107 |

## ÍNDICE DE ANEXOS

|  |     |
|--|-----|
| ANEXO 1. Escal de Síntomas Positivos y Negativos: PANSS .....                    | 150 |
| ANEXO 2. Escala Global de Evaluación para Niños (CGAS) .....                     | 152 |
| ANEXO 3. Escala de Ajuste Premórbido "PAS" .....                                 | 153 |
| ANEXO 4. Escala de comportamiento de la infancia "CBS" .....                     | 159 |
| ANEXO 5. Escala General de Desarrollo "GDS" .....                                | 160 |
| ANEXO 6. Consumo de sustancias: sección L entrevista semiestructurada CIDI ..... | 161 |
| ANEXO 7. Escala de Memoria de Weschler.....                                      | 165 |
| ANEXO 8. Test de la Figura Compleja de Rey .....                                 | 167 |
| ANEXO 9. Prueba Dígitos WAIS .....   | 168 |
| ANEXO 10. Prueba Dígitos WISC.....   | 169 |
| ANEXO 11. Prueba Clave de Números WAIS.....                                      | 170 |
| ANEXO 12. Prueba Clave de Números WISC.....                                      | 171 |
| ANEXO 13. Test de Palabras y Colores "STROOP" .....                              | 172 |
| ANEXO 14. Test del Mapa del Zoo Infantil: BADS-C.....                            | 175 |
| ANEXO 15. Test del Mapa del Zoo Adultos: BADS .....                              | 176 |



# **RESUMEN**

**RESUMEN**

Son pocos los esfuerzos que hasta el momento se han dirigido al estudio del funcionamiento cognitivo en pacientes con psicosis de inicio en la infancia y la adolescencia (Hollis, 1995). Recientemente, se ha publicado una revisión que recoge datos acerca del rendimiento cognitivo en este tipo de pacientes en los principales dominios neurocognitivos como: atención, función ejecutiva (que incluye memoria de trabajo, abstracción, perseveración), inteligencia y memoria (que incluye memoria verbal inmediata, retardada y reconocimiento así como la memoria visual). En las cuatro áreas, atención, función ejecutiva, memoria e inteligencia, los resultados reflejan la existencia de un deterioro en el funcionamiento cognitivo del grupo de pacientes con psicosis de inicio en la infancia y la adolescencia, en comparación con la media normativa (Frangou, 2010). En cuanto a la memoria, que es el dominio cognitivo sobre el que vamos a presentar nuestros datos, se ha demostrado que es uno de los dominios cognitivos más afectados (Zabala, 2009).

Por otro lado, existe escasa bibliografía sobre la influencia del abuso de drogas en el rendimiento cognitivo de los pacientes con psicosis de inicio temprano en la infancia y la adolescencia. En esta línea, hay evidencias que muestran que este tipo de pacientes tiene un peor rendimiento que los controles en memoria verbal y memoria de trabajo (de la Serna, 2010). Pero, si se atiende a la división de la muestra de pacientes en consumidores y no consumidores, aquellos tienen un mejor rendimiento en varias capacidades cognitivas, pero en éstas no se incluyen aquellas relacionadas con la memoria, como la memoria verbal y la memoria de trabajo (de la Serna, 2010). Sin embargo, en esta misma línea, hay otros estudios que demuestran como los pacientes que consumían cannabis obtuvieron un mejor rendimiento en varios dominios cognitivos, entre los que se encuentra la memoria (Stirling, 2005).

En este trabajo se plantea el estudio de la función cognitiva de memoria en una muestra de Primeros Episodios de Psicosis (PEP) que habían tenido lugar en la infancia y la adolescencia. Resulta muy importante y a la vez difícil, el estudio de la función cognitiva en las fases iniciales de una enfermedad mental como es la esquizofrenia, por ello este estudio reporta especial interés. Por otra parte, este estudio resulta de gran relevancia puesto que arroja nueva información acerca de la relación entre el consumo de cannabis y el dominio cognitivo de memoria, aspecto que en la actualidad ha adquirido una gran relevancia debido a los

resultados que se están obteniendo, que apuntan a una mejora de la función cognitiva en los pacientes que consumen dicha sustancia.

Con este estudio se pretendía analizar la memoria verbal y visual en una muestra formada por 86 adolescentes, de los que 42 habían presentado un Primer Episodio de Psicosis y los 44 restantes eran sujetos sanos. De forma paralela, la muestra fue evaluada mediante una batería neurocognitiva completa y así poder obtener información sobre diferentes dominios cognitivos y poder analizar la influencia que éstos pueden estar ejerciendo en la memoria verbal y visual de la muestra analizada. Por último, se analizó la historia de consumo previo de cannabis en los sujetos de la muestra, para analizar entre la memoria y el consumo de esta sustancia.

Los resultados muestran un deterioro en la memoria verbal y visual de los pacientes con un primer episodio de psicosis ocurrido en la infancia y la adolescencia, así como alteraciones en los dominios cognitivos de atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, coordinación motora, capacidad de planificación e inteligencia, cuando se comparan con un grupo de sujetos sanos con las mismas características. Por otra parte, este estudio corrobora la existencia de una relación entre diferentes dominios cognitivos como son la memoria verbal y visual, la atención, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento, la flexibilidad cognitiva, la capacidad de planificación, la coordinación motora y la inteligencia. Por último, se ha hallado que el consumo de cannabis en nuestra muestra de Primeros Episodios de Psicosis se asoció a un mejor rendimiento en la prueba que evalúa la memoria visual a corto plazo de los PEP, medida ésta mediante el tiempo de realización de la tarea, es decir, la eficiencia en la realización de la prueba, no obstante, la precisión de la ejecución de la tarea de memoria visual no es mejor que la de los controles.

**Cognición y Consumo de Cannabis en la Psicosis de Inicio:**  
**Estudio sobre Niños y Adolescentes con un Primer**  
**Episodio de Psicosis**

*“Imagínese que de repente se enterara de que... la gente, los lugares y los momentos más importantes para usted... no desaparecieron, no se murieron... sino peor, nunca existieron. ¿Qué clase de infierno sería ese?”*

*John F. Nash*

*Una mente maravillosa*

# **INTRODUCCIÓN**

### 1. INTRODUCCIÓN

#### 1.1. Revisión Histórica: El Concepto De Esquizofrenia

##### 1.1.1. Kraepelin Y La Construcción De La Demencia Precoz

El concepto de “enfermedad de esquizofrenia” es de origen relativamente reciente, en comparación con otros trastornos tales como la melancolía, la manía o término genérico de “locura”, todos ellos conocidos desde la antigüedad. A mediados del siglo XIX, los psiquiatras europeos comenzaron a describir unos trastornos de causas desconocidas, que por lo general afectaban a los jóvenes y a menudo evolucionaban a un deterioro crónico. En Francia, Morel (1860) se refiere a casos tales como “Précoce Demence” mientras que en Escocia, Clouston (1904) acuñó el término de “locura adolescente”. En Alemania, Kahlbaum (1863) definió el “síndrome catatónico”, y su discípulo Hecker (1871) describe como “hebefrenia”. Sin embargo, fue Emil Kraepelin (1856-1926), quien propuso la integración de estos cuadros clínicos variados en una sola entidad nosológica con el nombre de “demencia precoz”, basado en sus observaciones longitudinales de un gran número de casos clínicos que presentaban un patrón común. Ahondando en la descripción de la enfermedad en las sucesivas ediciones de su libro de texto (Kraepelin, 1900; Krapelin, 1909), Kraepelin reconoció la diversidad de los cuadros clínicos descritos bajo el concepto de demencia precoz, y articuló nueve “formas clínicas diferentes” (Tabla 1.1). Kraepelin destacó que “nos encontramos en todas partes los mismos síntomas fundamentales en las diferentes formas de demencia precoz [...], aunque el cuadro clínico pueda parecer a primera vista siempre tan divergente (Kraepelin, 1909). Los síntomas fundamentales que apoyaron el concepto de enfermedad propuesto por este autor fueron el déficit cognitivo (un “deterioro general de la eficiencia mental”) y la disfunción ejecutiva (“pérdida de dominio de la acción volitiva”). Su acercamiento a la definición y clasificación de los trastornos psiquiátricos estuvo basado esencialmente en amplias observaciones clínicas de un gran número de casos individuales.

**Tabla 1.1. “Diferentes formas clínicas” de Demencia Precoz según Emil Kraepelin**

| <b>Formas clínicas</b>           | <b>Características</b>   |
|----------------------------------|--|
| <b>Demencia Precoz Simple</b>    | Empobrecimiento y devastación de toda la vida psíquica, síntomas que se hacen casi imperceptibles.   |
| <b>Hebefrenia</b>                | Cambio insidioso de la personalidad caracterizado por un afecto superficial y caprichoso, conducta absurda e incoherencia, pobreza de pensamiento, alucinaciones y delirios.   |
| <b>Demencia Precoz Depresiva</b> | Estado inicial de depresión seguida de deterioro cognitivo progresivo y abulia, con o sin deliro hipocondríacos o de persecución.  |
| <b>Demencia Precoz Circular</b>  | Depresión prodrómica seguida de un inicio gradual de alucinaciones auditivas, delirios, grandes fluctuaciones del estado de ánimo e impulsividad.  |
| <b>Demencia Precoz Agitada</b>   | Aparición aguda, perplejidad o exaltación, alucinaciones multimodales, delirios fantásticos.   |
| <b>Demencia Precoz Periódica</b> | Episodios agudos recurrentes y breves.   |
| <b>Catatonía</b>                 | El cuadro está dominado básicamente por estupor catatónico.  |
| <b>Demencia Paranoide</b>        | Los síntomas esenciales son los delirios y las alucinaciones. Se caracteriza por una “desintegración peculiar de la vida psíquica”, con la presencia de trastornos emocionales y volitivos. En su forma leve, el individuo parecía estar aparentemente sano. |
| <b>Esquizofasia</b>              | Cumple los síntomas generales de la  |

|  |  |
|--|--|
|  | demencia precoz, pero presenta un “trastorno inusual en la expresión del habla”. |
|--|--|

Los diferentes puntos de vista sobre la tipología de los trastornos mentales propuestos por Kraepelin siguen teniendo su impacto en el debate actual acerca de la definición del concepto de esquizofrenia. Parece como si “la psiquiatría actual siguiese viviendo en el mundo de Kraepelin” (Berrios y Hauser, 1988), pero los contornos exactos de su mapa a menudo se vuelven borrosos. Hacia el final de su carrera, Kraepelin experimentó dudas sobre la validez de su formulación original acerca de la nosología de la psicosis, y en un artículo publicado en 1920, reconoció que “nuestra formulación del problema puede ser incorrecta” (Kraepelin, 1920). Abandonó la definición categórica de la enfermedad de la esquizofrenia y del trastorno maníaco-depresivo, y lo sustituyó por un modelo tridimensional en el que los síntomas esquizofrénicos y depresivos “no representan la expresión de determinados procesos patológicos, sino que indican las áreas de nuestra personalidad en las que éstos procesos se desarrollan” (Kraepelin, 1920). En sus últimos trabajos también comenzó a señalar el papel de los “factores hereditarios”, que hasta el momento no había mencionado en sus trabajos. Finalmente, propuso una estructura jerárquica basada en tres “expresiones” de la psicopatología –afectiva, esquizofrenia y encefalopatía–, que podrían recombinarse en diferentes formas para producir los múltiples síndromes incluidos en los trastornos mentales graves.

### 1.1.2. El “Grupo De Esquizofrenias” De Bleuler

Eugen Bleuler (1857-1939) acuñó el término de “esquizofrenia” para sustituir al de demencia precoz propuesto por Kraepelin, y declaró que la esquizofrenia “no es una enfermedad en sentido estricto, pero que parece ser un grupo de enfermedades [...], por lo tanto debemos hablar de esquizofrenias en plural” (Bleuler, 1976). Es importante destacar que, Bleuler introduce una distinción fundamental entre los síntomas básicos (obligatorios) y accesorios (complementarios) de la enfermedad. Los síntomas accesorios o secundarios estaban compuestos por los delirios y alucinaciones, que son hoy comúnmente conocidos como síntomas positivos. Por otro lado, los síntomas básicos incluían el descarrilamiento del pensamiento (“aflojamiento de las asociaciones”), la indeterminación volitiva (“ambivalencia”), incongruencia afectiva y retirada de la realidad (“autismo”). Sin embargo, fue la presencia de los síntomas básicos lo que, según Bleuler, dio a la esquizofrenia su perfil diagnóstico

distintivo. Él definió también varias formas de esquizofrenia que presentaban formas atenuadas de los síntomas básicos, que se manifestaban como rasgos de personalidad anómalos. Éstas eran la “depresión atípica o los estados maníacos, la psicosis de Wenicke, psicosis reactivas y no orgánicas, los trastornos psicóticos no afectivos”, y argumentó que “esto es importante para los estudios de herencia”, anunciando así el concepto de trastornos del espectro esquizofrénico.

### **1.1.3. Subtipos Post-Kraepelin Y Post-Bleuler**

Durante las décadas siguientes, una serie de médicos europeos y americanos fueron ampliando este espectro esquizofrénico incluyendo trastornos como el esquizoafectivo (Kasanin, 1933), psicosis esquizofreniforme (Langfeld, 1956), y la esquizofrenia paranoide-no paranoide (Tsuang y Winokur, 1974). Schneider (1950) definió un grupo de nuevas manifestaciones psicóticas que denominó “Síntomas Firstrank” (FRS), los cuales tenían un peso decisivo en el diagnóstico de la esquizofrenia: los pensamientos audibles, voces discutiendo, voces que comentan las acciones del paciente, experiencias de influencias en el cuerpo, el retiro del pensamiento, difusión del pensamiento, percepción delirante, y otras experiencias que implican impulsos o sentimientos que el paciente experimenta como causados por un agente externo. Debido a la agudeza de su definición, los FRS fueron incorporados posteriormente en la investigación de los criterios diagnósticos, Research Diagnostic Criteria (RDC) (Spitzer y cols., 1978), Manual de diagnóstico de las enfermedades mentales, tercera edición (DSM-III)(American Psychiatric Association, 1980), y en la Clasificación de la enfermedades mentales (CIE-10)(World Health Organization, 1992).

Sin embargo, un estudio reciente (Waters y cols., 2009) ha demostrado que los FRS no predicen deterioro grave y déficit cognitivo en pacientes con esquizofrenia.

### **1.1.4. Clasificación Alternativa De Leonhard De Las Psicosis “Endógenas”**

Karl Leonhard (1999) desarrolló una elaborada clasificación de las psicosis “endógenas” que se diferenciaban sustancialmente de las clasificaciones nosológicas de Kraepelin y Bleuler. Leonhard definió agudamente las entidades de esta enfermedad y describió detalladamente los signos objetivos que representan la psicopatología (por ejemplo, el comportamiento psicomotor), el curso y resultado, así como la historia familiar. Las psicosis no afectivas se dividieron en “sistemáticas” y “no sistemáticas” y se creó un tercer grupo de “psicosis

cicloides”, cada uno conteniendo otros subtipos (Tabla 1.2.). Mientras que las esquizofrenias “no sistemáticas” se consideraban principalmente de causa genética, en las psicosis “cicloides” y las esquizofrenias “sistemáticas” el papel que desempeñan los factores hereditarios se consideraba secundario, y se pensaba que estas psicosis estaban determinadas por factores exógenos tales como las complicaciones obstétricas maternas o un retraso temprano en el ajuste premórbido social.

En particular, la clasificación de Leonhard no expande ni contrae los límites descritos hasta ahora de la esquizofrenia, pero sí recorta el espectro esquizofrénico de una manera diferente.

**Tabla 1.2. Clasificación de las psicosis no-afectivas de Karl Leonhard**

| <b>Psicosis no afectivas</b>  | <b>Subtipos</b>  |
|---|--|
| <p><b>I. Esquizofrenias sistemáticas</b></p> <p>Comienzo insidioso, alucinaciones auditivas y somáticas, delirios, embotamiento del afecto, deterioro de la personalidad, parafrenias</p>                     | <p><i>Parafrenias:</i> Alucinaciones auditivas, pasividad, identificaciones erróneas delirantes, falsificaciones de la memoria.</p> <p><i>Hebefrenias:</i> Retirada autista, afectividad aplanada, habla empobrecida y comportamiento desorganizado.</p> <p><i>Catatónias:</i> parakinesis, estereotipias, mutismo, alucinaciones auditivas.</p> |
| <p><b>II. Esquizofrenias no sistemáticas</b></p> <p>Inicio rápido, afecto preservado, deterioro de personalidad leve</p>  | <p><i>Parafrenia cargada de afecto</i> (delirios paranoides con carga afectiva)</p> <p><i>Esquizofasia</i> (habla incoherente, pero el comportamiento aparece bien organizado)</p>   |
| <p><b>III. Psicosis cicloides</b></p> <p>De comienzo súbito, humor delirante generalizado, alucinaciones multimodales, afecto lábil, polaridad, por lo general hay una recuperación completa del episodio</p> | <p><i>Ansiedad-Psicosis feliz</i> (cambios extremos de afecto, intensa euforia, éxtasis)</p> <p><i>Psicosis motora</i> (hipermotilidad, inhibición psicomotriz)</p> <p><i>Psicosis de confusión</i> (discurso incoherente, mutismo)</p>  |

### **1.1.5. Noción De Espectro De Esquizofrenia**

El concepto de continuo o espectro esquizofrénico hace referencia a la existencia de similitudes entre la esquizofrenia y otros trastornos vecinos debido a la presencia de algunas alteraciones biológicas compartidas por dichos trastornos. Por lo tanto, existiría una predisposición genética compartida.

Se incluirían dentro de este continuo trastornos como la esquizotipia, introducido por primera vez por Rado (1960) y Meehl (1973), quienes lo describían como una personalidad caracterizada por la anhedonia, la ambivalencia, la “aversión interpersonal”, la distorsión de la imagen corporal y la cinestesia. Estos conceptos se fusionaron más tarde con las descripciones clínicas propuestas en un estudio danés-estadounidense (Kety y cols., 1994) para dar paso al Trastorno Esquizotípico de la Personalidad incluido en el DSM-III. Este trastorno, que ahora resulta fundamental para el conocimiento del espectro esquizofrénico, ha sido frecuentemente diagnosticado en familiares de primer grado de pacientes con esquizofrenia (Kendler y cols., 1995).

El espectro de esquizofrenia resultante incluye: (i) esquizofrenia, (ii) trastornos esquizotípicos de la personalidad y paranoides, (iii) trastorno esquizoafectivo, (iv) trastornos psicóticos no afectivos (esquizofreniforme, psicosis atípica), y (v) trastornos afectivos psicóticos.

#### **1.1.5.1. Esquizofrenia Positiva Y Negativa**

Crow (1980) propuso una subclasificación simple de la esquizofrenia, basada en el predominio de la sintomatología ya fuese positiva o negativa, cuyas bases fueron propuestas por Kraepelin (1909) quien acuñó los términos “defect” y “productive”, que después serían definidos por Crow “Tipo I” (síntomas positivos) y “Tipo II” (síntomas negativos). El “Tipo I” de la esquizofrenia se caracteriza por alucinaciones, delirios y trastornos del pensamiento formal, con una supuesta disfunción dopaminérgica subyacente, mientras que los pacientes con “Tipo II” mostraban retraimiento social, pérdida de voluntad, aplanamiento afectivo y pobreza del habla, que se suponía estaba asociado a anomalías estructurales del cerebro. Además se estableció una escala de clasificación para los síntomas positivos (SAPS) y otra para los síntomas negativos (SANS) basada en la propuesta establecida por Andreason y Olsen (1982). Esta tipología inicial que implica “tipos” mutuamente excluyentes fue sustituido más tarde por una dimensión negativa y otra positiva, que permitía que los dos tipos de síntomas podían producirse en el mismo individuo (Crow, 1985).

Posteriormente el análisis factorial de las variables que formaban las escalas SANS y SAPS dio paso a diferentes escalas que son de gran utilidad en la actualidad como la Escala de Síntomas Positivos y Negativos (PANSS)(Kay y cols., 1986), la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS)(Overall y Gorham, 1962) o la Lista de Criterios Operativos (OPCRIT)(McGuffin y cols., 1991).

### **1.1.6. Las Clasificaciones De Diagnóstico Actuales: DSM-IV Y CIE-10**

Mientras que la psiquiatría europea seguía los conceptos nosológicos formulados por Kraepelin y sus seguidores, el predominio prácticamente indiscutible de la psiquiatría psicodinámica en América del Norte durante muchas décadas llegó a su fin con la revolución “Neo-Krapeliana” de 1970” (Compton y Guze, 1995). El desarrollo de criterios diagnósticos operacionales (Feighner y cols., 1972; Spitzer y cols., 1978), que reflejaba la nosología categórica propuesta por Kraepelin, y su incorporación en la Tercera Edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría, el DSM-III (American Psychiatric Association, 1980), supuso un punto de inflexión en la conceptualización de los trastornos psiquiátricos en general y de la esquizofrenia en particular. El aumento de la fiabilidad del diagnóstico basado en estos criterios y reglas explícitas condujeron a la adopción de un enfoque similar en el capítulo dedicado a los trastornos mentales de la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades propuesta por la Organización Mundial de la Salud (CIE-10)(World Health Organization, 1992), que a su vez supuso un impulso para el desarrollo del DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000). Los criterios diagnósticos de la CIE-10 y DSM-IV fueron originalmente concebidos con miras a la consecución de tres objetivos fundamentales: (i) identificar a los grupos de pacientes con un cuadro clínico muy similar, tanto en su inicio como en su evolución; (ii) facilitar el diagnóstico precoz y la selección del tratamiento, y (iii) definir una categoría de diagnóstico homogéneo (Kendell y Jablensky, 2003). Mientras que los dos primeros objetivos han sido logrados y han adquirido gran utilidad clínica, la consecución del tercer objetivo sigue estando en tela de juicio.

Existen semejanzas y diferencias en la forma en que las dos clasificaciones definen la esquizofrenia (Tabla 1.3). Si bien en la definición que ofrece la CIE-10 se refleja explícitamente el concepto de esquizofrenia propuesto por Bleuler el cual engloba un grupo de trastornos, los criterios del DSM-IV sugieren implícitamente una visión unitaria de la enfermedad. Por otra parte, ambos conjuntos de criterios se refieren a (i) síntomas característicos presentes en el

desarrollo del cuadro clínico, ponderados diferencialmente (“al menos uno...” “dos o más...”), (ii) la duración de los síntomas necesarios para una determinación fiable, y (iii) el patrón longitudinal del curso de la enfermedad. Ambos sistemas requieren la presencia de una “fase activa” de al menos 1 mes de duración para el diagnóstico. Sin embargo, la CIE-10 pone mayor énfasis en los síntomas de primer rango propuestos por Schneider que el DSM-IV. Una diferencia importante entre las dos clasificaciones es el requisito del DSM-IV de al menos 6 meses en la duración de las perturbaciones (incluyendo síntomas prodrómicos y residuales) para la realización de un diagnóstico seguro. Este requisito no se da en la CIE-10, donde se considera que es suficiente un periodo de 4 semanas para el diagnóstico. Otra diferencia importante entre las dos clasificaciones está relacionada con el criterio B del DSM-IV, criterio que requiere la presencia de disfunción social u ocupacional como parte de la definición de la esquizofrenia. El supuesto explícito, aplicado a lo largo de todos los diagnósticos de la CIE-10, es que el funcionamiento social depende del contexto y no es un atributo invariante del síndrome clínico. En general se supone que, aunque no está demostrado empíricamente, en comparación con la CIE-10, los criterios del DMS-IV suponen el diagnóstico de una enfermedad más grave y crónica (Kendell y Jablensky, 2003).

**Tabla 1.3. Criterios diagnósticos para la esquizofrenia: DSM-IV vs. CIE-10**

| DSM-IV   | CIE-10  |
|--|---|
| <p>A. Síntomas característicos: Dos (o más) de los siguientes, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ideas delirantes</li> <li>2. alucinaciones</li> <li>3. lenguaje desorganizado (p. ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia)</li> <li>4. comportamiento catatónico o gravemente</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sensación de eco de pensamiento, inserción o robo de ideas, comunicación de pensamiento, percepción delirante.</li> <li>2. Delirio de control, de influencia, de pasividad, etc. Celotipia delirante, exaltación del nacimiento, de misión especial o de cambio corporal.</li> <li>3. Voces delirantes con comentarios continuos o discutiendo.</li> <li>4. Delirio o ideas sobrevaloradas, fugaces o con contenido sugerente, acompañado de</li> </ol> |

|   |  |
|---|--|
| <p>desorganizado</p> <p>5. síntomas negativos, por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia</p> <p>Nota: Sólo se requiere un síntoma del Criterio A si las ideas delirantes son extrañas, o si las ideas delirantes consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si dos o más voces conversan entre ellas.</p> <p>B. Disfunción social/laboral: Durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, una o más áreas importantes de actividad, como son el trabajo, las relaciones interpersonales o el cuidado de uno mismo, están claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno (o, cuando el inicio es en la infancia o adolescencia, fracaso en cuanto a alcanzar el nivel esperable de rendimiento interpersonal, académico o laboral).</p> <p>C. Duración: Persisten signos continuos de la alteración durante al menos 6 meses. Este período de 6 meses debe incluir al menos 1 mes de síntomas que cumplan el Criterio A (o menos si se ha tratado con éxito) y puede incluir los períodos de síntomas prodrómicos y residuales. Durante estos períodos prodrómicos o residuales, los signos de la alteración pueden manifestarse sólo por síntomas negativos o por dos o más síntomas</p> | <p>alucinaciones.</p> <p>5. Embotamiento o incongruencia en la respuesta emocional, apatía creciente, habla pausada.</p> <p>6. Interrupciones o interpolaciones en el hilo del pensamiento.</p> <p>Para el diagnóstico como mínimo:</p> <p>a. Un síntoma (dos o más si no está claro) del 1, 2 y 3.</p> <p>b. O bien síntomas de dos de los del 4, 5 y 6.</p> <p>c. Tienen que estar presentes la mayor parte del tiempo durante un mes o más. Si no llegan a un mes se trata de un trastorno psicótico agudo esquizofrenotípico.</p> <p>d. Los patrones de curso evolutivo se pueden clasificar en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- continuo</li> <li>- episodio con déficit progresivo</li> <li>- episodio con déficit estable</li> <li>- episodio remitente</li> <li>- remisión incompleta</li> <li>- remisión completa</li> </ul> |
|---|--|

|  |  |
|--|--|
| <p>de la lista del Criterio A, presentes de forma atenuada (p. ej., creencias raras, experiencias perceptivas no habituales).</p> <p>D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo: El trastorno esquizoafectivo y el trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos se han descartado debido a: 1) no ha habido ningún episodio depresivo mayor, maníaco o mixto concurrente con los síntomas de la fase activa; o 2) si los episodios de alteración anímica han aparecido durante los síntomas de la fase activa, su duración total ha sido breve en relación con la duración de los períodos activo y residual.</p> <p>E. Exclusión de consumo de sustancias y de enfermedad médica: El trastorno no es debido a los efectos fisiológicos directos de alguna sustancia (p. ej., una droga de abuso, un medicamento) o de una enfermedad médica.</p> <p>F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo: Si hay historia de trastorno autista o de otro trastorno generalizado del desarrollo, el diagnóstico adicional de esquizofrenia sólo se realizará si las ideas delirantes o las alucinaciones también se mantienen durante al menos 1 mes (o menos si se han tratado con éxito).</p> |  |
|--|--|

|  |  |
|--|--|
| Clasificación del curso longitudinal:<br>- Episódico con síntomas residuales<br>interepisódicos<br>- Episódico sin síntomas residuales<br>interepisódicos<br>- Episodio único en remisión parcial<br>- Episodio único en remisión total<br>- Otro patrón o no especificado |  |
|--|--|

1.1.6.1. El Tema De La Validez Frente Al De La Utilidad

Tanto para psicólogos, como para psiquiatras o investigadores, el estudio de la validez de la ciencia ha sido y es un tema de gran importancia y repercusión (Kerlinger, 1973). Robins y Guze (1970) propusieron varios criterios para la validez de los diagnósticos psiquiátricos: (i) descripción clínica; (ii) estudios de laboratorio; (iii) delimitación de otros trastornos; (iv) estudios de seguimiento (incluyendo pruebas de estabilidad diagnóstica), y (v) los estudios de familia. Este esquema fue continuado por Kendler (1980) que incluye además otras variables que se deben tener en cuenta para la validez de un diagnóstico, como son los antecedentes o validadores antecedentes (agregación familiar, personalidad premórbida y factores precipitantes); los validadores concurrentes (pruebas psicológicas), y validadores de predicción diagnóstica (consistencia a través del tiempo, las tasas de recaída, la recuperación o la respuesta al tratamiento). Andreasen (1995) propuso más tarde otro tipo de validadores a tener en cuenta para establecer un diagnóstico fiable como son la evaluación de aspectos relacionados con la biología molecular, genética, neuroquímica, neuroanatomía, neurofisiología y la neurociencia cognitiva.

En este contexto, una reciente revisión sobre la evaluación de la esquizofrenia y los trastornos psicóticos realizada por “Task Force Study Group” (Carpenter y cols., 2009) para la elaboración del DSM-V, ha incluido una serie de factores a los conocidos hasta ahora para el diagnóstico de esta enfermedad: (i) factores de riesgo genéticos y familiaridad; (ii) factores de riesgo ambientales e interacciones genético-ambientales; (iii) sustratos neurales compartidos; (iv) marcadores biológicos compartidos; (v) antecedentes temperamentales; (vi) alteraciones

cognitivas y emocionales; (vii) comorbilidad entre trastornos; (viii) curso de la enfermedad, y (ix) la respuesta al tratamiento.

A pesar de definir y validar todos estos criterios diagnósticos, la esquizofrenia sigue siendo en la actualidad una enfermedad difícil de definir en términos categóricos, sin embargo ello no implica que lo descubierto hasta ahora no sea válido, pero sí nos sirve para mantener la distinción entre lo que es útil y lo que es válido, ya que estos dos términos se suelen utilizar a menudo como si fueran sinónimos.

Muchos, aunque no todos, de los criterios diagnósticos representados por las categorías de trastornos que figuran en las actuales clasificaciones como el DSM-IV o la CIE-10 son muy útiles para los profesionales, y en la mayoría de los casos sería difícil salir adelante sin ellos. Las categorías de diagnóstico proporcionan información muy valiosa que se ha obtenido a partir de estudios e investigaciones de pacientes similares de todo el mundo (Kendell y Jablensky, 2003).

#### 1.1.6.2. ¿Categorías Y/O Dimensiones?

Una de las propuestas ante estas críticas ha sido la introducción de dimensiones en las clasificaciones de las psicosis. El objetivo de estos trabajos es identificar grupos de síntomas correlacionados en sujetos que están bajo un rango de varios diagnósticos categóricos. Aunque la estructura en dimensiones de la psicosis varía según las características de los pacientes y el método estadístico de extracción, la mayoría coinciden en el número y tipo de dimensiones. Van Os y cols. (2000) extrajeron cuatro factores en una muestra de pacientes crónicos: depresivo, maniaco, negativo y positivo. El objetivo del trabajo era comparar el poder de predicción de los diagnósticos categoriales frente al dimensional. A los dos años se evaluaron diferentes áreas: curso de la enfermedad, severidad de los síntomas, empleo de medicación, días de ingreso en hospital, y vivir independiente. Las dimensiones predecían a los dos años, mejor que los diagnósticos categóricos, las siguientes áreas: el funcionamiento social, tener ideas de suicidio, vivir independientemente, consumo de alcohol, no remisión de la enfermedad, recibir litio y antidepresivos. Otros trabajos, compararon la asociación entre factores de riesgo y las dos opciones diagnosticas: dimensiones vs. categoriales (Dikeos y col., 2006; Allardyce y col., 2007). Ambos trabajos llegaron a la misma conclusión: los diagnósticos dimensionales explicaban mejor el ajuste premórbido, estresores previos, respuesta al

tratamiento y deterioro. En el estudio de Dikeos y cols., (2006) la dimensión manía se asociaba a un mejor ajuste premórbido social y de personalidad, estresor previo, inicio insidioso, una recuperación, no deterioro, y un curso más benigno. La dimensión distorsión de la realidad se asociaba con peor ajuste premórbido social, no estrés antes del inicio de la enfermedad, no recuperación ni remisión, deterioro, mala respuesta al tratamiento, y un curso malo. La dimensión desorganización se asociaba con un mal ajuste de trabajo, mal ajuste social, estresores antes del inicio, deterioro entre episodios, no remisión, y mala respuesta a los antipsicóticos. Por último, la dimensión negativa se correlacionaba positivamente con mal ajuste premórbido laboral, social, inicio insidioso, no remisión, no respuesta al tratamiento antipsicóticos y un curso malo.

### **1.1.7. Endofenotipos En Esquizofrenia**

Para el estudio de la genética de la esquizofrenia se han utilizado varios métodos. Entre ellos, una de las estrategias más emergente ha sido el uso de endofenotipos para comprender e identificar la importancia funcional de los déficits transmitidos genéticamente y observados en familiares de pacientes con esta enfermedad (Braff y cols., 2007).

El término endofenotipo fue introducido en el estudio de la genética de la esquizofrenia por Gottesman y Gould (2003) como “aquellos componentes medibles que no se ven a simple vista en el estudio de la enfermedad y el genotipo distal”, y además se espera que (i) estén asociados con el trastorno clínico, pero que no formen parte de su diagnóstico; (ii) sean heredables; (iii) presentes antes de la aparición de la enfermedad activa o durante las remisiones, y (iv) presente en miembros no afectados de la familia del paciente en un porcentaje mayor que en la población sana.

Los endofenotipos son déficits cuantitativos, hereditarios y relacionados con rasgos, que suelen evaluarse más con métodos de laboratorio que con la observación clínica. Además, los endofenotipos se consideran más cercanos a variaciones genéticas que los síntomas clínicos de la esquizofrenia, por lo que se vinculan en mayor medida con los factores de riesgo heredables (Braff y cols., 2007).

La estrategia de endofenotipos ofrece una oportunidad contundente e interesante para

conocer las vulnerabilidades neurobiológicas genéticamente conferidas, así como posibles tratamientos nuevos de potente deducción y de base molecular para la esquizofrenia.

#### 1.1.7.1. La disfunción cognitiva como endofenotipo

En la actualidad, los déficits cognitivos han sido ampliamente aceptados como una característica central de la esquizofrenia, más que como un epifenómeno de la enfermedad (Goldberg y cols., 1993; Heinrichs, 2005). Los déficits en múltiples dominios cognitivos, como la memoria, la atención, las funciones ejecutivas, el lenguaje o la función motora, presentes en estos pacientes son anteriores a la aparición de la sintomatología clínica (Kremen y cols., 1998; Brewer y cols., 2005), no son atribuibles al tratamiento antipsicótico (Torrey, 2002), persisten a lo largo de la enfermedad y no están relacionados con su duración (Heaton y cols., 2001; Kurtz, 2005).

La disfunción cognitiva ha sido reportada en más del 50% de los pacientes con esquizofrenia (Kelly y cols., 2000) y hay evidencia convincente de que los déficits cognitivos correlacionan significativamente con discapacidad en las actividades de la vida diaria (Rempfer y cols., 2003) pero sólo débilmente asociado con la sintomatología asociada a la psicosis (O'leary y cols., 2000). Por otra parte, en un estudio de cohorte han encontrado que la alteración en la capacidad cognitiva en la adolescencia tardía es un fuerte predictor del desarrollo posterior de esquizofrenia (David y cols., 1997; Reichenberg y cols., 2005). Los estudios familiares también han demostrado que los familiares de primer grado de los pacientes con esquizofrenia mostraban patrones similares, aunque menos atenuados, en las capacidades cognitivas (Sitskoorn y cols., 2004; Thompson y cols., 2005).

#### 1.1.8. Deconstrucción Del Concepto De Esquizofrenia En Investigación

A pesar de la disponibilidad de criterios que permitan la realización de un diagnóstico fiable, la esquizofrenia sigue siendo un síndrome clínico definido por experiencias subjetivas (síntomas), la pérdida de función (trastornos de conducta) y la variabilidad en el curso. La investigación en este campo ha permitido identificar supuestos marcadores biológicos asociados a la enfermedad, como la disfunción neurocognitiva, alteraciones en el cerebro y anormalidades neuroquímicas (Ferrarelli, 2013). Sin embargo, hasta la fecha ninguna de estas variables puede establecer definitivamente un diagnóstico de esquizofrenia.

En un contexto en el que cada vez es mayor el volumen de datos acerca del estudio de la esquizofrenia, no hay conclusiones contundentes acerca de las causas de la misma, lo que está planteando dudas relativas a la definición categórica que se conocía hasta ahora de esta enfermedad, a favor de una definición basada en entender la psicosis como un continuo (Craddock y Owen, 2005). Aunque hay motivos para sospechar que la esquizofrenia no es una entidad homogénea, esto nunca ha sido demostrado directamente. La disección del síndrome con la ayuda de endofenotipos está empezando a ser percibido como un enfoque prometedor en el estudio de la genética de la esquizofrenia, y por tanto, nos enfrentamos a nuevas perspectivas sobre la causalidad de este trastorno en la próxima década.

## **1.2. Primeros Episodios Psicóticos (PEP): Desde La Infancia Hasta La Edad Adulta**

Hasta las últimas décadas, el diagnóstico de esquizofrenia llevaba implícito un curso crónico, con un deterioro progresivo inevitable. Sin embargo, hoy se sabe que una intervención en las fases tempranas de la enfermedad puede disminuir el impacto que ésta produce en la funcionalidad de quien la presenta. El primer episodio psicótico (PEP) es un momento crítico en el devenir del paciente con esquizofrenia, y por ello constituye una oportunidad para estudiar una enfermedad antes de iniciar el tratamiento y del desarrollo de los síntomas crónicos (Vázquez-Barquero, 2008). La relativa homogeneidad de los pacientes con PEP, en cuanto a tratamiento, la evolución y la minimización del sesgo de información, han permitido avances importantes en el conocimiento de la incidencia de la enfermedad y en la búsqueda de factores de riesgo ambientales y genéticos.

### **1.2.1. Incidencia Y Prevalencia**

Los estudios de incidencia, en especial los registros de PEP, han puesto de manifiesto las variaciones en la incidencia de la esquizofrenia frente a algunos dogmas de homogeneidad en tiempo y espacio (McGrath, 2006).

En un meta-análisis McGrath y colaboradores (2004) calculaban la variabilidad de incidencia entre diferentes países en un rango de 7,7 y 45 casos/100.000 habitantes.

Desde los trabajos seminales de los años 90 donde se señalaba que nacer en la ciudad se asociaba a un incremento de presentar esquizofrenia, otros estudios han replicado estos resultados aportando diferentes diseños. Algunos de ellos (Lewis y cols., 1992; Mortensen y cols., 2001, dando un paso más en la causalidad al poner de manifiesto una relación de dosis-respuesta: a mayor urbanicidad, mayor Riesgo Relativo (RR) de esquizofrenia).

En la misma línea se ha puesto de manifiesto que la incidencia no es igual entre ambos sexos, con predominio del hombre (RR: 1,4) (Aleman et al., 2003). Uno de los hallazgos más consistentes es la aparición más tardía del PEP en las mujeres (Castle y cols., 1993). Esta desigual edad de inicio entre hombres y mujeres ha dado lugar a diferentes hipótesis; las mujeres presentan menos complicaciones obstétricas, y éstas se han asociado a un inicio más precoz de la enfermedad (Verdoux y cols., 1997). Otro factor a tener en cuenta son los estrógenos, que han sido propuestos como protectores en la psicosis (Hay, 2009). Apoyando estas hipótesis está el segundo pico de incidencia de enfermedad en las mujeres en la

menopausia y el riesgo en postparto de presentar psicosis (Hay, 2009). En la misma línea están los ensayos clínicos donde se comparaba el tratamiento sólo con antipsicóticos con el tratamiento combinado con estrógenos. Los resultados son favorables al tratamiento combinado (Kulkarni y cols., 1996). Sin embargo, cuando la enfermedad tiene una alta carga genética (como se presupone en los casos de aparición en la misma familia) los efectos protectores ambientales, como los estrógenos, jugaban un papel menos determinante, la aparición de la enfermedad era más precoz y las edades de inicio entre hermana y hermano se igualaban (Alda y cols., 1996).

En cuanto a la incidencia de esta enfermedad en población menor de 18 años, la ausencia de estudios epidemiológicos basados en instrumentos estandarizados hace difícil la obtención de datos fiables. En un estudio de registro de casos, Gillberg estimó la prevalencia para todas las psicosis en edades comprendidas entre los 13 y los 18 años. De todas las psicosis, la más numerosa fue la esquizofrenia (41%). A los 13 años la prevalencia para todas las psicosis era de 0,9/10.000; mientras que en la adolescencia la prevalencia experimentaba un aumento alcanzando los 17,7/10.000 (Gillberg, 1986; Gillberg, 2001).

Una mayor presencia de varones en estudios de esquizofrenia infantil ha sido descrita en diferentes trabajos (Russell y cols., 1994; Spencer y Campbell, 1994). Por el contrario otros trabajos no han encontrado esta diferencia de género en la distribución (Gordon y cols., 1994; Hollis, 2000). En estudios de primeros episodios, el inicio temprano se asocia al sexo masculino, con una relación 2:1 (Castle y Murray, 1991). Sin embargo en estudios de primeros episodios de esquizofrenia en menores de 15 años, la ratio se iguala (Galdós y cols., 1993). Se necesitan nuevos estudios, con instrumentos y diseños estandarizados que minimicen los sesgos de selección para clarificar estos datos contradictorios.

### **1.2.2. Etiología Y Factores De Riesgo**

El concepto de factor de riesgo ha crecido paralelo al de causalidad. En la era de la epidemiología dominada por las enfermedades infecciosas, el término de factor causal se asociaba a la presencia de un agente infeccioso. En estos términos, el agente infeccioso era definido como causa necesaria y suficiente. Posteriormente, esta visión simplista de la causalidad se vio limitada por trabajos que cuestionaban el agente infeccioso como causa suficiente. Incluso enfermedades infecciosas prototipos de la causalidad, como era la tuberculosis, no aguantaban una visión tan simplista. La presencia del bacilo de Koch era

necesario, pero no suficiente. Además de la presencia del bacilo de Koch, había que tener en cuenta la inmunidad del huésped y temperatura, entre otros factores (Jenkins y cols., 1960).

De esta manera se pasó al concepto de “*factor de riesgo*” donde la presencia de uno de ellos aumenta la posibilidad de desarrollar la enfermedad. Es la visión de la epidemiología frente a la visión biologicista de las enfermedades infecciosas. Gracias a la propuesta de Rothman (2008) se reconcilian estas dos visiones de la causalidad. Rothman introduce el término de “*causa suficiente*”; cada causa suficiente está constituida por varios factores de riesgo. Diferentes causas suficientes (representadas como “*tartas*”) pueden llevar a una misma enfermedad. Cada una de estas “*tartas*” llevaría inevitablemente al desarrollo de la enfermedad; en este sentido se llaman “*causas suficientes*”. Si un factor de riesgo estuviese presente en todas las causas suficientes, sería una causa necesaria. La enfermedad no ocurriría sin la presencia de esta “*causa necesaria*”. En la esquizofrenia no se conoce ninguna causa necesaria. Y en cada causa suficiente hay un factor desconocido. Una de las ventajas de la causalidad de Rothman (2008) es que la presencia de un factor de riesgo desarrollará una enfermedad dependiendo de si existe la presencia (conurrencia) de otros factores llamados *parejas de factores (causal partners)*. Supongamos que un factor de riesgo de esquizofrenia es una alteración cromosómica y su pareja causal es un daño ambiental (por ejemplo: asfixia en el parto). Si este daño ambiental es de baja prevalencia la alteración genética no desarrollará con frecuencia una esquizofrenia. Si, por el contrario, la prevalencia de daño ambiental es alta, la presencia de esta alteración genética se asociará con frecuencia (una asociación fuerte) con la esquizofrenia. El concepto de *pares (causal partners)* ayuda a entender algunas incongruencias en los estudios de factores de riesgo. Por ejemplo, sabemos que la presencia de abusos en la infancia pueden ser necesarios para que un estrés social cause PEP (Bak y cols., 2005). Este ejemplo, aunque simplificado, puede dar una idea de lo importante que son las parejas de los factores de riesgo. Las diferencias en las fuerzas de asociación de los factores de riesgo a la largo de personas, espacios, grupos sociales y tiempo es de gran importancia para explicar los procesos que llevan a presentar una enfermedad (Shadish y cols., 2002).

Teniendo en cuenta que no hay una sola causa que lleve a la esquizofrenia, y que desde los estudios de causalidad se han propuesto factores de riesgo que forman parte de causas suficientes, los factores de riesgo se pueden dividir en ambientales y genéticos. Como otras

enfermedades, por ejemplo cardiopatía y diabetes, la esquizofrenia es resultado de unos factores que actúan en conjunto formando causas suficientes (Tizón y cols., 2008).

### 1.2.2.1. Factores Genéticos

Los estudios familiares comparan la frecuencia de la esquizofrenia en familiares de afectos con la de familiares de personas no afectadas por la enfermedad. Si se identifica una agregación familiar, el siguiente paso es distinguir la contribución de factores de tipo genético, ambiental y/o cultural. En un estudio familiar, Kolvin y cols., (1971) encontraron un 9.4% de padres con esquizofrenia entre niños con síntomas psicóticos menores de 5 años. Kallman y Roth (1956) encontraron un 12.5% de esquizofrenia en padres de niños esquizofrénicos, y un 12.2% en sus hermanos. Gordon y cols., (1994) encontraron un 13% de psicosis no afectivas entre familiares de niños con esquizofrenia. Otro estudio familiar que utilizó muestras de adultos también demostró que un inicio más precoz de la enfermedad se asociaba a un mayor riesgo de esquizofrenia en sus parientes (Sham y cols., 1994). Estos estudios sugieren una mayor frecuencia de esquizofrenia entre familiares de pacientes con esquizofrenia infantil que la observada entre los familiares de pacientes con esquizofrenia desarrollada en la edad adulta.

Los estudios de adopción permiten estudiar si el mayor efecto observado en las familias se debe a un componente genético o al ambiente compartido. Los estudios de adopción que utilizan poblaciones infantiles con esquizofrenia también son escasos (Heston, 1966; Wender y cols., 1974; Kety y cols., 1994; Kendler y cols., 1994). Algunas de las conclusiones a las que han llegado estos estudios es que el ambiente compartido por sí solo no es suficiente para desarrollar un trastorno del espectro esquizofrénico.

Los estudios en gemelos buscan diferencias entre monozigóticos y dizigóticos. Si el papel de los genes es fundamental entonces la concordancia observada entre gemelos monozigóticos debe ser significativamente superior a la observada en los dizigóticos. En un estudio con población infantil, la concordancia para monozigóticos y dizigóticos se estimó en torno al 71 y al 17% respectivamente (Kallman y Roth, 1956). Estos porcentajes son similares a los observados en poblaciones adultas, con un ligero incremento en monozigóticos.

Los estudios de ligamento y asociación para la búsqueda de marcadores genéticos específicos que utilizan poblaciones con esquizofrenia infantil son todavía más escasos. Un estudio que comparó dos grupos de enfermos con esquizofrenia (con inicio de la enfermedad antes y

después de los 17 años de edad) encontró asociación con un locus del receptor de dopamina D<sub>3</sub> solo para el segundo grupo, sugiriendo que el inicio de la enfermedad en edades más precoces podría representar un grupo más homogéneo de enfermedad (Maziade y cols., 1997).

El estudio de genes candidatos está suponiendo un avance en el estudio de la enfermedad en los últimos años. Desde 2005 hasta la actualidad se han desarrollado múltiples estudios genéticos que han rastreado a gran escala la mayoría de los genes que conforman el genoma humano. Estos estudios genéticos son conocidos como *Genome-wide Association Studies* (GWAS) y su objetivo es relacionar ciertos genes con diversas patologías o trastornos, habiendo relacionado hasta la actualidad ciertas secuencias comunes de ADN con la susceptibilidad para más de 40 enfermedades comunes (Manolio y cols., 2008). Estos hallazgos han permitido elaborar nuevas hipótesis patofisiológicas, pero aún no se han podido establecer relaciones causales directas entre marcadores genéticos y patologías comunes (Gershon y cols., 2011).

Los primeros reportes GWAS aparecieron para trastornos psiquiátricos y en la actualidad existen casi 100 GWAS en psiquiatría para el TDAH, autismo, trastorno bipolar, esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, trastornos ansiosos, trastornos de personalidad y neurocognición.

La heredabilidad de la esquizofrenia llega hasta el 80% y los familiares de personas que la padecen presentan entre 5-10 veces más riesgo de presentarla respecto a la población general. Los individuos con esquizofrenia presentan una probabilidad significativamente mayor de presentar deleciones y duplicaciones (Stone y cols., 2008) en su genoma.

En los últimos GWAS se han postulado orígenes genéticos comunes entre esquizofrenia, autismo y trastorno bipolar (Purcell y cols., 2009). A través de tecnología de secuenciación de genoma se han unido estudios de variación genética estructural como los *Copy Number variants* (CNV) con las variaciones genéticas raras para complementar los estudios de interacciones gen-gen. La mayoría de las CNV son únicas en los cromosomas 1q21.1, 15q11.2, 15q13.3, 16p11.2, 17p12, 22q11.2 (Stone y cols., 2008; Stefansson y cols., 2008; McClellan y cols., 2010; Karayiorgou y cols., 2010), habiéndose visto implicadas también en el autismo y otros trastornos del desarrollo<sup>10</sup>. Duplicaciones y quizás también supresiones en el

cromosoma 16p13.1, asociadas anteriormente a autismo y retraso mental, también se han relacionado con riesgo de esquizofrenia (Ingason y cols., 2009).

Entre los hallazgos más recientes de los estudios GWAS se encuentran los reportados en un estudio realizado en Noruega (Athanasu y cols., 2010) donde se incluyó una muestra de 210 casos y 305 controles y se asociaron con esquizofrenia los *Simple Nucleotide Polimorfisms* (SNP) rs7045881 en el cromosoma 9p21; rs433598 en el 16p12 y rs10761482 en el 10q21. Estos marcadores fueron localizados en los genes PLAA, ACSM1 y ANK3, respectivamente.

De los genes candidatos más replicados en la población de adultos (tales como COMT, DTNBP1, NRG1, RGS4, DISC1, G72, GAD1, etcétera), los estudios con población infantil han encontrado asociación del gen GAD1 con una pérdida de sustancia gris en los lóbulos frontales (Addington cols., 2004), y del DTNBP1 con peor ajuste social y escolar premórbido (Gornick y cols., 2005).

Por último, el síndrome velocardiofacial, consistente en una delección del cromosoma 22q11, ha sido propuesto como modelo de enfermedad mediado genéticamente (Murphy, 2002). El síndrome se ha relacionado con un aumento de riesgo de esquizofrenia en 25 veces, y es el factor de riesgo más importante para sufrir la enfermedad, solamente superado por tener un hermano monozigótico afecto (Rapoport y cols., 2005). Sin embargo, aún no está claro si el síndrome se asocia con un inicio más temprano de la enfermedad.

### 1.2.2.2. Factores Ambientales

Las complicaciones obstétricas se han asociado a un aumento de riesgo para desarrollar esquizofrenia en estudios realizados en adultos. Estudios de meta-análisis han estimado esta asociación en una OR de 2.0 (IC 95% 1.6-2.4)(Geddes y cols., 1999). Otros estudios han relacionado las complicaciones obstétricas con un inicio precoz de la enfermedad, de tal manera que la esquizofrenia de inicio precoz reflejaría una fuerte asociación con estas complicaciones (Cannon y cols., 2000). Sin embargo, dos estudios con muestras más amplias, el del National Institute of Mental Health (NIMH) y el Maudsley Early Onset Schizophrenia, no encontraron un efecto mayor al encontrado en muestras de adultos. Los únicos factores asociados a esquizofrenia en la muestra de menores de 18 años fue presentar vómitos en el

primer trimestre de embarazo, distrés fetal y utilización de fórceps (Matsumoto y cols., 2001; Ordóñez y cols., 2005).

Existen una serie de factores ambientales, como nacer en ciudad, exclusión social, ser minoría étnica, complicaciones obstétricas, consumo de cannabis (Van Os., 2005) que se han asociado con el inicio de la esquizofrenia en estudios de primeros episodios realizados en adultos. Sin embargo, pocas investigaciones han afrontado el estudio de estos factores sociales en poblaciones infanto-juveniles, y se ignora el papel que juegan en el desarrollo de la esquizofrenia infantil. En el caso de dos de los factores más estudiados en el adulto, como las complicaciones obstétricas y el consumo de cannabis, que se asociaban a un inicio más precoz cuando estos factores se han estudiado en poblaciones infantiles no han presentado asociaciones más fuertes que en adultos (Matsumoto y cols., 2001; Ruiz-Veguilla y cols., 2006).

#### 1.2.2.3. Factores Del Neurodesarrollo Y Premórbidos

En los últimos años la hipótesis del neurodesarrollo presenta un modelo de la esquizofrenia donde relaciona clínica con una hipótesis etiológica. Los individuos que desarrollan esquizofrenia comparados con sujetos sanos experimentan con más frecuencia “eventos” pre y perinatales adversos que alteran el neurodesarrollo, predisponiendo a estos sujetos a presentar una esquizofrenia en la segunda década de la vida. Como consecuencia de estas alteraciones del neurodesarrollo podemos encontrar alteraciones interpretadas como marcadores de “desarrollo anómalo” previamente al inicio de la psicosis; entre ellas, signos neurológicos menores, anomalías dermatológicas, mal ajuste premórbido social y académico, retraso en el lenguaje y en la adquisición de control esfínteres (Mathers y Ghodse, 1992; Stirling y cols., 2005). En la esquizofrenia de inicio en el adulto, la presencia de estos marcadores se ha demostrado en diferentes trabajos (Murray y Lewis, 1987). En los estudios de esquizofrenia de inicio precoz, estas alteraciones son más frecuentes y se asocian con una mayor fuerza, lo que hace interpretar que existe una alteración en el neurodesarrollo mayor que en la esquizofrenia de inicio en el adulto (Alaghband-Rad y cols., 1995; Hollis, 2000). Sin embargo, Werry y cols., (1992) han descrito un 20% de casos de esquizofrenia de inicio muy precoz con un desarrollo previo normal.

#### 1.2.3. Clínica

El primer episodio psicótico dentro de la esquizofrenia puede ser de inicio insidioso o agudo. Evoluciona en tres fases: fase aguda, fase de recuperación y fase de estabilidad. La fase aguda se presenta con ideas delirantes, alucinaciones, trastorno formal del pensamiento y pensamiento desorganizado. La fase de estabilización hace referencia al período de los 6-18 meses posteriores a la fase aguda. Los síntomas negativos están presentes en un porcentaje importante de los casos antes de que interrumpan los primeros síntomas positivos en forma de delirios y/o alucinaciones (Vázquez-Barquero, 2008).

El primer episodio suele ir precedido por una fase prodrómica de una media de 2 a 5 años de duración, durante los cuales el individuo experimenta alteración funcional y síntomas inespecíficos, como alteraciones del sueño, ansiedad, irritabilidad, ánimo depresivo, problemas para concentrarse, fatiga, retracción social, finalmente, aparición de anomalías de la percepción, ideas de referencia, suspicacia, vivencias de extrañeza y desestructuración de la personalidad (Vázquez-Barquero, 2008).

### **1.2.4. Diagnóstico: Una Perspectiva Desde El Desarrollo**

Como ya se citó en el capítulo anterior, existen varias diferencias entre el diagnóstico que establecen DSM-IV y CIE-10 para la esquizofrenia.

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR)(American Psychiatry Association, 2000), para diagnosticar una esquizofrenia es necesaria la presencia de dos o más síntomas entre ideas delirantes, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento gravemente desorganizado o catatónico y síntomas negativos, durante al menos un mes (o menos si el tratamiento es exitoso) junto con una alteración en una o más áreas de funcionamiento, como trabajo, relaciones interpersonales o cuidado personal, de no menos de 6 meses de duración. Si los síntomas psicóticos tienen una duración menor de un mes, estaríamos ante un trastorno psicótico breve.

Sin embargo, para la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), (World Health Organization, 1992) sólo es necesaria la presencia durante un mes de un síntoma entre eco, inserción, robo o difusión del pensamiento, ideas delirantes o voces alucinatorias, o de dos síntomas entre neologismos, interceptación o bloqueo del curso del pensamiento,

alucinaciones persistentes de cualquier modalidad, conducta catatónica y síntomas negativos. Esto hace que los datos epidemiológicos y pronósticos en los primeros episodios psicóticos varíen mucho según el sistema de clasificación que se utilice.

El diagnóstico de esquizofrenia aplicado a la infancia y adolescencia asume el principio de “*desarrollo homotípico*”. Según esta visión, la presentación de la esquizofrenia en la infancia sería similar a la del adulto independientemente del desarrollo. Frente a esta visión, se encuentra el principio de “*desarrollo heterotípico*”, que sostiene que los síntomas pueden variar de expresión con la edad.

Siguiendo la visión *homotípica*, los sistemas de clasificación actuales (CIE-10 y DSM-IV) no diferencian entre la esquizofrenia de inicio en la infancia y la adolescencia de la esquizofrenia de inicio en la etapa adulta, y ambas entidades compartirían los mismos criterios diagnósticos. Los síntomas centrales (alucinaciones, delirios, trastorno formal del pensamiento y síntomas catatónicos) han sido extrapolados de estudios en sujetos adultos, y su aplicación en edades infantiles requiere conocer algunas particularidades de estos síntomas relacionados con el desarrollo normal en niños y adolescentes. Existen dos riesgos si se ignora el desarrollo *heterotípico* en el diagnóstico de esquizofrenia de la infancia y la adolescencia. En primer lugar, algunos de los criterios “extrapolados” de adultos, pueden presentar unas características diferentes en el niño, y por tanto, que verdaderos casos “caigan” fuera de los criterios diagnósticos (baja sensibilidad). En segundo lugar, nos podemos encontrar síntomas que el niño presente dentro de su desarrollo normal y que “imiten” los criterios diagnósticos (por ejemplo, desorganización del lenguaje o conductual) y por lo tanto, se diagnosticarían falsos casos de enfermedad (baja especificidad)(Ruiz-Veguilla y cols., 2007).

Actualmente sigue el debate sobre si la esquizofrenia de inicio precoz debe tener sus propios criterios diagnósticos o bien los mismos, como actualmente se hace, que los del adulto. Una alternativa a esta discusión, sería tener presente que una parte de la esquizofrenia de inicio precoz presenta las características de la esquizofrenia en el adulto, pero que hay otro grupo cuya clínica está condicionada por las alteraciones en el desarrollo (alteraciones motoras, adquisición de lenguaje, CI bajo) y que por lo tanto necesitan de unos criterios propios, ya que no cumplirían los del adulto (Ruiz-Veguilla y cols., 2007).

Específicamente, en los primeros episodios que tienen lugar en la infancia y la adolescencia, la sintomatología descrita hasta ahora para el diagnóstico de la esquizofrenia, se presenta con una serie de particularidades asociadas a esta etapa evolutiva y que se describen brevemente a continuación.

### 1.2.4.1. Alucinaciones

Los fenómenos alucinatorios en niños han sido ocasionalmente estudiados, y no existen verdaderos estudios epidemiológicos. Alucinaciones puntuales, de carácter visual o táctil, han sido descritas en niños en edad preescolar con un desarrollo normal y en relación con situaciones de estrés (Volkmar, 1996). Las alucinaciones pueden presentarse de manera abrupta durante la noche y en relación con fenómenos de sueño y pueden persistir durante días (Volkmar, 1996). La persistencia de alucinaciones auditivas y síntomas positivos se ha correlacionado con un mayor desarrollo cognitivo, lo que ha llevado a interpretar que se necesita un mínimo de desarrollo cognitivo para presentar alucinaciones y síntomas positivos (Garralda, 1984; Bettes y Walter, 1987). Las alucinaciones en niños con esquizofrenia suelen presentarse hasta en un 80% de los casos (Volkmar, 2001) y su temática refleja temas relacionados con el desarrollo del niño (animales, juguetes, amigos imaginarios, etc.) (Russel, 1989). En el adolescente la temática es más similar a las que presenta el adulto (contenido persecutorio, comentan acciones del niño).

Las alucinaciones visuales suelen presentarse con unas características menos complejas que en el adulto, y su prevalencia varía según los estudios desde 13% a 46% (Volkmar, 2001).

### 1.2.4.2. Delirios

La presencia de delirios en la esquizofrenia de inicio en la infancia es menos frecuente que en la esquizofrenia del adulto (en torno al 50%) (Scott y cols., 2009). Cuando los delirios están presentes, estos suelen ser poco sistematizados. A medida que aumenta la edad de inicio, la presencia de delirios aumenta. La temática en los adolescentes suele ser de referencia, preocupaciones somáticas, grandiosidad, delirios religiosos o persecución. En niños más jóvenes la presentación más típica es sobre animales, figuras y familiares (Russel, 1989; Garralda, 1985).

### 1.2.4.3. Trastorno Del Pensamiento

Teniendo en cuenta los cambios en el niño en cuanto a conceptualización de la realidad, es difícil establecer la presencia de trastorno del pensamiento en edades preescolares (Volkmar y cols., 1988). La pérdida de asociaciones no suele observarse en niños mayores de 7 años y es a partir de esa edad cuando disminuyen los pensamientos ilógicos (Caplan, 1990). La presencia de trastornos del pensamiento es más frecuente en esquizofrenias de inicio en edad infantil que en esquizofrenias de inicio en la adolescencia o edad adulta (Volkmar, 2001). La valoración del trastorno del pensamiento supone un reto para el psiquiatra o psicólogo infantil. A pesar de ser uno de los criterios centrales en los sistemas de clasificación CIE-10 y DSM-IV, es difícil valorar estos síntomas en niños con retraso en el desarrollo del lenguaje.

#### **1.2.5. Curso Del Primer Episodio Psicótico**

La fase temprana de la psicosis puede ser considerada como un "período crítico" que ofrece excelentes oportunidades para la prevención secundaria de las incapacidades producidas por la psicosis. Se ha observado que la progresión de la enfermedad es más grave cuando el tratamiento biológico se inicia en los dos primeros años posteriores a la eclosión del episodio psicótico porque la mayoría de los pacientes alcanzan una meseta de resistencia al cabo de este tiempo (Goulding y cols., 2008). Las intervenciones en este período tienen como objetivo el tratamiento temprano del primer episodio, prevenir las recaídas, obtener el ajuste psicosocial y la reinserción social tempranas y reducir la resistencia temprana al tratamiento psicofarmacológico de la enfermedad. Una vez se realiza el tratamiento, la tasa de remisión total de los síntomas clínicos en los pacientes con primer episodio psicótico es del 74% al año de seguimiento (Marshall y cols., 2005). Pero si se mide la adaptación social de los pacientes después de un primer episodio, solamente un 18% alcanza calificaciones de muy buena o excelente a los dos años de evolución (Marshall y cols., 2005). La posibilidad de recaída de los pacientes, después de estar clínicamente compensados, aumenta dramáticamente en función del tiempo, pasando del 16% al año de haber dejado el tratamiento a un 81.9% a los cinco años sin medicación (Vallina Fernández y cols., 2006).

#### **1.2.6. Alteraciones Neuropsicológicas En La Esquizofrenia De Inicio En La Etapa Adulta**

La esquizofrenia de inicio en la etapa adulta (*Adult Onset Schizophrenia*)(Nicolson y Rapoport, 1999) presenta, además de síntomas clínicos, déficits neuropsicológicos que actualmente se conciben como una entidad propia, consecuencia directa de los procesos etiofisiopatológicos

de la enfermedad. Estas alteraciones fueron ya descritas en las primeras definiciones de la enfermedad. Kraepelin (1919) y Bleuler (1911) hicieron referencia a los déficits de atención, memoria y funciones ejecutivas. Estudios posteriores refieren que el deterioro de los pacientes con esquizofrenia se extiende a otras áreas, como la velocidad de procesamiento y las funciones motoras, por tanto el perfil neuropsicológico de estos pacientes es difuso y diseminado, ya que toman parte la mayoría de las funciones cognitivas superiores. Se trata de un déficit cognitivo generalizado, en el que la severidad de las alteraciones varía dependiendo de la función cognitiva estudiada (Antonova y cols., 2004). Así, las alteraciones más marcadas aparecen en la atención, la memoria, las funciones ejecutivas, las funciones motoras y el cociente intelectual (CI)(Barlatti y cols., 2012).

### 1.2.6.1. Atención

En 1919, Kraepelin consideraba los déficits atencionales como una característica fundamental en la esquizofrenia. Esta función neuropsicológica podría definirse como el mecanismo que permite la orientación del organismo hacia aquellos estímulos del medio que son relevantes para la supervivencia. Podríamos postular que la atención es la función cognitiva que se encarga tanto de mantener los recursos cognitivos dedicados al procesamiento de dichos estímulos, como de mantener fuera del sistema cognitivo los estímulos irrelevantes.

Parece existir un consenso entre los distintos autores a la hora de considerar que los déficits en esta función constituyen el síntoma nuclear de la esquizofrenia. Así, se ha especulado que la presencia de dificultades en el “filtrado atencional” de la estimulación estaría asociada con la aparición de algunas de las alteraciones psicopatológicas observadas en esta enfermedad (Duarte-Arbolea, y cols., 2008).

Experimentalmente, y de forma repetida, se han hallado alteraciones en la ejecución de tareas de ejecución continua (CPT, Continuous Performance Test). Dichas tareas se usan de manera habitual en la práctica neuropsicológica para medir la capacidad atencional y la capacidad para mantener dicha actividad a lo largo del tiempo. En estas pruebas de atención, el individuo debe responder ante una serie de estímulos “diana” que tienen una baja probabilidad de aparición y que aparecen intercalados entre secuencias de estímulos irrelevantes (“no diana”) ante los que no hay que responder. Los pacientes con la enfermedad suelen presentar anomalías en su realización, tales como una baja tasa de aciertos y una dificultad para discriminar los estímulos “diana” de los “no diana” sin que haya un patrón anómalo de respuesta o una caída en el rendimiento con el paso del tiempo (Duarte-Arbolea, y cols., 2008).

Diferentes estudios concluyen que las alteraciones atencionales cumplen características suficientes para ser consideradas indicadores fenotípicos de la esquizofrenia, ya que estos déficits se han observado en personas con un alto riesgo de desarrollar esquizofrenia (Duarte-Arbolea, y cols., 2008). Concretamente, se ha comprobado que la presencia de los déficits atencionales es más específica en los hijos de esquizofrénicos que en hijos de pacientes con trastornos afectivos o de participantes controles. Además, también se ha encontrado que dichas alteraciones atencionales están presentes incluso antes de la aparición de los síntomas clínicos. Por último, otro hallazgo que apoya esta hipótesis es que en pacientes con esquizofrenia ya diagnosticada, dichos déficits se mantienen tanto en momentos de remisión como de exacerbación de la enfermedad y son, por tanto, independientes del estado clínico (Vázquez-Barquero, 2008).

#### 1.2.6.2. Memoria

Los déficits en la memoria constituyen uno de los principales hallazgos neuropsicológicos en la esquizofrenia (Waters y cols., 2004). Son numerosos los estudios que han demostrado que las alteraciones de la memoria en la esquizofrenia son frecuentes y que aparecen no sólo en pacientes crónicos, sino también en pacientes en su primer episodio psicótico y en los familiares sanos de los pacientes. Esto podría indicar, al igual que sucede con otras alteraciones neuropsicológicas descritas previamente, que los déficits en memoria podrían tener un marcado componente genético y constituir un marcador neuropsicológico para la enfermedad.

La memoria es un proceso complejo con una serie de sistemas neurales interconectados que difieren en sus características y funciones. Se puede considerar la diversidad de competencias mnésicas en función de dos ejes (Duarte-Arbolea, y cols., 2008):

1. Un eje que describe los diferentes dominios sobre los que opera la memoria (episódica, semántica, procedimental). La memoria episódica permite recordar incidentes concretos del pasado. Se ha asociado con el funcionamiento de la corteza prefrontal y sus déficits se han descrito en numerosas ocasiones en pacientes con lesión del lóbulo frontal. Los pacientes con esquizofrenia también tienen mal rendimiento en las tareas que requieren recuerdo episódico y muestran dificultades para determinar los detalles contextuales de los recuerdos. El recuerdo semántico hace referencia a la red de asociaciones y conceptos en los que se fundamenta nuestro conocimiento general del mundo. El estudio de la memoria semántica

- también ha mostrado la existencia de anomalías en los pacientes con esquizofrenia. Los experimentos que utilizan tareas de decisión semántica, en las que había que decidir si determinadas palabras pertenecían a determinada categoría, encontraron resultados que apuntaban a la existencia de anomalías en los límites entre
2. categorías semánticas. Finalmente, el recuerdo de procedimientos posibilita adquirir hábitos y aprender cómo se realizan actividades. Los resultados de trabajos dirigidos al estudio de la memoria procedimental defienden de forma consistente la ausencia de alteraciones en la esquizofrenia en esta área del procesamiento de la información. En experimentos que utilizan tareas de completar palabras se ha encontrado que los pacientes rendían al mismo nivel que los del grupo control. Este tipo de tareas implican la memoria procedimental o implícita porque en ellas no se informa al paciente de que tiene que memorizar los estímulos que se le presentan.
  3. Un eje que permite describir la memoria en el tiempo (memoria a corto plazo y memoria de trabajo, frente a memoria a largo plazo). Desde una perspectiva neuropsicológica el término “memoria de trabajo” (working memory) hace referencia a un sistema de capacidad limitada que permite manipular las informaciones, lo que hace posible el cumplimiento de otras actividades cognitivas como el razonamiento, la comprensión y la solución de problemas, gracias a la disponibilidad temporal de las informaciones. Constituye, por tanto, una evolución del concepto de memoria a corto plazo, que deja de ser un simple almacén pasivo de información para adquirir un carácter de sistema de importancia funcional. Se ha informado ampliamente de las alteraciones en la memoria de trabajo en los pacientes con esquizofrenia así como en sus parientes de primer orden sanos. Estos estudios reflejan de manera consistente la existencia de déficits en la capacidad de almacenaje. Hay evidencias que apoyan que dichas dificultades de almacenaje podrían suceder por alteraciones en el proceso de codificación de la información, más que por alteraciones en los procesos relacionados con el mantenimiento de la información (Duarte-Arbolea, y cols., 2008).

### 1.2.6.3. Funciones ejecutivas

Este término fue acuñado por Lezak (1983) para hacer referencia a las capacidades implicadas en la formación de metas, planificación para su logro y ejecución de la conducta de una forma

eficaz. Por lo tanto, para alcanzar un funcionamiento adecuado en la vida diaria, es necesario un determinado nivel de rendimiento en estas funciones neuropsicológicas. El alto porcentaje de los déficits presentes en el funcionamiento psicosocial que se puede observar en los pacientes con esquizofrenia podría deberse a una alteración grave de las funciones ejecutivas (Fioravanti y cols., 2012).

En distintos estudios se ha descrito la presencia de limitaciones en la capacidad que tienen los pacientes para llevar a cabo tareas que requieren planificación (White y cols., 2006; Fioravanti y cols., 2012). Dicho déficit se ha atribuido a dificultades en la capacidad más básica para inhibir la estimulación y los patrones de respuesta irrelevante, lo cual interferiría en la organización adecuada de la conducta orientada a metas. La inadecuada capacidad para inhibir las respuestas a la estimulación irrelevante se ha considerado la causa de la conducta desorganizada que se observa en ciertos pacientes con esquizofrenia. Los déficits presentes en las funciones ejecutivas también se pueden ver reflejados como dificultades para usar estrategias de resolución de problemas, y en dificultades para el autocontrol o monitorización de la conducta.

Estas alteraciones han sido propuestas como marcador fenotípico de la enfermedad (Scala y cols., 2012).

#### 1.2.6.4. Funcionamiento psicomotor

Las habilidades psicomotoras tienen una importancia fundamental ya que constituyen la base para el adecuado funcionamiento de otras funciones cognitivas de orden superior. Múltiples estudios han confirmado la presencia de un déficit en el funcionamiento motor y cognitivo de las personas con esquizofrenia, consistente en un importante enlentecimiento psicomotor (White y cols., 2006; Fioravanti y cols., 2012). En pruebas de velocidad psicomotora, se ha encontrado que los pacientes con esquizofrenia muestran un patrón de ejecución opuesto al del grupo de participantes sanos. Mientras que éstos últimos van disminuyendo su rendimiento a medida que avanza la prueba, los pacientes con esquizofrenia van mejorando su ejecución (Duarte-Arbolea, y cols., 2008).

#### 1.2.6.5. Cociente Intelectual (CI)

La inteligencia ha sido otro dominio cognitivo ampliamente estudiado en los pacientes con una esquizofrenia de inicio en la etapa adulta. Las pruebas que se han utilizado por hegemonía para evaluar este dominio han sido las Escala de Inteligencia de Weschler para infantil (WISC-IV)(Corral y cols., 2007) y para adultos (WAIS-III)(Seisdedos y cols., 2001).

El funcionamiento intelectual general es una de las dimensiones que mejor puede reflejar la alteración en el neurodesarrollo temprano. Estudios centrados en el CI sugieren que los individuos con esquizofrenia obtienen niveles premórbidos inferiores respecto al grupo control (Woodberry y cols., 2008; Mesholam-Gately y cols., 2009). Sin embargo, también hay datos recientes que no encuentran estas diferencias entre pacientes y controles (González-Blanch y cols., 2010).

A modo de resumen, se puede afirmar que en las personas con esquizofrenia se observan anomalías marcadas en la atención, memoria, las funciones ejecutivas, la psicomotricidad y el funcionamiento intelectual general que propiciarían, al menos parcialmente, los déficits funcionales evidenciados en estos pacientes.

El reconocimiento de la existencia de alteraciones cognitivas en los pacientes con esquizofrenia constituye hoy en día un nuevo paradigma para el entendimiento de la enfermedad y el establecimiento de estrategias terapéuticas que mejoren su pronóstico.

### **1.2.7. Alteraciones Neuropsicológicas En La Esquizofrenia De Inicio En La Infancia Y La Adolescencia**

Existen muy pocos estudios que se hayan centrado hasta el momento en el estudio del rendimiento cognitivo en las fases iniciales de la psicosis, la mayoría de los datos existentes pertenecen a muestras de adultos con esta patología.

Los pacientes con un esquizofrenia de inicio en la infancia y adolescencia (*Early Onset Schizophrenia*) (Nicolson y Rapoport, 1999), tienen un funcionamiento cognitivo inferior al encontrado en población sana. Estos déficits son considerados moderados (1.5 – 2 desviaciones típicas por debajo de la media de los controles sanos) y están presentes en diversas funciones cognitivas. Estas alteraciones cognitivas se han propuesto como fenotipos intermedios (Barrantes-Vidal, N., 2007) de la enfermedad que tendrían asociados marcadores genéticos específicos. En muchas ocasiones, el impacto de estas alteraciones cognitivas tiene una repercusión sobre las capacidades del paciente para el desarrollo de una actividad socio-laboral adecuada.

Entre las alteraciones cognitivas más estudiadas hasta el momento se incluyen las que afectan a los siguientes dominios: atención, función ejecutiva, memoria e inteligencia (Frangou, 2010).

#### 1.2.7.1. Atención

La naturaleza y el grado de deterioro en la atención de los pacientes con esquizofrenia de inicio temprano siguen siendo poco claras debido a la considerable variabilidad existente entre unos estudios y otros, aspecto probablemente relacionado tanto con la elevada sensibilidad de las pruebas neuropsicológicas utilizadas como a las características clínicas de los pacientes y al tamaño muestral.

Son pocos los datos hasta ahora, pero la mayoría de los estudios han encontrado déficits en la atención de estos pacientes (Øie y Rund 1999; Kumra y cols., 2000; Brikman y cols., 2004), aunque también hay datos que van en la línea contraria (Kravariti y cols., 2003).

Estudios longitudinales sostienen que este deterioro en la atención se mantiene con el paso del tiempo (Frangou y cols., 2008).

#### 1.2.7.2. Memoria

El deterioro en la memoria de las personas que sufren esquizofrenia está ampliamente demostrado independientemente de la edad de inicio.

Kenny y cols., (1997) fueron los primeros en demostrar el deterioro significativo de la memoria verbal en adolescentes con esquizofrenia de inicio. Este deterioro también ha sido reportado por otros grupos de investigadores más recientemente (Brickman y cols., 2004; Landrø y Ueland, 2008). En cuanto a la memoria visual, también hay datos que muestran que esta significativamente afectada (Øie y Rund 1999).

Por otra parte, se ha comprobado que los déficits hallados en la memoria verbal de estos pacientes se mantienen pasados 2 años (Cervellione y cols., 2007), pero que empiezan a empeorar 4 años después del inicio de la enfermedad (Frangou y cols., 2008).

#### 1.2.7.3. Funciones ejecutivas

Elliot (2003) propuso que el funcionamiento ejecutivo se podía definir como un proceso complejo de coordinación de múltiples subprocesos que actúan para conseguir un objetivo particular. Por tanto, teniendo en cuenta que la función ejecutiva es la suma de múltiples dominios cognitivos, no resulta sorprendente que ésta haya sido evaluada con múltiples pruebas de diferente índole. Es decir, hasta ahora ha habido dos aspectos claves en el estudio de la función ejecutiva, por un lado, se están usando pruebas que miden aspectos individuales y específicos de la función ejecutiva y que a menudo, se están presentando como datos relativos a la función ejecutiva en su conjunto; por otro lado, no existe consenso aún sobre qué

pruebas son más adecuadas para medir cada uno de estos dominios cognitivos que conforman las funciones ejecutivas (Frangou, 2010).

Teniendo en cuenta estas aclaraciones, los estudios llevados a cabo hasta ahora sobre la función ejecutiva y sus componentes en la esquizofrenia de inicio en la infancia y la adolescencia indican que existen déficits en la capacidad de abstracción (Kumra y cols., 2000), en la capacidad de planificación y de resolución de problemas (Kravariti y cols., 2003b; Fagerlund y cols., 2006), y que estos déficits se mantienen a lo largo del tiempo, ni mejoran y ni empeoran (Cervellione y cols., 2007; Frangou y cols., 2008).

#### 1.2.7.4. Cociente Intelectual (CI)

Los resultados obtenidos en cuanto a la evaluación de la capacidad intelectual global en muestras de pacientes con esquizofrenia de inicio en la infancia y adolescencia, se muestran consistentes en todos los estudios e independientemente de la elección de la prueba (Woodberry y cols., 2008). Los resultados indican que la capacidad intelectual general se encuentra alterada en esta población, concretamente 1-1.5 desviaciones típicas por debajo de la media normativa (Kumra y cols., 2000; White y cols., 2006). Además, se ha encontrado un deterioro del CI en los dos años previos al inicio de la psicosis, deterioro que se extiende dos años después de la aparición del primer episodio de psicosis (Bedwell y cols., 1999). Este grupo sugiere que esto se debe no a la pérdida de la función en sí, sino a la incapacidad que presentan estos pacientes de adquirir nuevas habilidades en comparación con adolescentes homólogos sanos.

Sin embargo, también se ha encontrado que con el paso del tiempo se produce una pequeña pero significativa mejora en la capacidad intelectual de estos pacientes (Frangou y cols., 2008).

De forma general, se podría decir que existe una *similitud* entre los déficits cognitivos presentes en los pacientes que experimentan un primer episodio en la infancia o la adolescencia, y aquellos que lo desarrollan en la etapa adulta.

#### 1.2.8. Consumo De Cannabis

Durante los últimos años es conocido el alto índice de consumo de cannabis que se produce entre los pacientes con psicosis y, actualmente, se considera la sustancia ilegal más consumida entre estos pacientes (McCreadie, 2002). Es importante reseñar que la prevalencia del consumo de cannabis alcanza un 30-50% en este grupo de pacientes, cifra destacable que duplica la prevalencia de consumo en la población general (Hambrecht y Hafner, 2000).

El cannabis es común en la población dual (entendiéndose por patología dual la coexistencia en un paciente de trastornos relacionados con sustancias junto con otros trastornos mentales) de Estados Unidos (31-42%) (Dixon y cols., 1991), y es menos frecuente en Francia (27%) (Dervaux y cols., 2003), Reino Unido (18,7%) (Duke y cols., 2001) y Alemania, (5-13%) (Hambrecht y Hafner, 2000). En España alcanza el 22-23% (Peralta y Cuesta, 1992). Por lo tanto, nos enfrentamos a dos trastornos relevantes para la salud: por un lado, la esquizofrenia y, por otro, el abuso de sustancias, concretamente cannabis.

Desde una perspectiva clínica, el consumo de cannabis en la esquizofrenia tiende a predecir un resultado inicial más pobre (Barnes y cols., 2006). Los datos evidencian que el sexo masculino es una variable predictora para una edad más temprana de inicio de disfunción social y/u ocupacional, así como de un mayor riesgo de desarrollar síntomas negativos antes del primer contacto con el médico para iniciar el tratamiento. Aunque el principal hallazgo es que el consumo de cannabis es un predictor más fuerte que el sexo en la edad de inicio de la psicosis. En los pacientes hombres, hay una diferencia de edad de 7 años entre los consumidores y no consumidores de esta sustancia (Ruiz-Veguilla y cols., 2006).

Múltiples estudios confirman que el abuso de cannabis está fuertemente asociado a un inicio temprano de la psicosis (Smit y cols., 2004; Veen y cols., 2004; Barnes y cols., 2006; Barrigón y cols., 2010). Estos hallazgos darían soporte a la hipótesis de que el consumo de cannabis es un factor de riesgo para el desarrollo de la esquizofrenia (Arseneault y cols., 2002; van Os y cols., 2002). Barnes y cols., (2006) encontraron en su estudio que los pacientes que refieren haber tenido en su historial un consumo continuado de sustancias presentan una edad de inicio de la enfermedad más temprana comparada con los pacientes que no han consumido nunca sustancias tóxicas para el organismo. Una posible explicación de estos datos podría ser que la enfermedad se precipite por el consumo de sustancias, aunque esta explicación estaría limitada exclusivamente a aquellas personas con predisposición a padecer psicosis (Smit y cols., 2004; Henquet y cols., 2005).

Otra posible explicación sería que el inicio precoz de los síntomas es un factor de riesgo en sí mismo para el consumo de sustancias. El hecho de experimentar los síntomas que produce la enfermedad podría hacer que los pacientes sean más vulnerables a abusar de esta sustancia,

bien para poder sobrellevar la enfermedad o quizás para automedicarse (Hambrecht y Hafner, 1996; Addington y Addington, 1998; Degenhardt y cols., 2003).

Dixon y cols. (1991) vinculan el abuso de sustancias con los síntomas negativos y con un empobrecimiento de las habilidades sociales. Otro autores (Kirkpatrick y cols., 1996) sugieren, en cambio, que una proporción de los pacientes con esquizofrenia que consumen estas sustancias manifiestan menos síntomas negativos y tienen niveles superiores en el funcionamiento premórbido y social en comparación con los pacientes no consumidores.

Los pacientes con psicosis que abusan de sustancias tienen un riesgo mayor de comportarse de forma violenta, y con mayor frecuencia están hospitalizados, sin techo o en la cárcel (Wallace y cols., 2004). Además, tienen un mayor riesgo de suicidio o muerte súbita (Addington y cols., 2004) y una menor conformidad con el tratamiento (Bühler y cols., 2002). Otros estudios afirman que estos pacientes funcionan mejor desde el punto de vista cognitivo y social que los pacientes que no consumen ninguna sustancia (Carey y cols., 2003; Stirling y cols., 2005).

### 1.2.8.1. Cannabis

Los cannabinoides constituyen un conjunto de compuestos psicoactivos presentes en una resina secretada a partir de las hojas y brotes florecidos de la planta *Cannabis sativa*. El uso de esta planta tiene una gran antigüedad, particularmente en la India; se consumía en las ceremonias religiosas tribales y también se tomaba como medicina. En el siglo XIX, se prescribía ampliamente en el mundo occidental para varias dolencias y malestares, como tos, fatiga, reumatismo, asma, delirium tremens, jaquecas y reglas dolorosas. Permaneció en la farmacopea de Estados Unidos hasta el año 1937, en el que tras la aparición de la Ley de Impuesto “Marijuana Tax Act”, y la introducción de los analgésicos e hipnóticos sintéticos, se contempló su derogación como medicina (Vázquez-Barquero, 2008).

La planta *Cannabis sativa* contiene aproximadamente 400 compuestos químicos diferentes, de los que unos 60 se consideran dentro del grupo de los cannabinoides. El punto de partida de la investigación en el campo de los cannabionides puede situarse en el año 1964, cuando los investigadores Gaoni y Mechoulam realizaron el aislamiento y síntesis química del principio activo de la *Cannabis sativa*, el  $\Delta^9$ -tetrahidrocannabinol.

Durante estos años, los resultados de las investigaciones no sólo se han centrado en la explicación de las bases farmacológicas de los efectos de los cannabinoides, sino en el

descubrimiento de que estos compuestos desarrollarían su acción a través de un sistema cannabinoide endógeno presente en el organismo, lo que ha supuesto un claro avance para el estudio de las importantes implicaciones de los cannabinoides en la funcionalidad del sistema nervioso central así como en la expresión de la conducta (Vázquez-Barquero, 2008).

#### 1.2.8.2. Consecuencias agudas del consumo de cannabis

Los efectos neuropsicológicos agudos del cannabis (12-24 horas tras el consumo de esta sustancia) incluyen déficits en funciones ejecutivas (estrategias de planificación y organización), en la atención, y el más conocido por todo el mundo, en la memoria (Pope y cols., 1995).

Joyal y cols., (2003), sugieren que los pacientes con esquizofrenia consumidores de sustancias (no especifican el tipo de sustancia) tienen preservadas las funciones cognitivas localizadas en el lóbulo frontal, ya que para tomar la decisión de iniciar el consumo de una sustancia ilegal, han de tener la capacidad de planificación preservada y las habilidades sociales necesarias.

#### 1.2.8.3. Consecuencias del consumo de cannabis a largo plazo

El estudio de las consecuencias en consumidores de larga duración ha ido evolucionando en cuanto a la utilización de baterías de test neuropsicológicos más amplias, la aplicación de las nuevas técnicas de neuroimagen como la tomografía por emisión de positrones y otras técnicas de evaluación como potenciales corticales evocados, así como en una mejor planificación en el desarrollo de los estudios en animales y humanos. Todo ello ha conducido a la aparición de nuevos datos, más sólidos y concluyentes, en torno a este debate.

Los estudios que valoran los efectos del cannabis a largo plazo (después de 24 horas y hasta los 28 días) refieren haber encontrado alteraciones en la memoria a corto plazo y en la atención (Pope y cols., 2001). Estas dificultades se observan durante la ejecución de tareas de atención selectiva y dividida. El uso prolongado de cannabis se asocia, además, con problemas para la selección eficiente de la información suministrada por estímulos relevantes y en el filtrado del material irrelevante.

Núñez-Domínguez (2001) considera que el consumo prolongado de cannabis (consumo de más de 15 años de duración) provocaría una sutil alteración en las funciones cognitivas entre los

consumidores, principalmente en la capacidad de fijación de conceptos (probablemente por una menor capacidad de filtrar información tangencial).

### **1.2.9. Efectos Neuropsicológicos Del Consumo De Cannabis En La Esquizofrenia De Inicio En La Etapa Adulta**

La preocupación comenzó en 1971, cuando Campbell y cols., encontraron que los consumidores de esta sustancia presentaban un deterioro cognitivo que se veía reflejado en una disminución del volumen cerebral. A raíz de estos datos, se empezaron a estudiar las consecuencias neuropsicológicas producidas por el cannabis.

En estudios posteriores, aunque se ha confirmado que el abuso de esta sustancia impacta de forma negativa en el funcionamiento cognitivo de la población en general, no queda tan claro lo que ocurre en pacientes con psicosis (Pencer y Addington, 2003). Lo que sí se sabe es que este tóxico tiene un impacto negativo en la expresión y en el curso de la enfermedad (Linszen y cols., 1994) y produce alteraciones neuropsicológicas cuando los pacientes lo consumen de forma activa (Pope y cols., 1995).

Sin embargo, una vez que los pacientes con psicosis dejan el consumo, no se puede confirmar si estos déficits neuropsicológicos persisten a largo plazo (Pencer y Addington, 2003). El debate se centra en si realmente son reversibles y en qué aspectos cabe esperar una total recuperación.

### **1.2.10. Efectos Neuropsicológicos De Su Consumo En La Esquizofrenia De Inicio En La Infancia Y La Adolescencia**

Son escasos los estudios sobre la influencia del abuso de drogas en la cognición de los pacientes con un Primer Episodio de Psicosis en esta etapa de la vida, y los resultados obtenidos al respecto son todavía controvertidos. Algunos autores han demostrado un mejor rendimiento cognitivo en los pacientes consumidores que en los no consumidores (Carey y cols., 2003; Joyal y cols., 2003; McCleery y cols., 2006). Otros en cambio, no encuentran diferencias significativas (Pencer y Addington, 2003), mientras que existe una tercera tendencia que apunta que los pacientes consumidores tienen peor rendimiento (D'Souza y cols., 2005).

El único trabajo publicado en esta área es del grupo de De la Serna (2010) donde se pretendía comprobar la función cognitiva en niños y adolescentes con un Primer Episodio de Psicosis,

diferenciando entre consumidores y no consumidores. Los resultados indicaron de manera general, la existencia de diferencias significativas entre pacientes y controles en todos los dominios cognitivos: atención, memoria, memoria de trabajo, habilidades de aprendizaje y función ejecutiva. De manera específica, esta autora ha encontrado los siguientes resultados:

- Los pacientes con un Primer Episodio de Psicosis, independientemente del consumo de cannabis, obtuvieron peores resultados que los controles en todos los dominios cognitivos.
- Para la atención y la función ejecutiva los pacientes que no consumen cannabis tienen peor rendimiento que los controles.

Si tenemos en cuenta las diferencias encontradas entre los consumidores y los no consumidores, éstas se han encontrado principalmente en las áreas de atención y función ejecutiva, mientras que el rendimiento en memoria, habilidades de aprendizaje y memoria de trabajo no difiere entre consumidores y no consumidores.

En cuanto al dominio de atención, se ha encontrado que el rendimiento de los pacientes que consumen cannabis es mejor que los que no consumen, siendo el de aquellos similar al de los controles. Por otro lado, en cuanto a la función ejecutiva, los pacientes que no consumen tienen peor rendimiento que los controles, mientras que estas diferencias no son significativas cuando se comparó a los pacientes consumidores de cannabis con los controles (de la Serna, 2010).

### 1.3. La Memoria

Una de las características más notables del comportamiento humano es que éste depende casi completamente de su relación con experiencias previas similares que retenemos y podemos recuperar. La importancia de esta característica se puede apreciar en muy diversos aspectos. Por ejemplo, la experiencia de nuestra identidad personal es posible en la medida que existe una continuidad y una conexión entre cada momento temporal, los precedentes, y en general, otros muchos más o menos distantes en el tiempo (Ruiz-Vargas, 1997). De aquí la sensación de vacío y pérdida, de “acabar de despertar”, que experimentan ciertos pacientes amnésicos cuando son incapaces de recordar siquiera sus experiencias pasadas más próximas.

Determinar la naturaleza y función de la memoria no es tarea fácil. Por ello, numerosos autores (Schacter, 1989; Tulving, 1991) consideraron que llegar a comprender y explicar científicamente la naturaleza de la memoria y sus distintos modos de expresión requiere afrontar su análisis desde varios niveles. En primer lugar, es necesario determinar cuál es el objetivo y función de la memoria (nivel computacional). Este análisis facilitará la determinación del modo concreto en que opera (nivel algorítmico) y la especificación de los mecanismos biológicos (desde las estructuras cerebrales hasta los procesos celulares) que la sustentan. En definitiva, el estudio cognitivo de la memoria debe combinarse necesariamente con análisis neuropsicológicos, neuroanatómicos y neurofisiológicos, que deben complementarse a su vez con el conocimiento proporcionado por la biología evolutiva, la psicología comparada y la etología (Ruiz-Vargas, 1994). En este sentido, autores como Sherry y Schacter (1987) defendieron que el origen, la razón y la utilidad de nuestra capacidad para adquirir, mantener y recuperar diversos tipos de información están íntimamente relacionados con la enorme diversidad de las demandas que impone un ambiente notablemente cambiante (Ruiz-Vargas, 1994). En otras palabras, adaptarse de forma adecuada a los cambios ambientales requiere que el comportamiento sea lo suficientemente flexible. Esta misma flexibilidad también es responsable de que la capacidad para retener y recuperar el conjunto de conocimientos adquiridos sobre el entorno se ponga de manifiesto de formas muy complejas y diversas. Por este motivo los procedimientos y métodos empleados para evaluar dicha capacidad también son muy variados y diversos.

### 1.3.1. Principales Procedimientos Experimentales Para El Estudio De La Memoria

La mayor parte de los grandes paradigmas experimentales usados para estudiar la memoria surgen entre 1960 y 1980. En general, estos métodos se diferencian en función de las características de la situación de adquisición o codificación de la información presentada. En determinadas situaciones el sujeto intenta voluntaria y conscientemente aprender y retener un conjunto de elementos de información, ya sea por interés propio (en condiciones naturales) o porque las instrucciones ofrecidas dirigen explícitamente su atención e intención consciente hacia tales elementos de información (laboratorio). En estas condiciones se habla de *aprendizaje intencional*, mientras que cuando el sujeto no realiza ningún tipo de actividad explícitamente dirigida a retener la información presentada se habla de *aprendizaje incidental*. La diferenciación de la memoria en función de estos aspectos también se ha vinculado con la distinción terminológica entre *memoria explícita* (que implica un esfuerzo e intención voluntaria de acceder a información previamente experimentada) y *memoria implícita* (recuperación no consciente de información) (Schacter, 1987).

Los procedimientos de laboratorio usados para evaluar la memoria suelen implicar una serie de fases. Así, tras un determinado intervalo temporal, se pide al sujeto que recupere la información presentada anteriormente (*prueba directa de memoria*). Sin embargo, como se acaba de indicar, la información también se puede adquirir y recuperar de forma indirecta. En condiciones de aprendizaje incidental, la demostración de que se ha retenido la información se suele poner de manifiesto porque ésta influye en la eficacia con que el sujeto realiza después una tarea que requiere de información relacionada con la experimentada anteriormente (*pruebas indirectas de memoria*).

#### 1.3.1.1. Pruebas De Memoria Directas

Las pruebas directas de memoria son las más conocidas, pues se han empleado profundamente durante décadas, especialmente las de recuerdo y reconocimiento. En general, las *pruebas de recuerdo* implican acceso tanto a un elemento o elementos particulares de información como al contexto en que éstos tuvieron lugar (origen), mientras que las *pruebas de reconocimiento* no implican necesariamente la recuperación de este aspecto. Es decir, el reconocimiento es posible sobre la base única de la familiaridad. En cualquier caso, resulta claro que en las pruebas directas el sujeto ha de recuperar un determinado elemento

de información ubicado de forma precisa en el tiempo. Este tipo de capacidad se ha relacionado con el término de *memoria episódica*, referente a aspectos de la recuperación de información distintos de aquellos que nos permiten acceder a nuestro conocimiento permanente, general y descontextualizado sobre el mundo (*memoria semántica*) (Ruiz-Vargas, 1994).

### 1.3.1.2. Pruebas De Memoria Indirectas

En este tipo de procedimientos se evalúa el grado en que el sujeto ha adquirido información sin intención de hacerlo (aprendizaje implícito). Normalmente, en estas condiciones el sujeto debe realizar con la información presentada una tarea de orientación que centra su atención en un determinado aspecto de la información (perceptivo, léxico, categorial...). En general, los efectos diferenciales de estos tipos de procesamiento se ponen de manifiesto en términos de facilitación priming. Es decir, la realización de una determinada tarea con un elemento de información particular influye en la ejecución de otra realizada seguidamente y en la que también aparece dicho elemento (facilitación directa o priming de repetición) u otros relacionados en términos semánticos, categoriales, etc. (facilitación indirecta). Estos efectos se evalúan normalmente a través de la latencia y la precisión de respuesta, aunque también se ponen de manifiesto como cambios en las reacciones emocionales producidas por el estímulo, en el modo en que se evalúa, en la actividad fisiológica que origina, etc. Otra demostración de la recuperación indirecta de la información es la mejora de la destreza o habilidad para realizar una tarea a medida que aumenta la práctica. En cualquier caso, la característica común a todas estas situaciones es que el sujeto no es consciente de que está recuperando información presentada anteriormente. Por ello este tipo de pruebas suele emplearse para evaluar la memoria implícita (Schacter, 1987), especialmente las de completar fragmentos, completar palabras, las tareas de decisión léxica, la identificación perceptiva de palabras, caras, dibujos fragmentados, etc. Así, en la tarea de completar fragmentos de palabra se le presentan al sujeto fragmentos para que los complete con "la primera palabra que se le ocurra". En estas condiciones se suele observar como el sujeto utiliza palabras experimentadas previamente en lugar de otras. Sin embargo, estos efectos de la experiencia previa tienen lugar de manera involuntaria y no consciente.

### 1.3.2. Naturaleza De La Memoria

La naturaleza de la memoria ha suscitado un enorme interés desde mucho tiempo atrás, aunque el acopio de conocimientos bien fundados al respecto es más reciente, coincidiendo

principalmente con el surgimiento de la *perspectiva del procesamiento de la información*, basada en la integración de la teoría de la comunicación de Shannon y Weaver (1949), la cibernética (Wiener, 1948), la ingeniería humana, el desarrollo de los ordenadores sobre las ideas de autores como von Neumann (1958) y la metáfora del ordenador (Haberlandt, 1999). Con el surgimiento de la perspectiva del procesamiento de la información el ser humano comienza a considerarse como un organismo que recoge información a partir de los sistemas perceptivos, que atiende selectivamente a esta información, que la codifica y la transforma para usarla en diversos tipos de actividades y que la almacena y recupera cuando se activa un determinado plan de acción o una clave apropiada (Bower, 2000). Desde esta perspectiva, la memoria, conceptualizada como varios sistemas de almacenamiento y una serie de procesos relacionados entre sí que operan sobre ellos (*codificación, almacenamiento y recuperación*), juega un papel destacado en la cognición.

Así, una de las aportaciones más importantes de esta perspectiva ha sido la concepción de la memoria como un sistema no unitario, diferenciado en diversas estructuras funcionales y un conjunto particular de operaciones de procesamiento de la información asociadas a dichas estructuras (Schacter y Tulving, 1994).

Sería una tarea larga y tediosa revisar uno a uno todos los modelos propuestos hasta la fecha, en primer lugar, porque son muy numerosos y por lo general apropiados para procesos específicos, y, en segundo lugar, porque es tan rápido el crecimiento en número y complejidad y la transformación de tales modelos por parte de los mismos investigadores que los idearon que quizá sea de escaso interés una revisión actualizada de los mismos.

Pretendemos en este trabajo exponer brevemente tres de los modelos de procesamiento de información más importantes por la trascendencia que de ellos ha derivado para la investigación experimental de nuestros días. El primero de ellos es el modelo de Broadbent (1958), los otros son los modelos de Atkinson y Shiffrin (1968), y el modelo de Massaro (1975), de cuya trascendencia para la investigación experimental sobre las bases del procesamiento de información es imposible hacerse eco.

### 1.3.3. El Modelo De Memoria De Broadbent

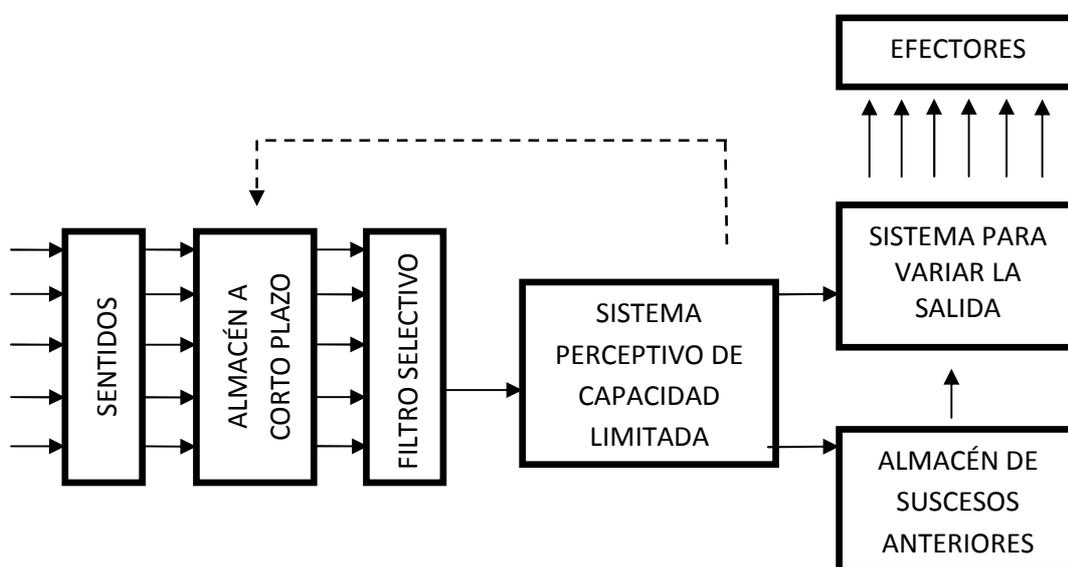
Broadbent (1958) postuló un modelo de procesamiento de información cuya estructura fundamental descansaba sobre un *canal de comunicación de capacidad limitada*, alimentado por medio de los diferentes sistemas sensoriales, cada uno de los cuales operaba como un canal de información diferente, y directamente conectado con los sistemas motores. Tal estructura era una obvia analogía del procesador central de un computador, y su funcionamiento constituye el proceso de *atención*: sólo la información que pasa a través del canal de comunicación se hace consciente.

Un *filtro selectivo* protegía el canal de cualquier saturación de información bloqueando la entrada sensorial no deseada. Broadbent distinguió dos modos distintos de procesamiento en torno a esta estructura. El procesamiento de la información hasta el filtro selectivo tenía lugar en paralelo para los diferentes canales de información sensorial, lo cual implicaba que no existía ninguna limitación en la información procesada por el sistema y retenida en un amortiguador de información denominado *almacén a corto plazo* durante algunos segundos. Por el contrario, el papel del filtro consistía en permitir el acceso de solo un canal de información hacia el canal de capacidad limitada, lo cual supone un procesamiento serial de la información retenida por el almacén a corto plazo. El filtro selectivo resultaba además controlado por un *almacén de probabilidades condicionales de sucesos anteriores*, que contenía básicamente las expectativas, disposiciones y el contexto general de la información que se procesaba.

El filtro selectivo es una estructura flexible, íntimamente conectada con el almacén a corto plazo; cuando el procesador serial se encuentra ocupado con una información puede retroceder para procesar otra información retenida temporalmente en el almacén a corto plazo.

El *bucle de repetición* (rehearsal loop), que acepta la información procedente del procesador serial central para realimentar el amortiguador temporal de información sensorial fluyendo de nuevo a través del filtro selectivo hasta llegar al procesador central, constituye, en este modelo, la amplitud de la memoria inmediata.

Broadbent pasa por ser el primer psicólogo que describió el funcionamiento cognitivo en términos de un diagrama de flujo. El modelo propuesto en 1958, más comúnmente conocido como *Teoría del filtro* se ofrece a continuación.



**Figura 3.1.** Modelo de Broadbent (1958)

Este modelo obtuvo una gran resonancia en la entonces naciente psicología cognitiva. Sin embargo, las cosas cambiaron mucho con la investigación experimental tan intensa que se realizó en esta área.

Posteriormente, Broadbent (1971) resumió sus propias investigaciones, y como consecuencia realizó algunas modificaciones de su modelo original, en particular centradas en la consideración de un papel más activo del filtro selectivo, que trata cada estímulo como un haz de características (features), sin estructura interna alguna, y supone que la presencia o ausencia de una característica dicta si las otras deben o no ser analizadas.

#### 1.3.4. El Modelo De Memoria De Atkinson Y Shiffrin

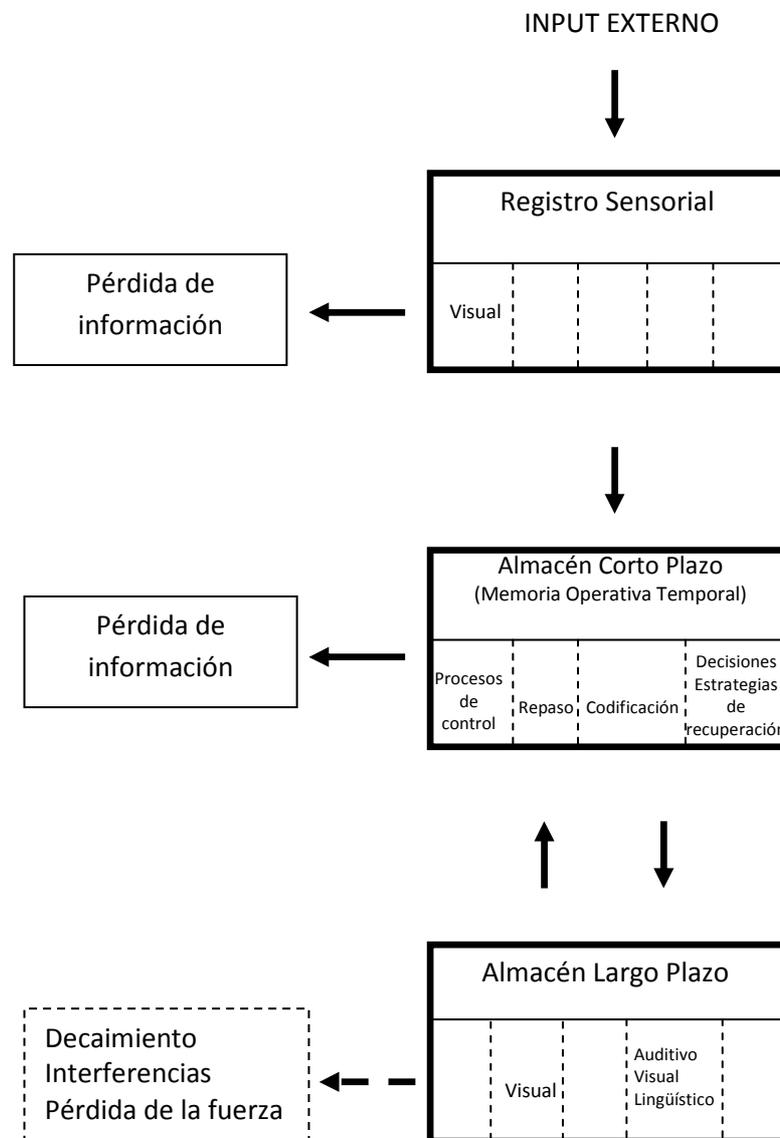
El modelo de memoria de Atkinson y Shiffrin (1968) es uno de los más conocidos e influyentes. En este modelo la representación de la información pasa por diferentes estadios temporales correspondientes a distintos sistemas de almacenamiento. Cada sistema tiene sus propias actividades de procesamiento consistentes en procesos de control del mantenimiento y del

acceso de las representaciones a sistemas de retención de duración mayor y disponibilidad diferente. Según Atkinson y Shiffrin (1968) la memoria se estructura en tres almacenes:

a) *Registro sensorial*. La información se codifica primero como una copia casi literal del estímulo sensorial. Esta representación de la información tiene una duración muy breve (centésimas de segundo), perdiéndose por decaimiento o desplazamiento (sustitución por representaciones de otros elementos de información). En términos generales, la función de este tipo de representaciones es preservar los efectos de la información y estimular el tiempo suficiente para que algunas de sus características más importantes puedan ser procesadas adecuadamente y transferidas al resto del sistema de memoria.

b) *Almacén a corto plazo (ACP)*. Las representaciones contenidas en este sistema pueden mantenerse indefinidamente si se repasan verbalmente, pues de lo contrario dejan de estar disponibles después de 15-30 segundos. La información que se mantiene a corto plazo procede tanto de los almacenes sensoriales como del almacén a largo plazo. La información del ACP es accesible por el sujeto de forma consciente y es la empleada para realizar las distintas actividades dirigidas a responder a las demandas del ambiente.

c) *Almacén a largo plazo (ALP)*. Este almacén recibe la información tanto del ACP como de los registros sensoriales, de forma tanto consciente como inconsciente. Este sistema de memoria retiene la información que empleamos a lo largo de nuestra vida y los procesos para mantenerla mientras se utiliza.



**Figura 3.2.** Modelo de Atikson y Shiffrin (1968)

De acuerdo con Tudela (1993), el modelo de Atkinson y Shiffrin (1968) supuso una nueva forma de entender la memoria (un conjunto de estructuras y procesos de control). Además, al hacer referencia a procesos activos controlados por el propio sujeto rompe con la concepción pasiva de la memoria derivada directamente de la tradición asociacionista. Así mismo, la propuesta de varios almacenes de memoria influyó notablemente en las perspectivas actuales

interesadas por determinar cuáles con los sistemas y subsistemas de la memoria. Este modelo también fue un avance por considerar la memoria a corto plazo como una memoria operativa con distintas funciones y por lograr que se reconociera la complejidad de la información mantenida a largo plazo y sus distintos mecanismos de olvido. En una línea similar, Ruiz-Vargas (1994) ha afirmado que el “modelo de Atkinson y Shiffrin (1968) puede considerarse un auténtico motor de todo el avance producido en el campo de la investigación de la memoria”.

### 1.3.5. El Modelo De Memoria De Massaro

Massaro y sus colaboradores de la Universidad de Wisconsin elaboraron un modelo comprensivo que han utilizado primordialmente en el estudio de la percepción del habla, la lectura y la psicolingüística (Massaro, 1975; Massaro y cols., 1980), con cierto éxito, y basado en la distinción entre constructos estructurales (que aparecen en el diagrama indicados por rectángulos) y constructos funcionales (que aparecen indicados por círculos).

El diagrama de flujo que Massaro utiliza para representar su modelo el curso temporal de la información en las modalidades visual y auditiva, aparece representado en la Figura 3.3.

El propósito del modelo, según su autor, que ha sido estructurado en función de una serie de experimentos guiados por una determinada metodología, es servir de heurística para incorporar de modo coherente datos procedentes de muy diferentes estudios, y servir de estructura organizada para condensar el estudio de la psicología experimental cognitiva.

Los procesos básicos postulados por el autor son los siguientes:

#### 1. *Detección de características.*

Los patrones de estimulación son registrados por los respectivos sistemas receptores y la información se introduce en el sistema. La *detección de características* es el procesamiento inicial del estímulo en las modalidades visual y auditiva (aunque no descarta otras modalidades posibles), cuya función es la transformación pasiva de las señales físicas en códigos neurológicos que el proceso transfiere a un almacén en forma de características denominado

*almacén preperceptual* (visual o auditivo), que se corresponde con el almacén icónico y ecoico (Neisser, 1967) y con el registro sensorial postulado por Atkinson y Shiffrin (1968).

La característica principal del proceso reside en el hecho de realizar una transformación pasiva del estímulo físico, que contrasta con la transformación activa de los procesos ulteriores, y no utilizar la información almacenada en la memoria a largo plazo. El estímulo resulta descompuesto en un auténtico mosaico de minúsculos detalles que el proceso puede analizar,

y después situar conjuntos (listas) de detalles (características) en el almacén preperceptual, cuya duración no suele exceder de unos 250 msg.

Existe una correspondencia directa entre la señal física y la información del almacén preperceptual en forma de características. El proceso es, en esencia, el proceso de *sensación*. A este nivel, el sistema sólo puede saber si un estímulo se presentó o no se presentó (estas son las tareas utilizadas habitualmente en el laboratorio), pero no puede reconocerlo ni mucho menos identificarlo.

## *2. Reconocimiento primario.*

Es la lectura de las características mantenidas en el almacén preperceptual durante un breve intervalo temporal y su transformación en un percepto en forma de una secuencia de características que se sitúa en un nuevo almacén estructural denominado *memoria sintetizada*, también dependiente de la modalidad.

Para llevar a cabo esta función, el proceso tiene acceso a la información del almacén a largo plazo, o sea, al conocimiento construido mediante las experiencias del individuo. Los patrones de luz y/o sonido que pueden reconocerse a este nivel de procesamiento constituyen *unidades perceptivas de información*, y se corresponden con patrones representados en la memoria a largo plazo en forma de *signos* o *prototipos*.

La función básica del proceso de reconocimiento primario, consiste en hallar el signo de la memoria a largo plazo que se corresponda más precisamente con la lista de características extraídas del almacén preperceptual. Ello depende también de la información contextual o situacional que el individuo puede poseer en un determinado momento, y tiene la misión de

facilitar, reduciendo la incertidumbre, la comparación de la información del estímulo externo con la información interna que posea.

El resultado final del proceso de reconocimiento primario es la información proporcionada por el individuo de que el estímulo ha sido “reconocido”, es decir, que resulta familiar para él y consecuentemente puede describirlo. Sin embargo, no es capaz de clasificarlo o incluirlo dentro de una categoría. Es por ello un proceso que Massaro (1975) hace corresponder con lo que tradicionalmente se ha denominado *percepción*.

### 3. El proceso de reconocimiento secundario.

Es la transformación de la información mantenida en la memoria sintetizada como resultado del proceso de reconocimiento primario en unidades significativas independientes de la modalidad, que se transfieren a un nuevo almacén estructural denominado *memoria abstracta generada*, que no es sino la memoria de trabajo o memoria a corto plazo. Este proceso implica un nivel de reconocimiento superior que otros autores suelen denominar más bien *identificación* (Smith, 1979), por el cual el sujeto es capaz de seleccionar, mediante un proceso de decisión, cuál de entre un conjunto de alternativas posibles, es la que corresponde al estímulo presentado. Para cumplir esta función, el proceso tiene acceso a una sección del almacén a largo plazo fundamentalmente ocupada por conceptos, y compara la información mantenida en la memoria sintetizada en forma de un percepto sintetizado, con la información mantenida en la memoria a largo plazo en forma conceptual.

Massaro (1975) supone que el conocimiento responsable del proceso de reconocimiento secundario se almacena en la memoria a largo plazo en forma de códigos con atributos perceptivos y conceptuales. Ello permite que al encontrarse una representación perceptual se active paralelamente la representación conceptual cuya información traslada el proceso a la memoria abstracta generada.

El resultado final del proceso de reconocimiento secundario es la información proporcionada por el individuo de que el estímulo ha sido *identificado*, es decir que puede darle un nombre y, por tanto, clasificarlo o categorizarlo. Es por ello que Massaro (1975) rotula a este proceso con un neologismo, *concepción*, que refleja la aplicación de un significado concreto a la estimulación.

4. Los procesos de recodificación y repetición.

Consisten en operar con los conceptos mantenidos en la memoria abstracta generada y la derivación de significados más precisos de la estimulación con que el individuo se enfrenta. La transformación del significado del concepto en forma más abstracta no cambia la naturaleza específica de la información, que no resulta transformada a una nueva estructura de almacenamiento, sino reciclada nuevamente a la memoria abstracta generada por medio del proceso de *repetición* (rehearsal). El otro proceso, la *recodificación* (recoding), tiene acceso a la información que el sistema cognitivo almacena en su memoria a largo plazo en forma de reglas, y puede operar en orden inverso, es decir, dado un concepto puede transformarlo en unidades más simples específicas de su modalidad y transferirlo así a la memoria sintetizada.

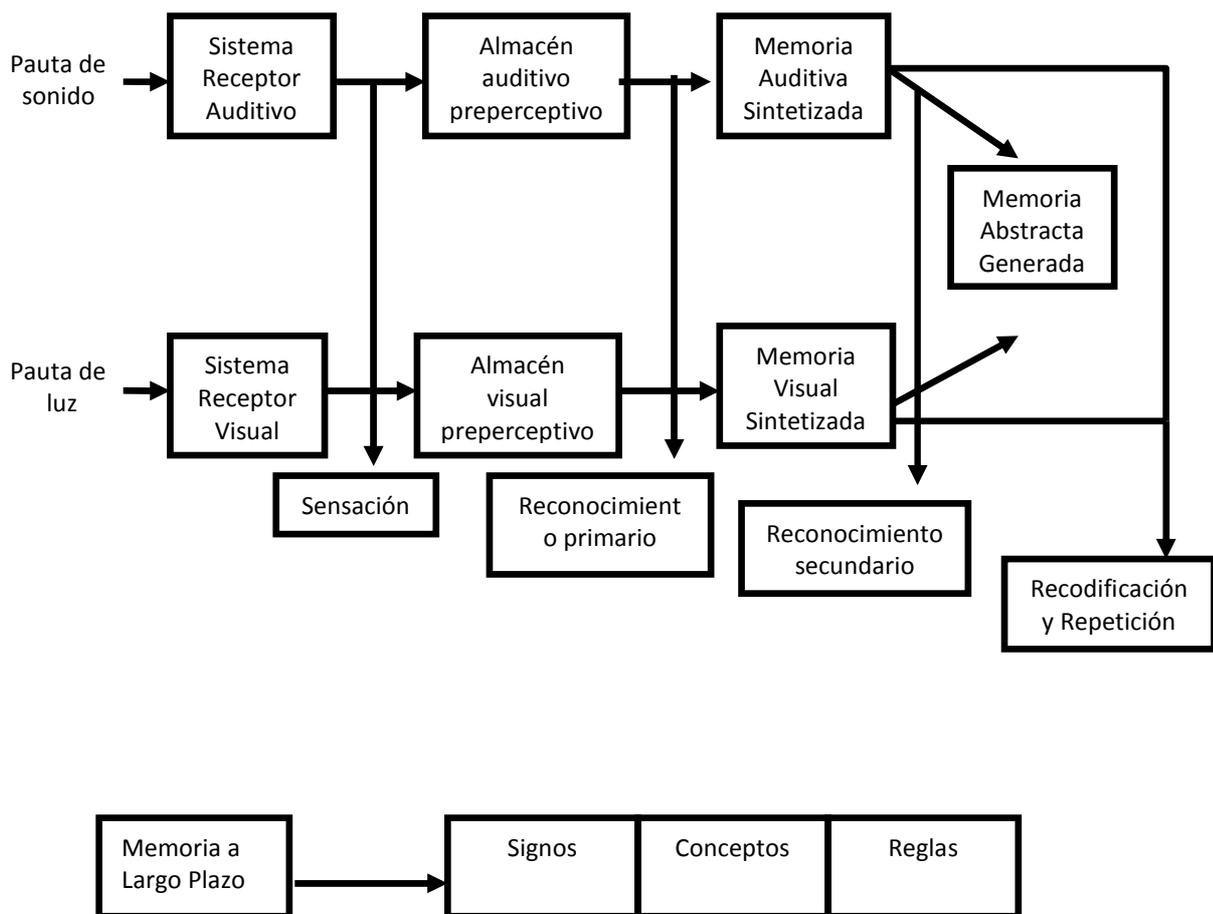


Figura 3.3. Modelo de Massaro (1975)

# **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

## 2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La existencia de alteraciones o déficits cognitivos en relación con los diferentes trastornos o estados psicóticos fue un hecho constatado ya por los primeros autores que sentaron las bases conceptuales para el estudio de estos fenómenos. Kraepelin (1896) señaló que las alteraciones de la atención y la distraibilidad por estímulos irrelevantes era la alteración neuropsicológica más frecuente entre los pacientes esquizofrénicos y Bleuler (1911) enfatizó el “desorden del pensamiento” como el síntoma definitorio de este trastorno (Kraepelin, 1896; Bleuler, 1911). Sin embargo, el estudio sistemático de estas alteraciones cognitivas no comenzó hasta la década de 1980. Cuesta y cols., (2000), señalan que entre otros factores, este retraso ha podido deberse a la escasa importancia diagnóstica que estos primeros autores prestaron a las alteraciones cognitivas, relegándolas a un segundo plano al considerarlas secundarias a la sintomatología. Este hecho ha perdurado hasta nuestros días en los que a pesar del creciente interés y de la continua constatación empírica del déficit cognitivo que presentan los pacientes con síntomas psicóticos, ninguna de las clasificaciones diagnósticas imperantes (DSM y CIE) han incluido el déficit cognitivo como criterio diagnóstico de ninguno de estos trastornos.

Hay cada vez más pruebas de que las personas que presentan un primer episodio de esquizofrenia experimentan déficits cognitivos que son equivalentes a los que tienen los pacientes con una enfermedad de evolución más crónica (Hoff y cols., 1992; Bilder y cols., 2000; Addington y Addington, 2002). Los pacientes con un primer episodio muestran dificultades mayores en áreas de memoria, lenguaje, atención y procesamiento psicomotor. Sin embargo, también se han obtenido datos que demuestran la existencia de menos dificultades (Townsend et al., 2001).

Por otra parte, también hay evidencia de que las dificultades cognitivas durante el primer episodio pueden explicar una cantidad pequeña de la varianza en la actividad social, incluso tras el control de los primeros síntomas (Addington et al., 2005). No obstante, en este grupo es posible que las dificultades cognitivas puedan explicar las diferentes evoluciones en mayor medida que las dificultades cognitivas que aparecen en fases posteriores. Por ejemplo, las dificultades cognitivas de la memoria o la atención pueden dificultar el mantenimiento de una red social de apoyo que en los primeros momentos se mantiene activa, mientras que cuando

el paciente tiene una edad más avanzada pueden dificultarle el inicio de nuevas relaciones a medida que las redes sociales se reducen inevitablemente en tamaño y alcance con la edad.

Hay datos adicionales que indican que si el primer episodio tiene lugar durante la adolescencia, puede haber más dificultades con la cognición. En estudios previos se ha demostrado que los adolescentes con esquizofrenia muestran alteraciones en la memoria, flexibilidad cognitiva y planificación (Rund, 1998; Kravariti et al., 2003). Así, hay datos abundantes que demuestran que los factores cognitivos no solamente se correlacionan con la evolución, sino que también están relacionados con los resultados obtenidos en los programas de rehabilitación. Los resultados conseguidos por pacientes con un primer episodio no parecen muy distintos de los obtenidos por los pacientes con una fase más avanzada de la enfermedad; de hecho, los peores resultados se observan en los pacientes cuya enfermedad se inicia en edades muy tempranas (Nuechterlein y cols., 2011).

El deterioro cognitivo es uno de los principales factores que explica los problemas en el rendimiento laboral y en la vida independiente de las personas que padecen un trastorno psicótico, más incluso que los síntomas positivos o negativos (Harvey y cols., 1998). Además se ha demostrado que aspectos como la sintomatología pueden cambiar con el curso de la enfermedad (aumentar o disminuir), mientras que los déficits cognitivos se podría considerar como uno de los aspectos más estables de la enfermedad (Keefe y Fenton, 2007).

Por otra parte, resulta importante el estudio del rendimiento cognitivo en los pacientes que han experimentado un primer episodio de psicosis en la infancia y la adolescencia, porque se ha demostrado que los individuos que finalmente desarrollan esquizofrenia en la etapa adulta, mostraron un deterioro cognitivo en las medidas escolares, entre el inicio de la infancia y la adolescencia (Fuller y cols., 2002). Además, a medida que avanza la infancia y la adolescencia, el rendimiento cognitivo de los niños que finalmente desarrollan esquizofrenia empeora en comparación con el de sus compañeros. Por ello, hay algunos autores que se atreven a decir que la presencia de déficits cognitivos durante la adolescencia podría predecir la aparición de la esquizofrenia en el futuro (Fuller y cols., 2002; Reichenberg y cols., 2005; Brewer y cols., 2005; Keefe y cols., 2006).

Es por ello en este trabajo se planteó el estudio de la función cognitiva de memoria en una muestra de Primeros Episodios de Psicosis que habían tenido lugar en la infancia y la adolescencia. Resulta muy importante y a la vez difícil, el estudio de la función cognitiva en las

fases iniciales de una enfermedad mental como es la esquizofrenia, por ello este estudio reporta especial interés. Además, se ha evaluado la interacción entre el consumo de cannabis y este dominio cognitivo, aspecto que en la actualidad ha adquirido una gran relevancia debido a los resultados que se están obteniendo, que apuntan a una mejora de la función cognitiva en los pacientes que consumen dicha sustancia.

Por lo tanto, estudios como el presente resultan de gran relevancia puesto que aportan información para mejorar el conocimiento existente hasta este momento sobre los trastornos psicóticos. Este hecho, favorecería una mejora en la conceptualización de los criterios diagnósticos que se están estableciendo sobre estas enfermedades para futuras ediciones de los manuales de enfermedades mentales, y así favorecer la detección y un diagnóstico precoz. Además, demostrar que el rendimiento cognitivo de estos pacientes está claramente comprometido desde los inicios de la enfermedad y es también, un aspecto tan fundamental en la evolución de la misma, puede guiar a los profesionales para establecer tratamientos y programas de intervención eficaces para las personas con un primer episodio de psicosis, estableciendo los niveles de actividad cognitiva como aspectos claves en los mismos.

# **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Las hipótesis de trabajo de este estudio fueron las siguientes:

1. La memoria verbal inmediata, a corto y largo plazo, el reconocimiento verbal de la información y la memoria visual a corto plazo, así como la atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental, capacidad de planificación, coordinación motora o inteligencia, se encuentran alteradas en los pacientes que han experimentado un primer episodio de psicosis en la infancia y la adolescencia, cuando se comparan con un grupo de sujetos sanos.
2. Diferentes dominios cognitivos como la atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental, capacidad de planificación, coordinación motora o inteligencia, influyen en los déficits hallados en la memoria verbal y visual de los pacientes con un primer episodio de psicosis desarrollado en la infancia y la adolescencia.
3. El consumo de cannabis en pacientes con un primero episodio de psicosis ocurrido en la infancia y la adolescencia, mejora el rendimiento en tareas de memoria verbal y visual, en comparación con un grupo de sujetos sanos consumidores.

Por otra parte, los objetivos del estudio sobre Primeros Episodios de Psicosis en la infancia y la adolescencia son:

1. Comprobar si existen diferencias entre los primeros episodios de psicosis ocurridos en la infancia y la adolescencia y un grupo de controles sanos, en memoria verbal y visual, así como en los dominios cognitivos de atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental, planificación, coordinación motora e inteligencia.
2. Analizar si otros dominios cognitivos están influyendo en la memoria verbal y visual de estos pacientes.
3. Estudiar si el consumo de cannabis modifica el rendimiento en la memoria verbal y visual en la psicosis de inicio.

# **METODOLOGÍA**

---

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1. Contexto y diseño del estudio.

En octubre de 2007 se pone en marcha en Jaén un proyecto pionero en Andalucía cuyo objetivo es identificar factores genéticos y ambientales asociados a la psicosis no afectiva de inicio en la infancia y la adolescencia, dirigido y coordinado por el Dr. Miguel Ruiz-Veguilla. Se trata de un estudio transversal caso-control cuya población diana correspondía al área de la provincia de Jaén donde el hospital de referencia es el Hospital Princesa de España. Desde octubre de 2007 se evaluaron a todos los sujetos que ingresaban en la unidad de Hospitalización del Hospital Princesa de España de Jaén y que presentaban un diagnóstico de psicosis funcional. Inicialmente el proyecto constaba de evaluaciones clínicas, recogida de información sobre factores de riesgo del neurodesarrollo, evaluaciones cognitivas y de factores ambientales y sociales. A medida que la financiación fue llegando, se ha conseguido un estudio más completo y a su vez más competitivo, de forma que se comenzaron a estudiar áreas como la genética y neuroimagen, así como se ampliaron las áreas de recogida de población diana por toda la comunidad de Andalucía, incluyendo el Hospital Clínico San Cecilio de Granada, el Hospital de Los Morales de Córdoba, los Hospitales de Sevilla Virgen de la Macarena y Nuestra Señora de Valme y el Hospital Torrecárdenas de Almería. De forma paralela se fue reclutando un grupo de sujetos sanos, población control, en las consultas de Atención Primaria de varios Centros de Salud situados en la provincia de Jaén, como el Centro de Salud Carlos Sierra de Baeza y el Centro de Salud El Valle de Jaén.

Los primeros resultados de estudio se han visto en 2012 y corresponden a la evaluación cognitiva, social y ambiental de los sujetos con un primer episodio de psicosis, evaluación encaminada a conocer el perfil cognitivo de los pacientes que se encuentran en la fase inicial de la enfermedad, así como posibles factores sociales y ambientales que pueden estar condicionando la enfermedad e interfiriendo en su curso y desarrollo.

### 4.2. Muestra

En el estudio se incluyeron todos los sujetos que presentaban diagnóstico de psicosis funcional (DSM-IV 295-298) y que consecutivamente eran atendidos en cualquiera de los dispositivos de salud mental anteriormente mencionados (Jaén, Granada, Córdoba, Almería y Sevilla)(Figura 5.1.).

Del total de los 86 adolescentes que se incluyeron en el estudio, 42 habían presentado un Primer Episodio de Psicosis. Aceptaron participar un mayor número de pacientes pero de todos ellos tan sólo 42 cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión para el grupo de pacientes fueron: haber experimentado el primer episodio psicótico entre los 12 y los 18 años de edad, contar con menos de 5 años de evolución y tener completa la evaluación de la memoria verbal y visual así como el cuestionario de consumo de tóxicos.

Los criterios de exclusión para el grupo de pacientes fueron a) no haber alcanzado la estabilización de la sintomatología en el caso de los pacientes (basado en la administración de la Escala de Síndromes Positivo y Negativo (PANSS)(Peralta y Cuesta, 1994); b) tener un CI inferior a 65 (basado en la administración de las escalas de inteligencia de Weschler para Niños, WISC-IV (Corral y cols., 2007) y para adultos, WAIS-III)(Seisdedos y cols., 2001); c) haber sufrido una enfermedad orgánica del Sistema Nervioso Central o un Traumatismo Craneoencefálico con pérdida de conciencia de más de 1 hora.

Por otro parte, se reclutaron 44 controles sanos evaluados en el mismo momento temporal que los pacientes. Los controles procedían de las consultas de atención primaria de varios Centros de Salud situados en la provincia de Jaén (Figura 4.1.). Se preguntaba en las salas de espera de las consultas pediátricas si querían participar, y se seleccionaron aquellos con características similares a las de los pacientes. Los criterios de inclusión para los controles fueron ser similares en edad y sexo al grupo de pacientes (para conseguir esto, se establecieron varios grupos de edad: 12-14; 15-17 y 18 años; para el sexo se emparejaba cada control con cada paciente en función del sexo), no presentar síntomas psicóticos y tener completa la evaluación de la memoria verbal y visual así como el cuestionario de consumo de tóxicos.

Los criterios de exclusión para el grupo de controles sanos fueron a) tener un CI inferior a 65 (basado en la administración de las escalas de inteligencia de Weschler para Niños, WISC-IV (Corral y cols., 2007) y para adultos, WAIS-III (Seisdedos y cols., 2001); b) haber sufrido una enfermedad orgánica del Sistema Nervioso Central o un Traumatismo Craneoencefálico con pérdida de conciencia de más de 1 hora.

Una vez recibieron todos los participantes una explicación completa del estudio, los padres, familiares o tutores legales firmaron un consentimiento informado, y tras pasar la evaluación

inicial y comprobar que los sujetos cumplían los criterios de inclusión, se les realizó la evaluación completa.

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité Ético respectivo de cada Hospital

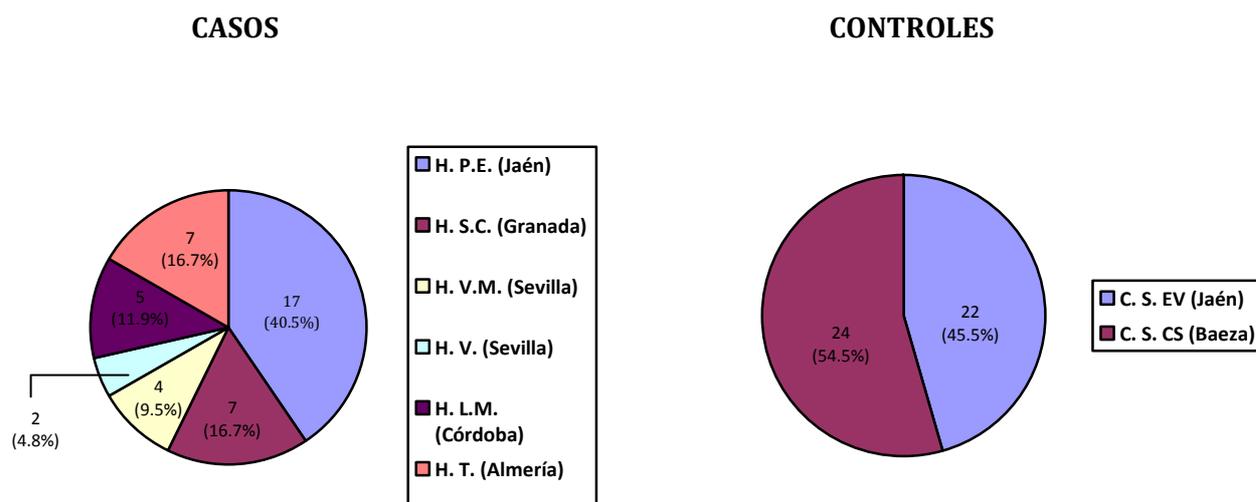


Figura 4.1. Procedencia de casos y controles.

### 4.3. Evaluación inicial

Se administró una entrevista semiestructurada tanto a los sujetos como a sus padres, que recogía la siguiente información: consentimiento informado, datos personales, edad, lugar de nacimiento y de residencia, años de estudio del sujeto, nivel educativo de los padres (Sonego y cols., 2012), tratamiento farmacológico en el caso de los pacientes y evaluación sobre el consumo de sustancias.

### 4.4. Evaluación Clínica

#### 4.4.1. Diagnóstico

Pacientes y controles fueron evaluados por un investigador con una amplia experiencia clínica, utilizando la adaptación española validada de la entrevista semiestructurada Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, Present and Lifetime version (De la Peña y cols., 2002; Ulloa y cols., 2006) que incluye diagnósticos del eje I de acuerdo con los criterios del

Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Cuarta Versión (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association, 2000)(Por motivos de extensión no se ha adjuntado). El K-SADS-PL es una entrevista diagnóstica semiestructurada diseñada para reunir la información proporcionada por el niño o adolescente, sus padres y otras fuentes de información como los maestros, los abuelos, otros médicos, etc. Los diagnósticos se codifican como definitivos, probables (cuando se cumple 75 % de los criterios diagnósticos de un padecimiento y hay deterioro funcional) o ausentes. Se compone de las siguientes secciones: entrevista introductoria, entrevista diagnóstica de sondeo o cribado, suplementos diagnósticos (trastornos afectivos, trastornos psicóticos, trastornos de ansiedad, trastornos de conducta, abuso de sustancias y otros trastornos). Los suplementos para los diferentes diagnósticos solamente se aplican cuando resulta definitivo al menos uno de los síntomas principales evaluados en el cribado. Cuando el paciente es un niño debe entrevistarse primero a sus padres y después al paciente; en el caso de los adolescentes éstos se entrevistan antes que a sus padres. El entrevistador establece a partir de los datos obtenidos de ambos informantes el mejor estimado clínico para cada síntoma presente y pasado, así como determina en un sumario si el síntoma está ausente, es probable o es definitivo (Kaufman y cols., 1997).

#### **4.4.2. Sintomatología**

Para la evaluación de la sintomatología se utilizó la Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS)(ANEXO 1) en su versión española (Peralta y Cuesta, 1994). Consta de 30 ítems (síntomas) que se puntúan de 1 (ausente) a 7 (extremo). Está formada por tres subescalas: la positiva (delirios, desorganización conceptual, alucinaciones, excitación, grandiosidad, suspicacia/perjuicio y hostilidad), la negativa (embotamiento afectivo, retraimiento emocional, contacto pobre, retraimiento social, pensamiento abstracto, fluidez de la conversación y pensamiento estereotipado) y la de psicopatología general (preocupaciones somáticas, ansiedad, sentimientos de culpa, tensión motora, manierismos y posturas, depresión, retardo motor, falta de colaboración, inusuales contenidos del pensamiento, desorientación, atención deficiente, ausencia de juicio e insight, trastornos de la volición, control deficiente de impulsos y preocupación). Se acepta una cuarta escala, la llamada compuesta que resulta de restar la puntuación de la negativa a la de la positiva.

En la primera parte de la entrevista se anima al paciente a hablar de su enfermedad y sus circunstancias vitales generales. Luego se indaga sobre posibles síntomas evaluados en la PANSS para valorar su existencia y severidad. La parte final se debe focalizar en aquellas áreas en las que el paciente se mostraba a la defensiva o se mostraba ambivalente, tratando de establecer cierta confrontación para valorar la repercusión de esta actitud en la organización conceptual del paciente.

La información relativa al tratamiento farmacológico de los pacientes se recogió a través de la información aportada por el médico y mediante la revisión de la Historia Clínica.

El funcionamiento se evaluó según la Escala de Funcionamiento Global para Niños (CGAS)(Shaffer et al., 1983)(ANEXO 2). Es una escala numérica (oscila de 1 a 100) utilizada por los especialistas de la Salud Mental para valorar el funcionamiento global de los niños menores de 18 años.

#### **4.4.3. Ajuste Premórbido Y Neurodesarrollo**

El ajuste premórbido se evaluó retrospectivamente, y recogiendo información de la familia y del propio sujeto. Se utilizó la escala de Ajuste premórbido (*Premorbid Adjustment Scale, PAS*), (Canoon-Spoor et al., 1982)(ANEXO 3) que se divide en dos áreas: social (que incluía socialización y relación con los iguales), y ajuste académico (rendimiento escolar y adaptación escolar).

Aspectos relacionados con el desarrollo fueron obtenidos mediante la Escala de Comportamiento de la Infancia (CBS)(Ladd y cols., 2009)(ANEXO 4) y la Escala General de Desarrollo (GDS)(Hollis, 2003)(ANEXO 5) a través de la información recogida por los padres. La primera de ellas evalúa aspectos en como el aislamiento social, actitud social distante, ansiedad ante la separación, intereses insólitos, comunicación, afecto, desconfianza, contenido del pensamiento, habla desviada o el comportamiento antisocial, todos estos aspectos referidos a la infancia del sujeto. La segunda evalúa la presencia/ausencia de retrasos en el desarrollo motor, en el lenguaje, en el desarrollo social, en la lectura o la presencia de algún Trastorno del Neurodesarrollo (Hiperquinesis, Tics, Autismo, Dificultades de Aprendizaje...), Enuresis o Encopresis.

#### **4.5. Evaluación Del Consumo De Sustancias**

Para obtener el patrón de consumo de cannabis se evaluó tanto a los pacientes como a los controles sanos utilizando la Sección L de la entrevista semiestructurada CIDI en su versión española (Robins y cols., 1988)(ANEXO 6). El criterio de esta entrevista nos permite dividir la muestra en “Consumidores de Cannabis” (aquellos que han consumido más de 5 veces esta sustancia a lo largo de su vida) y “No Consumidores de Cannabis” (aquellos que no han consumido o lo han hecho menos de 5 veces en su vida), así como distribuir a los consumidores según la frecuencia de consumo en “casi todos los días”, “1-2 días a la semana”, “1-3 al mes” o “Menos de una vez al mes”. Esta entrevista también incluye una sección para evaluar el consumo de otras sustancias (cocaína, MDMA, ketamina, alucinógenos, disolventes y speed).

#### **4.6. Evaluación Neurocognitiva**

La evaluación neurocognitiva fue llevada a cabo por psicólogas con formación en las diferentes pruebas estandarizadas. Las evaluaciones fueron realizadas utilizando las Escalas de Memoria de Wechsler (WMS-III)(Pereña y cols.,2004), como indicativas de la Memoria Verbal; la Figura Compleja de Rey (Rey, 1942), para la Memoria Visual; y las Escalas de Inteligencia de Weschler para Adultos (WAIS-III) (Seisdedos y cols, 2001), y para niños (WISC-IV) (Corral y cols., 2007), para una estimación del CI, realizada a partir del trabajo de Axelrod y Ryan (2000).

Para la obtención de los índices de Memoria de Trabajo (Dígitos) y de Velocidad de Procesamiento (Clave de Números), se usaron también las escalas de Inteligencia de Weschler citadas anteriormente. Por otro lado, para la Flexibilidad Cognitiva se utilizó el Test de Stroop (Golden, 2007); para la Coordinación Motora, el *Grooved Pegboard Test* (Lafayette Instrument, 2002); y por último, para medir la Capacidad de Planificación se utilizó el Test del Mapa del Zoo (Emsli y cols., 2003; Wilson y cols., 2006) (Tabla 4.1.). Estas pruebas serán descritas con más detalle a continuación.

**Tabla 4.1. Evaluación Neuropsicológica**

| Dominio Cognitivo          | Variable Neuropsicológica   |
|----------------------------|---|
| Memoria Verbal             | <i>Inmediata</i><br>WMS-III Puntuación Total de Recuerdo<br><i>A corto plazo</i><br>WMS-III Recuerdo a Corto Plazo<br><i>A largo plazo</i><br>WMS-III Recuerdo a Largo Plazo<br><i>Reconocimiento</i><br>WMS-III Reconocimiento |
| Memoria Visual             | <i>A corto plazo</i><br>FCR Tiempo reproducción de memoria<br>FCR Exactitud y riqueza de la memoria   |
| CI                         | WISC-IV/WAIS-III  |
| Atención                   | Dígitos (WISC-IV/WAIS-III)  |
| Memoria de Trabajo         | Dígitos (WISC-IV/WAIS-III)  |
| Velocidad de Procesamiento | Clave de Números (WISC-IV/WAIS-III)   |
| Flexibilidad Cognitiva     | Test de Stroop  |
| Coordinación Motora        | Grooved Pegboard  |
| Capacidad de Planificación | Test del Mapa del Zoo (BADS-C/BADS)   |

WMS-III indica Weschler Memory Scale-III  
FCR indica Test de la Figura Compleja de Rey  
WISC-IV indica Weschler Intelligence Scale for Children-IV  
WAIS-III indica Weschler Adult Intelligence Scale-III  
BADS-C indica Behavioural Assesment of Dysexecutive Sydrome for Children  
BADS indica Behavioural Assesment of Dysexecutive Sydrome for adults

#### 4.7. Variables Dependientes

##### 4.7.1. Memoria Verbal Inmediata, A Corto Y A Largo Plazo.

Se estima a partir de la Escala de Memoria de Weschler (Pereña y cols., 2004)(ANEXO 7), que incluye dos partes: la Lista de Palabras I, donde el examinador lee una lista de palabras (lista A) y se pide al sujeto que las recuerde en cualquier orden. La tarea se realiza cuatro veces, y la suma de las puntuaciones de estos cuatro intentos corresponde a la *memoria inmediata*. A continuación se lee otra lista de palabras (lista B) y se pide al sujeto que las recuerde en cualquier orden. Por último, se pide al examinando que recuerde el mayor número de palabras posible de la primera lista (en cualquier orden), sin volver a leerlas (*memoria a corto plazo*); por otro lado, la Lista de Palabras II o recuerdo, donde el examinado debe repetir las palabras de la lista A de Listas de Palabras I, pasados entre 25 y 35 minutos, sin que la lista de palabras vuelva a leerse (*memoria a largo plazo*). Esta segunda parte incluye una tarea de Reconocimiento donde se

lee una nueva lista de 24 palabras y el sujeto debe decir si cada una de estas palabras estaba o no en la lista A.

#### **4.7.2. Memoria Visual A Corto Plazo.**

Para la evaluación de la memoria visual se utilizó el Test de la Figura Compleja de Rey (Rey, 1942)(ANEXO 8). La ejecución de este test consiste en solicitar al sujeto examinado que copie una figura compleja a mano y sin límite de tiempo, valorándose la capacidad de organización y planificación de estrategias para la resolución de problemas así como su capacidad visuoespacial. Posteriormente, sin previo aviso y sin la ayuda del modelo, el examinado debe reproducir inmediatamente (3 minutos)(*memoria visual a corto plazo*) de nuevo la misma figura, con el fin de evaluar su capacidad de recuerdo del material no verbal.

### **4.8. Covariables**

#### **4.8.1. Atención**

Esta medida se ha obtenido mediante la prueba de Dígitos incluida en los manuales de inteligencia de Weschler (WAIS-III)(Seisdedos y cols., 2001)(ANEXO 9) y (WISC-IV)(Corral y cols., 2007)(ANEXO 10), concretamente la parte de *dígitos en orden directo*. Esta prueba consta de dos partes de aplicación independiente: *dígitos en orden directo* y *dígitos en orden inverso*. En ambos casos, el examinador lee en voz alta al sujeto una serie de números. En la parte de *dígitos en orden directo* el sujeto deberá repetir la secuencia en el mismo orden en que se ha presentado y en *dígitos en orden inverso* deberá repetirla en orden inverso.

#### **4.8.2. Memoria De Trabajo**

Para la evaluación de la memoria de trabajo se utilizó la prueba de dígitos (puntuación total) incluida en los manuales de inteligencia de Weschler (WAIS-III y WISC-IV)(ANEXOS 9 y 10) (Seisdedos y cols., 2001; Corral y cols., 2007), y que se ha explicado con anterioridad.

#### **4.8.3. Velocidad De Procesamiento**

Esta medida se obtuvo a partir de la prueba de clave de números de los manuales de inteligencia de Weschler (WAIS-III y WISC-IV)(ANEXOS 11 y 12) (Seisdedos y cols., 2001; Corral y cols., 2007). La tarea de clave de números consiste en copiar una serie de símbolos que aparecen emparejados cada uno a un número. El sujeto deberá dibujar debajo de cada

número el símbolo que le corresponda. La puntuación obtenida vendrá determinada por el número de símbolos correctos dibujados en un tiempo límite de 120 segundos.

#### 4.8.4. Flexibilidad Mental

Para obtener esta habilidad cognitiva, se utilizó la medida de interferencia incluida en El Test de Stroop (Golden, 2007)(ANEXO 13). El Test de Stroop es una tarea que incluye tres condiciones: la parte de “Palabras” (P), en la que los estímulos son palabras de colores (ROJO, VERDE, AZUL) impresas en tinta negra; la parte de “Colores” (C), donde los estímulos son filas de X impresas en colores distintos (ROJO, VERDE, AZUL), y la parte de “Palabras y Colores” (PC), que contiene nombre de colores (ROJO, VERDE, AZUL) que se presentan impresos en un color distinto al que corresponde a la palabra escrita. La puntuación de “Interferencia”, que es la que informa sobre la flexibilidad cognitiva se calcula sobre las puntuaciones directas de P, C y PC, de la siguiente forma:

$$PC' = \frac{P \times C}{P + C} \quad \Rightarrow \quad \text{INTERFERENCIA} = PC - PC'$$

#### 4.8.5. Capacidad De Planificación

Esta medida se obtuvo a partir del tiempo de planificación que invierten los participantes en la realización de la versión 1 incluida en el Test del Mapa del Zoo perteneciente a la batería BADS-C (Emsli y cols., 2003)(ANEXO 14) y BADS (Wilson y cols., 2006)(ANEXO 15). Esta tarea está formada por dos versiones, en ambas se da al sujeto un mapa que simula el plano de un zoológico que tiene diferentes lugares de manera que el sujeto debe seguir una ruta teniendo en cuenta unas reglas previamente establecidas. La variable que se ha utilizado en este trabajo para evaluar la capacidad de planificación fue obtenida de la versión 1, la cual implica una tarea de alta demanda ya que el sujeto tiene pocas reglas a seguir. Más concretamente la variable *tiempo de planificación* mide el tiempo que transcurre desde que se explica al sujeto la realización de la prueba hasta que éste comienza a ejecutar la tarea, es decir, el tiempo que tarda en planificar la ruta que tiene que realizar.

#### **4.8.6. Coordinación Motora**

Se obtuvo a partir de la prueba denominada Grooved Pegboard, concretamente utilizando el tiempo que tardan los sujetos en realizar este test con la mano dominante (Lafayette Instrument, 2002). Esta prueba mide la capacidad perceptomotriz. Consiste en la rotación y colocación de clavijas en ranuras que tienen orientaciones aleatorias. Se administra primero con la mano dominante. Con la mano derecha las clavijas se deben insertar de izquierda a derecha, mientras que con la mano izquierda de derecha a izquierda. Se contabiliza el tiempo en segundos y milésimas y el número de caídas en cada intento.

#### **4.8.7. Inteligencia (CI)**

La estimación del cociente intelectual se realizó a partir de la puntuación obtenida en los subtests de Vocabulario, Semejanzas, Dígitos, Información, Clave de Números, Matrices, Cubos y Figuras Incompletas, extraídos de las Escalas de Inteligencia de Weschler para Adultos (WAIS-III) (Seisdedos y cols., 2001), y para niños (WISC-IV) (Corral y cols., 2007), a partir del trabajo de Axelrod y Ryan (2000), según el cual para obtener una estimación del cociente intelectual se deben sumar las puntuaciones escalares de las pruebas que hemos pasado, multiplicarlo por el número total de subtests que se incluyen en estas escalas, y el resultado de esta multiplicación se divide entre el número de test que nosotros hemos seleccionado para evaluar a los participantes.

#### **4.9. Variable Independiente**

La Variable Independiente de este estudio se corresponde con el tipo de sujeto utilizado y se dividió en dos: por un lado, los niños y adolescentes con un Primer Episodio de Psicosis, y por otro los niños y adolescentes sin enfermedad mental o sujetos control.

#### **4.10. Procedimiento**

Los pacientes fueron reclutados de la siguiente forma: todas las semanas se llamaba por teléfono a las diferentes Unidades de Salud Mental Infantil de las provincias de Jaén, Granada, Córdoba o Almería para detectar la presencia de un nuevo caso. Cuando el psiquiatra nos informaba de la presencia de uno, que previamente había sido diagnosticado y evaluado psicopatológicamente mediante la entrevista semi-estructurada *Kiddie-Schedule for Affective Disorders & Schizophrenia, Present & Lifetime Version* (Kaufman y cols., 1997) en su versión

---

española (K-SADS-PL, de la Peña y cols., 2002; Ulloa y cols., 2006), y la versión española de la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (Peralta y Cuesta, 1994), les informaba de la existencia de un estudio y les invitaba a participar en el mismo. Una vez que los pacientes aceptaban, y tras haber pasado un período de estabilización de la sintomatología (tiempo desde el que se inició el tratamiento farmacológico) nos desplazábamos a cada una de las unidades de salud mental infantil para realizarles el resto de la evaluación.

Dicha valoración tenía una duración que oscilaba entre los 90 y los 120 minutos. Se comenzaba por la firma del consentimiento informado por parte del paciente y de sus padres o tutores. A continuación, seguíamos con la recogida de datos sociodemográficos así como de la información relativa al ajuste premórbido y funcionamiento global. En tercer lugar, se evaluaba el consumo de tóxicos mediante la Sección L de la entrevista semi-estructurada CIDI en su versión española (Robins y cols., 1988; World Health Organization, 1993). Por último, se pasaba a la evaluación neurocognitiva cuyo orden era el siguiente: Lista de Palabras I (Pereña y cols., 2004); fase de copia de la Figura Compleja de Rey (Rey, adaptación Española, 1942), clave de números (WAIS-III, Seisdedos y cols., 2001)/(WISC-IV, Corral y cols., 2007); fase de memoria de la Figura Compleja de Rey; Dígitos, Información, Matrices, (WAIS-III, Seisdedos y cols., 2001)/(WISC-IV, Wechsler, Corral y cols., 2007); Lista de Palabras II (Pereña y cols., 2004); Vocabulario, Figuras Incompletas, Cubos, Semejanzas, (WAIS-III, Seisdedos y cols., 2001)/(WISC-IV, Corral y cols., 2007); Búsqueda de Símbolos, Letras y Números (WAIS-III, Seisdedos y cols., 2001)/(WISC-IV, Corral y cols., 2007); Test de Stroop, (Golden, 2007); Test del Mapa del Zoo (Emslie y cols., 2003; Wilson y cols., 2006), y por último el Grooved Pegboard (Lafayette Instrument, 2002). Todos los pacientes fueron evaluados tras sufrir el primer episodio, es decir, previamente no habían presentado ningún episodio de psicosis en su vida.

En cuanto a la evaluación de los controles, éstos fueron reclutados en las salas de espera de los centros de salud anteriormente mencionados. Se les explicaba que se estaba llevando a cabo un estudio, los objetivos del mismo y se les invitaba a participar. Una vez que aceptaban, se les pasaba el Consentimiento Informado y se recogían los datos sociodemográficos así como la información relativa al ajuste premórbido y funcionamiento global. A continuación, se evaluaban mediante la entrevista semi-estructurada K-SADS (screening de Psicosis), para descartar la posible presencia de síntomas psicóticos. En tercer lugar, se evaluaba el consumo de tóxicos a través de la Sección L de la entrevista semi-estructurada CIDI en su versión

española (Robins y cols., 1988), y por último, se realizaba la evaluación neurocognitiva exactamente en el mismo orden que a los pacientes, como se ha mencionado anteriormente.

#### **4.11. Consideraciones Estadísticas**

Las variables sociodemográficas categóricas (sexo, educación de los padres y consumo de cannabis y otras sustancias) fueron analizadas usando la prueba Chi Cuadrado, mientras que las variables continuas fueron comparadas con el estadístico t de Student para muestras independientes.

Para obtener las diferencias entre pacientes y controles en cuanto a los dominios de memoria (verbal y visual), es decir, para comprobar el primer objetivo de este estudio, se llevó a cabo un análisis de la covarianza (ANCOVA). Las diferencias encontradas entre los dos grupos en las variables edad y años de estudio así como en el CI, son controladas mediante el análisis de la covarianza (ANCOVA), introduciendo estas variables como covariable.

Por otra parte, para comprobar el segundo objetivo del presente trabajo en el que se pretende analizar el efecto que pueden estar ejerciendo el resto de variables neuropsicológicas sobre la memoria verbal y visual de los pacientes con un PEP, se utilizó el Modelo de Regresión Lineal, para *describir* de forma más completa cómo es la relación entre los diferentes dominios cognitivos y la memoria verbal y visual.

En tercer lugar, para analizar la influencia del consumo de cannabis en la memoria verbal y visual, se utilizó el análisis de la covarianza (ANCOVA), colocando la variable “consumo de cannabis” como factor fijo.

Por último, se utilizó el análisis post hoc para analizar el efecto que produce el consumo de cannabis en la muestra, subdividiendo la misma en 4 grupos (Pacientes que consumen vs. no consumen, y Controles que consumen vs no consumen).

Para obtener el tamaño del efecto se utilizó Eta al Cuadrado, de forma que 0.01 representa un tamaño del efecto pequeño, 0.06 indica un tamaño del efecto medio y 0.14 un tamaño del efecto grande (Cohen, 1988).

Previamente al análisis de los datos se comprobaron los criterios de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) y de homocedasticidad (Prueba de Levene). Ambos se cumplían para la muestra.

Todos los análisis fueron realizados utilizando el paquete estadístico SPSS 15.0, tomando como referencia un nivel de significación de  $p < 0.05$ .

## **RESULTADOS**

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Características Sociodemográficas Y Clínicas De La Muestra

#### 5.1.1. Primeros Episodios De Psicosis: Sociodemográficos, Consumo De Sustancias, Sintomatología, Ajuste Premórbido Y Tratamiento

La muestra de pacientes estaba formada por 42 niños y adolescentes que habían experimentado un Primer Episodio de Psicosis, con una media de 9.86 meses de evolución. Presentaban una edad de media de 16.57 años (rango 12-18), y 24 (51%) de los 42 eran hombres. Del total de estos pacientes, 13 (32.5%) eran consumidores de cannabis y 27 (67.5%) no consumidores; 2 se negaron a contestar el cuestionario de consumo de tóxicos. La media de años de estudio para el grupo de primeros episodios de psicosis fue de 8.59 (Rango 1-15), mientras que si tenemos en cuenta los años de estudio al dividir la muestra en consumidores de cannabis frente a los no consumidores de esta sustancia, no se obtuvieron diferencias significativas en esta variable ( $t_{(84)} = 0.611$ ;  $p = 0.545$ ).

En cuanto a la sintomatología, los pacientes obtuvieron una puntuación media de 15.81 (5.61) en la Escala Positiva de la PANSS, lo que indica que se encuentran en el percentil 15. Por otra parte, en la Escala Negativa obtuvieron una puntuación de 16.24, por lo tanto le corresponde el percentil 20. Por último, en la Escala General obtuvieron una puntuación de 25.79 lo que indica que se encuentran en el percentil 5. Estas puntuaciones indican que en el momento de la evaluación los pacientes presentaban una estabilización de la sintomatología. Si tenemos en cuenta la sintomatología dividiendo la muestra en consumidores y no consumidores de cannabis, comprobamos que no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las escalas de la PANSS: Positiva ( $t_{(84)} = -0.560$ ;  $p = 0.579$ ), Negativa ( $t_{(84)} = -0.203$ ;  $p = 0.840$ ) y Psicopatología General ( $t_{(84)} = -0.673$ ;  $p = 0.511$ ).

Por otra parte, el funcionamiento de los pacientes en el momento de la evaluación se corresponde con el intervalo 70-61 de la Escala Global de Evaluación (CGAS), ya que la puntuación media fue de 61.36 (17.86), lo que indica que presentaban alguna dificultad en un área pero generalmente funcionaban de forma adecuada. En cuanto al funcionamiento global de los pacientes consumidores frente a los no consumidores no se obtuvieron diferencias significativas ( $t_{(84)} = 0.661$ ;  $p = 0.512$ ).

**Cognición y Consumo de Cannabis en la Psicosis de Inicio: Estudio sobre Niños y Adolescentes con un Primer Episodio de Psicosis**

En cuanto a los resultados obtenidos respecto a la evaluación de alteraciones en el desarrollo así como del ajuste premórbido se han encontrado diferencias significativas en la Escala General de Desarrollo ( $t_{(84)} = 2.969$ ;  $p = 0.006$ ), de manera que los pacientes que son consumidores de cannabis presentan menos alteraciones en el desarrollo que los pacientes que no consumen, así como en la variable que mide el ajuste premórbido social y académico en la infancia ( $t_{(84)} = 2.295$ ;  $p = 0.041$ ). En el resto de variables no se han obtenido resultados estadísticamente significativos (Tabla 5.1.).

**Tabla 5.1.** Características sociodemográficas y clínicas de la muestra de Primeros Episodios de Psicosis (PEP)

|  | Primeros Episodios de Psicosis (PEP) | Análisis               | <i>p</i> |
|--|--------------------------------------|------------------------|----------|
| <b>N</b>   | 42                                   | -                      |          |
| <b>Esquizofrenia</b>                             | 22                                   |                        |          |
| <b>Trastorno Bipolar</b>                         | 12                                   |                        |          |
| <b>Otras Psicosis</b>                            | 8                                    |                        |          |
| <b>Consumo cannabis (prevalencia)(N)</b>         |                                      | -                      |          |
| <b>Consumidores cannabis</b>                     | 13 (32.5%)                           |                        |          |
| <b>Consumidores diarios</b>                      | 4 (30.77%)                           |                        |          |
| <b>Consumidores semanales</b>                    | 3 (23.08 %)                          |                        |          |
| <b>Otra frecuencia de consumo</b>                | 6 (46.15%)                           |                        |          |
| <b>No consumidores</b>                           | 27 (67.5%)                           |                        |          |
| <b>Consumo de otras sustancias (prevalencia)</b> | 3 (7.3%)                             | -                      |          |
| <b>Género (Hombres)</b>                          |                                      |                        |          |
| <b>Grupo Total</b>                               | 24 (57.14%)                          | -                      |          |
| <b>Consumidores cannabis</b>                     | 15 (38.46%)                          | $\chi^2_{(2)} = 1.123$ | 0.236    |
| <b>No Consumidores</b>                           | 9 (33.33%)                           |                        |          |
| <b>Edad (años) (rango 12-18)</b>                 |                                      |                        |          |
| <b>Grupo Total</b>                               | 16.57 ± 1.86                         | -                      |          |
| <b>Consumidores</b>                              | 16.85 ± 1.77                         | $t_{(84)} = -0.631$    | 0.532    |
| <b>No Consumidores</b>                           | 16.45 ± 1.94                         |                        |          |

| <b>Evolución de la psicosis (meses)</b> |               |                        |       |
|---|---------------|------------------------|-------|
| <b>Grupo Total</b>                      |               |                        |       |
| Consumidores                            | 9.86 ± 18.85  | -                      |       |
| No Consumidores                         | 4.00 ± 5.170  | $t_{(84)} = 1.334$     | 0.191 |
|   | 12.79 ± 22.38 |                        |       |
| <b>Educación de los padres (N)</b>      |               |                        |       |
| <b>Grupo Total</b>                      |               | -                      |       |
| 1 <sup>a</sup>                          | 1 (2.38%)     |                        |       |
| 2 <sup>b</sup>                          | 5 (11.90%)    |                        |       |
| 3 <sup>c</sup>                          | 8 (19.05%)    |                        |       |
| 4 <sup>d</sup>                          | 28 (66.66%)   |                        |       |
| <b>Consumidores</b>                     |               | $\chi^2_{(2)} = 0.791$ | 0.852 |
| 1 <sup>a</sup>                          | 0 (0%)        |                        |       |
| 2 <sup>b</sup>                          | 2 (15.40%)    |                        |       |
| 3 <sup>c</sup>                          | 2 (15.40%)    |                        |       |
| 4 <sup>d</sup>                          | 9 (69.20%)    |                        |       |
| <b>No Consumidores</b>                  |               |                        |       |
| 1 <sup>a</sup>                          | 1 (3.70%)     |                        |       |
| 2 <sup>b</sup>                          | 3 (11.10%)    |                        |       |
| 3 <sup>c</sup>                          | 6 (22.20%)    |                        |       |
| 4 <sup>d</sup>                          | 17 (63%)      |                        |       |
| <b>Años de educación (rango 1-15)</b>   |               |                        |       |
| <b>Grupo Total</b>                      | 8.59 ± 2.06   | -                      |       |
| Consumidores cannabis                   | 8.27 ± 2.33   | $t_{(84)} = 0.611$     | 0.545 |
| No Consumidores                         | 8.74 ± 1.96   |                        |       |
| <b>PANSS<sup>f</sup></b>                |               |                        |       |
| <b>PANSS Positivo</b>                   |               |                        |       |
| Grupo Total                             | 15.81 ± 5.61  | -                      |       |
| Consumidores cannabis                   | 16.54 ± 7.62  | $t_{(84)} = -0.560$    | 0.579 |
| No Consumidores                         | 15.48 ± 4.55  |                        |       |
| <b>PANSS Negativo</b>                   |               |                        |       |
| Grupo Total                             | 16.24 ± 4.71  | -                      |       |
| Consumidores cannabis                   | 16.46 ± 5.78  | $t_{(84)} = -0.203$    | 0.840 |
| No Consumidores                         | 16.14 ± 4.26  |                        |       |
| <b>PANSS Psicopatol. General</b>        |               |                        |       |
| Grupo Total                             | 25.79 ± 7.66  | -                      |       |
| Consumidores cannabis                   | 25.14 ± 6.15  | $t_{(84)} = -0.673$    | 0.511 |
| No Consumidores                         | 27.23 ± 10.43 |                        |       |
| <b>CGAS<sup>e</sup> (1-100)</b>         |               |                        |       |
| <b>Grupo Total</b>                      | 61.36 ± 17.86 | -                      |       |
| Consumidores cannabis                   | 58.62 ± 21.79 | $t_{(84)} = 0.661$     | 0.512 |
| No Consumidores                         | 62.69 ± 16.08 |                        |       |

**Cognición y Consumo de Cannabis en la Psicosis de Inicio: Estudio sobre Niños y Adolescentes con un Primer Episodio de Psicosis**

|   |  |                    |         |
|---|--|--------------------|---------|
| <b>CBS<sup>g</sup> (0-20)</b>   |  |                    |         |
| <b>Grupo Total</b>  | 3.78 ± 2.91  | -                  |         |
| <b>Consumidores cannabis</b>  | 3.00 ± 2.27  | $t_{(84)} = 1.181$ | 0.245   |
| <b>No Consumidores</b>  | 4.14 ± 3.11  |                    |         |
| <b>GDS<sup>h</sup> (0-14)</b>   |  |                    |         |
| <b>Grupo Total</b>  | 1.12 ± 2.15  | -                  |         |
| <b>Consumidores cannabis</b>  | 0.15 ± 0.37  | $t_{(84)} = 2.969$ | 0.006** |
| <b>No Consumidores</b>  | 1.55 ± 2.47  |                    |         |
| <b>PAS<sup>i</sup> Infancia (0-24)</b>                                |  |                    |         |
| <b>Grupo Total</b>  | 6.45 ± 4.90  | -                  |         |
| <b>Consumidores cannabis</b>  | 4.69 ± 3.27  | $t_{(84)} = 2.295$ | 0.041*  |
| <b>No Consumidores</b>  | 7.24 ± 5.34  |                    |         |
| <b>PAS Adolescencia (0-24)</b>  |  |                    |         |
| <b>Grupo Total</b>  | 11.07 ± 5.46   | -                  |         |
| <b>Consumidores cannabis</b>  | 9.61 ± 5.33  | $t_{(84)} = 1.161$ | 0.253   |
| <b>No Consumidores</b>  | 11.72 ± 5.49   |                    |         |
| <b>Tratamiento Farmacológico</b>                                      | Naive n = 6 (14.3%)<br>Risperidona n = 14 (33.3%)<br>Aripiprazol n = 6 (14.3%)<br>Olanzapina n = 3 (7.1%)<br>Haloperidol n = 1 (2.4%)<br>Clozapina n = 1 (2.4%)<br>Paliperdona n = 1 (2.4%)<br>Otros antipsicóticos n = 7 (16.7%)<br>Otros tratamientos n = 3 (7.1%) | -                  |         |
| * $p \leq 0.05$ ** $p \leq 0.01$                                      |  |                    |         |
| <sup>a</sup> Ambos padres, universitarios                             |  |                    |         |
| <sup>b</sup> Madre o padre, universitario                             |  |                    |         |
| <sup>c</sup> Madre, secundaria; padre, secundaria o inferior          |  |                    |         |
| <sup>d</sup> Madre, primaria o inferior; padre, secundaria o inferior |  |                    |         |
| <sup>e</sup> Escala Global de Evaluación para Niños                   |  |                    |         |
| <sup>f</sup> Escala de los Síndromes Positivo y Negativo              |  |                    |         |
| <sup>g</sup> Escala de Comportamiento de la Infancia                  |  |                    |         |
| <sup>h</sup> Escala General de Desarrollo                             |  |                    |         |
| <sup>i</sup> Escala de Ajuste Premórbido                              |  |                    |         |

### 5.1.2. Controles Sanos: Sociodemográficos, Consumo De Sustancias Y Ajuste Premórbido

La Tabla 5.2. muestra información acerca de los datos sociodemográficos, consumo de cannabis, desarrollo y ajuste premórbido del grupo de sujetos sanos. Este grupo estaba compuesto por 44 participantes voluntarios con una media de 17 años de edad (rango 12-18), de los cuales 21 (47.73%) eran hombres. Del total de los controles, 11 (25%) eran consumidores de cannabis y 33 (75%) no consumidores. En cuanto a la variable años de estudio (rango 1-15) la media para el grupo de controles fue de 10.20, mientras que si se divide el grupo teniendo en cuenta el consumo de cannabis se encontraron diferencias significativas al comparar el grupo de consumidores ( $11.55 \pm 1.87$ ) con el de no consumidores ( $9.76 \pm 2.12$ ) que reflejan que los sujetos que consumen tienen un nivel educativo superior ( $t_{(84)} = -2.463$ ;  $p = 0.018$ ).

En el resto de variables que evalúan las alteraciones en el desarrollo así como el ajuste premórbido, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 5.2.** Características sociodemográficas de la muestra de Controles Sanos (CS)

|  | Controles Sanos (CS) | Análisis               | <i>p</i> |
|--|----------------------|------------------------|----------|
| <b>N</b>   | 44                   | -                      |          |
| <b>Consumo cannabis (prevalencia)(N)</b>         |                      | -                      |          |
| Consumidores cannabis                            | 11 (25%)             |                        |          |
| Consumidores diarios                             | 1 (9.1%)             |                        |          |
| Consumidores semanales                           | 3 (27.27%)           |                        |          |
| Otra frecuencia de consumo                       | 7 (63.63%)           |                        |          |
| No Consumidores                                  | 33 (75%)             |                        |          |
| <b>Consumo de otras sustancias (prevalencia)</b> | 1 (2.6%)             | -                      |          |
| <b>Género (Hombres)</b>                          |                      | -                      |          |
| Grupo Total                                      | 21 (47.73%)          | $\chi^2_{(2)} = 0.030$ | 0.862    |
| Consumidores cannabis                            | 5 (45.45%)           |                        |          |
| No Consumidores                                  | 16 (48.48%)          |                        |          |
| <b>Edad (años) (rango 12-18)</b>                 |                      | -                      |          |
| Grupo Total                                      | $17.00 \pm 2.67$     | $t_{(84)} = -2.348$    | 0.024*   |
| Consumidores cannabis                            | $18.55 \pm 2.34$     |                        |          |
| No Consumidores                                  | $16.48 \pm 2.57$     |                        |          |
| <b>Educación de los padres (N)</b>               |                      |                        |          |

**Cognición y Consumo de Cannabis en la Psicosis de Inicio: Estudio sobre Niños y Adolescentes con un Primer Episodio de Psicosis**

|  |              |                        |  |        |
|--|--------------|------------------------|--|--------|
| <b>Grupo Total</b>                     |              |                        |  |        |
| 1 <sup>a</sup>                         | 0 (0.00%)    | -                      |  |        |
| 2 <sup>b</sup>                         | 8 (18.18%)   |                        |  |        |
| 3 <sup>c</sup>                         | 12 (27.27%)  |                        |  |        |
| 4 <sup>d</sup>                         | 24 (54.54%)  |                        |  |        |
| <b>Consumidores cannabis</b>           |              | $\chi^2_{(2)} = 0.889$ |  | 0.641  |
| 1 <sup>a</sup>                         | 0 (0.00%)    |                        |  |        |
| 2 <sup>b</sup>                         | 3 (27.27%)   |                        |  |        |
| 3 <sup>c</sup>                         | 3 (27.27%)   |                        |  |        |
| 4 <sup>d</sup>                         | 5 (45.45%)   |                        |  |        |
| <b>No Consumidores</b>                 |              |                        |  |        |
| 1 <sup>a</sup>                         | 0 (0.00%)    |                        |  |        |
| 2 <sup>b</sup>                         | 5 (15.15%)   |                        |  |        |
| 3 <sup>c</sup>                         | 9 (27.27%)   |                        |  |        |
| 4 <sup>d</sup>                         | 19 (57.57%)  |                        |  |        |
| <b>Años de educación (rango 1-15)</b>  |              |                        |  |        |
| <b>Grupo Total</b>                     | 10.20 ± 2.21 | -                      |  |        |
| <b>Consumidores cannabis</b>           | 11.55 ± 1.87 | $t_{(84)} = -2.463$    |  | 0.018* |
| <b>No Consumidores</b>                 | 9.76 ± 2.12  |                        |  |        |
| <b>CBS<sup>e</sup> (0-20)</b>          |              |                        |  |        |
| <b>Grupo total</b>                     | 0.61 ± 1.74  | -                      |  |        |
| <b>Consumidores cannabis</b>           | 0.36 ± 0.67  | $t_{(84)} = 0.545$     |  | 0.588  |
| <b>No Consumidores</b>                 | 0.69 ± 1.97  |                        |  |        |
| <b>GDS<sup>f</sup> (0-14)</b>          |              |                        |  |        |
| <b>Grupo Total</b>                     | 0.18 ± 0.65  | -                      |  |        |
| <b>Consumidores cannabis</b>           | 0.18 ± 0.40  | $t_{(84)} = 0.000$     |  | 1.000  |
| <b>No Consumidores</b>                 | 0.18 ± 0.72  |                        |  |        |
| <b>PAS<sup>g</sup> Infancia (0-24)</b> |              |                        |  |        |
| <b>Grupo Total</b>                     | 3.36 ± 2.53  | -                      |  |        |
| <b>Consumidores cannabis</b>           | 3.54 ± 2.87  | $t_{(84)} = -0.272$    |  | 0.787  |
| <b>No Consumidores</b>                 | 3.30 ± 2.45  |                        |  |        |
| <b>PAS Adolescencia (0-24)</b>         |              |                        |  |        |
| <b>Grupo Total</b>                     | 3.79 ± 2.73  | -                      |  |        |
| <b>Consumidores cannabis</b>           | 3.82 ± 2.40  | $t_{(84)} = -0.031$    |  | 0.975  |
| <b>No Consumidores</b>                 | 3.79 ± 2.87  |                        |  |        |

\*  $p \leq 0.05$

<sup>a</sup> Ambos padres, universitarios

<sup>b</sup> Madre o padre, universitario

<sup>c</sup> Madre, secundaria; padre, secundaria o inferior

<sup>d</sup> Madre, primaria o inferior; padre, secundaria o inferior

<sup>e</sup> Escala de Comportamiento de la Infancia

<sup>f</sup> Escala General de Desarrollo

<sup>g</sup> Escala de Ajuste Premórbido

### 5.1.3. Comparación de las características sociodemográficas y generales de la muestra de Primeros Episodios de Psicosis Vs. Controles Sanos.

La Tabla 5.3. muestra los resultados relativos a los datos sociodemográficos, consumo de cannabis, desarrollo y ajuste premórbido de los pacientes en comparación con los controles sanos. Como se puede apreciar, existen diferencias estadísticamente significativas en los años de educación ( $t_{(84)} = -3.301$ ;  $p = 0.001$ ) que indican que los sujetos con un primer episodio de psicosis presentan un nivel educativo significativamente inferior al de los controles. Si atendemos a las diferencias encontradas para esta variable al subdividir la muestra en consumidores y no consumidores de cannabis, se encontraron diferencias significativas en el grupo de consumidores entre pacientes y controles ( $t_{(84)} = -3.561$ ;  $p = 0.002$ ) que indican que los controles consumidores tienen un nivel educativo superior que los enfermos consumidores.

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables que informan acerca de la presencia/ausencia de alteraciones en el desarrollo. En la Escala que evalúa el Comportamiento en la Infancia (CBS) se obtuvieron diferencias significativas entre pacientes y controles ( $t_{(84)} = 6.112$ ;  $p = 0.000$ ) que indican que los pacientes presentan más alteraciones de comportamiento en la infancia que los controles. Al subdividir la muestra entre consumidores y no consumidores se obtuvieron diferencias significativas que indican que los pacientes tanto si son consumidores ( $t_{(84)} = 3.980$ ;  $p = 0.000$ ) como si no lo son ( $t_{(84)} = 5.259$ ;  $p = 0.000$ ) presentan más alteraciones de comportamiento en la infancia que los controles. La otra variable que informa acerca de alteraciones en el desarrollo, que se obtuvo mediante la Escala General de Desarrollo (GDS), indica la presencia de diferencias entre pacientes y controles ( $t_{(84)} = 2.755$ ;  $p = 0.007$ ) que reflejan mayores alteraciones de desarrollo en los pacientes que en los controles. Si tenemos en cuenta la subdivisión de la muestra según el consumo de cannabis, sólo se obtuvieron diferencias significativas entre los no consumidores de dicha sustancia ( $t_{(84)} = 3.040$ ;  $p = 0.004$ ), que indican que los pacientes que no consumen presentan más alteraciones en el desarrollo que los controles que no consumen.

Por último, la Escala de Ajuste Premórbido (PAS) refleja, por un lado, diferencias significativas en la infancia entre pacientes y controles ( $t_{(84)} = 3.693$ ;  $p = 0.000$ ) que muestran que los

pacientes presentan peor ajuste premórbido en la infancia que los controles. Al subdividir la muestra nuevamente teniendo en cuenta el consumo de cannabis, se obtienen diferencias solamente en el grupo de no consumidores ( $t_{(84)} = 3.805$ ;  $p = 0.000$ ), que indica que los pacientes presentan peor ajuste premórbido que los controles. Por otro lado, en los resultados relativos a la etapa de la adolescencia, se han obtenido diferencias significativas ( $t =_{(84)} 7.862$ ;  $p = 0.000$ ) que indican que los pacientes también tienen peor ajuste premórbido que los controles en la adolescencia. Si tenemos en cuenta la variable consumo de cannabis, se obtuvieron unos resultados en la misma línea, de manera que los pacientes tanto si han consumido cannabis ( $t_{(84)} = 3.521$ ;  $p = 0.003$ ) como si no ( $t_{(84)} = 7.258$ ;  $p = 0.000$ ), tienen un peor ajuste premórbido que los sujetos sanos.

**Tabla 5.3.** Datos sociodemográficos: Primeros Episodios de Psicosis Vs. Controles Sanos

|  | <b>Primeros Episodios de Psicosis (PEP)</b> | <b>Controles Sanos (CS)</b> | <b>Análisis</b>        | <b>p</b> |
|--|---|-----------------------------|------------------------|----------|
| <b>N</b>   | 42  | 44                          | -                      |          |
| <b>Consumo cannabis (prevalencia)(N)</b>         | 13 (30.95%)                                 | 11 (25%)                    | $\chi^2_{(2)} = 0.378$ | 0.538    |
| <b>Consumidores diarios</b>                      | 4 (30.77%)                                  | 1 (9.1%)                    |                        |          |
| <b>Consumidores semanales</b>                    | 3 (23.08 %)                                 | 3 (27.27%)                  |                        |          |
| <b>Otra frecuencia de consumo</b>                | 6 (46.15%)                                  | 7 (63.63%)                  |                        |          |
| <b>Consumo de otras sustancias (prevalencia)</b> | 3 (7.3%)                                    | 1 (2.6%)                    | $\chi^2_{(2)} = 0.317$ | 0.716    |
| <b>Género (Hombres)</b>                          |   |                             |                        |          |
| <b>Muestra</b>                                   | 24 (57.14%)                                 | 21 (47.73%)                 | $\chi^2_{(2)} = 0.764$ | 0.382    |
| <b>Consumidores cannabis</b>                     | 15 (38.46%)                                 | 5 (45.45%)                  | $\chi^2_{(1)} = 0.482$ | 0.326    |
| <b>No Consumidores</b>                           | 9 (33.33%)                                  | 16 (48.48%)                 |                        |          |
| <b>Edad (años) (rango 12-18)</b>                 |   |                             |                        |          |
| <b>Muestra</b>                                   | 16.57 ± 1.86                                | 17.00 ± 2.67                | $t_{(84)} = -0.862$    | 0.391    |
| <b>Consumidores cannabis</b>                     | 16.85 ± 1.77                                | 18.55 ± 2.34                | $t_{(84)} = -2.024$    | 0.055    |
| <b>No Consumidores</b>                           | 16.45 ± 1.94                                | 16.48 ± 2.57                | $t_{(84)} = -0.064$    | 0.949    |
| <b>Educación de los padres (N)</b>               |   |                             | $\chi^2_{(2)} = 2.754$ | 0.431    |
| <b>Muestra</b>                                   | 1 (2.38%)                                   | 0 (0.00%)                   |                        |          |
| <b>1<sup>a</sup></b>                             | 5 (11.90%)                                  | 8 (18.18%)                  |                        |          |
| <b>2<sup>b</sup></b>                             | 8 (19.05%)                                  | 12 (27.27%)                 |                        |          |
| <b>3<sup>c</sup></b>                             | 28 (66.66%)                                 | 24 (54.54%)                 |                        |          |
| <b>4<sup>d</sup></b>                             |   |                             |                        |          |
| <b>Consumidores cannabis</b>                     |   |                             | $\chi^2_{(3)} = 1.386$ | 0.500    |
| <b>1<sup>a</sup></b>                             | 0 (0%)                                      | 0 (0.00%)                   |                        |          |
| <b>2<sup>b</sup></b>                             | 2 (15.40%)                                  | 3 (27.27%)                  |                        |          |

|   |              |              |                        |          |
|---|--------------|--------------|------------------------|----------|
| <b>3<sup>c</sup></b>  | 2 (15.40%)   | 3 (27.27%)   |                        |          |
| <b>4<sup>d</sup></b>  | 9 (69.20%)   | 5 (45.45%)   |                        |          |
| <b>No Consumidores</b>  |              |              | $\chi^2_{(3)} = 1.850$ | 0.604    |
| <b>1<sup>a</sup></b>  | 1 (3.70%)    | 0 (0.00%)    |                        |          |
| <b>2<sup>b</sup></b>  | 3 (11.10%)   | 5 (15.15%)   |                        |          |
| <b>3<sup>c</sup></b>  | 6 (22.20%)   | 9 (27.27%)   |                        |          |
| <b>4<sup>d</sup></b>  | 17 (63%)     | 19 (57.57%)  |                        |          |
| <b>Años de educación (1-15)</b>                                       |              |              |                        |          |
| <b>Muestra</b>  | 8.59 ± 2.06  | 10.20 ± 2.21 | $t_{(84)} = -3.301$    | 0.001*** |
| <b>Consumidores cannabis</b>  | 8.27 ± 2.33  | 11.55 ± 1.87 | $t_{(84)} = -3.561$    | 0.002**  |
| <b>No Consumidores</b>  | 8.74 ± 1.96  | 9.76 ± 2.12  | $t_{(84)} = -1.85$     | 0.070    |
| <b>CBS<sup>e</sup> (0-20)</b>   |              |              |                        |          |
| <b>Muestra</b>  | 3.78 ± 2.91  | 0.61 ± 1.74  | $t_{(84)} = 6.112$     | 0.000*** |
| <b>Consumidores cannabis</b>  | 3.00 ± 2.27  | 0.36 ± 0.67  | $t_{(84)} = 3.980$     | 0.000*** |
| <b>No Consumidores</b>  | 4.14 ± 3.11  | 0.69 ± 1.97  | $t_{(84)} = 5.259$     | 0.000*** |
| <b>GDS<sup>f</sup> (0-14)</b>   |              |              |                        |          |
| <b>Muestra</b>  | 1.12 ± 2.15  | 0.18 ± 0.65  | $t_{(84)} = 2.755$     | 0.007**  |
| <b>Consumidores cannabis</b>  | 0.15 ± 0.37  | 0.18 ± 0.40  | $t_{(84)} = -0.176$    | 0.862    |
| <b>No Consumidores</b>  | 1.55 ± 2.47  | 0.18 ± 0.72  | $t_{(84)} = 3.040$     | 0.004**  |
| <b>PAS<sup>g</sup> Infancia (0-24)</b>                                |              |              |                        |          |
| <b>Muestra</b>  | 6.45 ± 4.90  | 3.36 ± 2.53  | $t_{(84)} = 3.693$     | 0.000*** |
| <b>Consumidores cannabis</b>  | 4.69 ± 3.27  | 3.54 ± 2.87  | $t_{(84)} = 0.903$     | 0.376    |
| <b>No Consumidores</b>  | 7.24 ± 5.34  | 3.30 ± 2.45  | $t_{(84)} = 3.805$     | 0.000*** |
| <b>PAS Adolescencia (0-24)</b>  |              |              |                        |          |
| <b>Muestra</b>  | 11.07 ± 5.46 | 3.79 ± 2.73  | $t_{(84)} = 7.862$     | 0.000*** |
| <b>Consumidores cannabis</b>  | 9.61 ± 5.33  | 3.82 ± 2.40  | $t_{(84)} = 3.521$     | 0.003**  |
| <b>No Consumidores</b>  | 11.72 ± 5.49 | 3.79 ± 2.87  | $t_{(84)} = 7.258$     | 0.000*** |
| ** $p \leq 0.01$ *** $p \leq 0.001$                                   |              |              |                        |          |
| <sup>a</sup> Ambos padres, universitarios                             |              |              |                        |          |
| <sup>b</sup> Madre o padre, universitario                             |              |              |                        |          |
| <sup>c</sup> Madre, secundaria; padre, secundaria o inferior          |              |              |                        |          |
| <sup>d</sup> Madre, primaria o inferior; padre, secundaria o inferior |              |              |                        |          |
| <sup>e</sup> Escala de Comportamiento de la Infancia                  |              |              |                        |          |
| <sup>f</sup> Escala General de Desarrollo                             |              |              |                        |          |
| <sup>g</sup> Escala de Ajuste Premórbido                              |              |              |                        |          |

## 5.2. Primer Objetivo: Comparación De La Memoria Verbal Y Visual Y De Otros Dominios Cognitivos Entre Primeros Episodios De Psicosis (PEP) Y Controles Sanos (CS).

Los datos que se presentan en la Tabla 5.4. se han ajustado por la variable “años de estudio” debido a las diferencias encontradas previamente entre pacientes y controles.

Los análisis realizados indican la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los primeros episodios de psicosis y los controles sanos en la memoria verbal inmediata ( $F_{(1,84)} = 11.217$ ;  $p = 0.001$ ), a corto plazo ( $F_{(1,84)} = 6.624$ ;  $p = 0.012$ ), y a largo plazo ( $F_{(1,84)} = 11.96$ ;  $p = 0.001$ ), así como en una de las variables que miden la memoria visual a corto plazo ( $F_{(1,84)} = 7.006$ ;  $p = 0.010$ )(FCRII). Por otra parte, se han encontrado diferencias significativas en atención ( $F_{(1,84)} = 4.268$ ;  $p = 0.042$ ), en memoria de trabajo ( $F_{(1,84)} = 10.974$ ;  $p = 0.001$ ), en velocidad de procesamiento ( $F_{(1,84)} = 17.057$ ;  $p = 0.000$ ), en coordinación motora ( $F_{(1,84)} = 13.158$ ;  $p = 0.001$ ) y en inteligencia ( $F_{(1,84)} = 10.465$ ;  $p = 0.002$ ). Las diferencias encontradas reflejan un peor rendimiento de los pacientes frente a los controles, además indican que a pesar de que el grupo de controles sanos presentaba un nivel educativo superior, éste no está ejerciendo ningún tipo de influencia en los resultados encontrados.

**Tabla 5.4.** Comparación de la memoria verbal y visual y otros dominios cognitivos entre Primeros Episodios de Psicosis (PEP) y Controles Sanos (CS).

|                                   | <b>Primeros<br/>Episodios Psicosis<br/>(PEP) <math>n = 42</math><br/>mean <math>\pm</math> SD</b> | <b>Controles Sanos<br/>(CS)<br/><math>n = 44</math><br/>mean <math>\pm</math> SD</b> | $F_{(1,84)}$ | $p$      | <b>Tamaño<br/>del<br/>efecto<sup>g</sup></b> |
|-----------------------------------|---|--|--------------|----------|--|
| <b>Memoria Verbal</b>             |   |  |              |          |  |
| WMS-III TR <sup>a</sup>           | 31.18 $\pm$ 5.34  | 35.34 $\pm$ 4.43   | 11.217       | 0.001*** | 0.13   |
| WMS-III RCP <sup>b</sup>          | 8.26 $\pm$ 2.25   | 9.43 $\pm$ 1.71  | 6.624        | 0.012*   | 0.08   |
| WMS-III RLP <sup>c</sup>          | 7.56 $\pm$ 2.23   | 9.18 $\pm$ 1.51  | 11.961       | 0.001*** | 0.14   |
| WMS-III R <sup>d</sup>            | 22.97 $\pm$ 1.36  | 23.36 $\pm$ 0.99   | 1.310        | 0.256    | 0.02   |
| <b>Memoria Visual</b>             |   |  |              |          |  |
| FCR I <sup>e</sup>                | 113 $\pm$ 42.29   | 116.86 $\pm$ 59.86   | 0.080        | 0.778    | 0.01   |
| FCR II <sup>f</sup>               | 14.35 $\pm$ 8.29  | 20.70 $\pm$ 11.13  | 7.006        | 0.010**  | 0.09   |
| <b>Atención</b>                   | 7.85 $\pm$ 1.67   | 9.00 $\pm$ 1.92  | 4.268        | 0.042*   | 0.05   |
| <b>Memoria de Trabajo</b>         | 13.38 $\pm$ 2.20  | 15.68 $\pm$ 3.17   | 10.974       | 0.001*** | 0.13   |
| <b>Velocidad de Procesamiento</b> | 6.07 $\pm$ 1.58   | 7.81 $\pm$ 1.05  | 17.057       | 0.000*** | 0.38   |
| <b>Flexibilidad Mental</b>        | 1.77 $\pm$ 6.69   | 3.29 $\pm$ 10.08   | 0.553        | 0.459    | 0.07   |
| <b>Capacidad de Planificación</b> | 33.70 $\pm$ 41.78   | 45.21 $\pm$ 44.97  | 0.299        | 0.586    | 0.04   |
| <b>Coordinación Motora</b>        | 86.47 $\pm$ 18.53   | 71.09 $\pm$ 16.38  | 13.158       | 0.001*** | 0.15   |
| <b>Cociente Intelectual (CI)</b>  | 80.94 $\pm$ 13.70   | 92.91 $\pm$ 14.26  | 10.465       | 0.002**  | 0.12   |

---

\*  $p \leq 0.05$  \*\*  $p \leq 0.01$  \*\*\*  $p \leq 0.001$

<sup>a</sup> WMS-III TR Weschler Memory Scale-III Total Recuerdo Lista Palabras I

<sup>b</sup> WMS-III RCP Weschler Memory Scale-III Puntuación Recuerdo a Corto Plazo Lista Palabras I

<sup>c</sup> WMS-III RLP Weschler Memory Scale-III Puntuación Recuerdo a Largo Plazo Lista Palabras II

<sup>d</sup> WMS-III R Weschler Memory Scale-III Reconocimiento Lista Palabras II

<sup>e</sup> FCR I Tiempo que tarda en reproducir la figura de memoria del Test de la Figura Compleja de Rey

<sup>f</sup> FCR II Exactitud y riqueza de la reproducción de la figura de memoria del Test de la Figura Compleja de Rey

<sup>g</sup> 0.01 = tamaño del efecto pequeño; 0.06 = tamaño del efecto medio; 0.14 = tamaño del efecto grande (Cohen, 1988)

---

### 5.3. Segundo Objetivo: Influencia De Otros Dominios Cognitivos En La Memoria Verbal Y Visual.

Tras realizar el análisis mediante el cual se pretendía obtener el grado en el que los déficits presentes en diferentes dominios cognitivos (Atención, Memoria de Trabajo, Velocidad de Procesamiento, Flexibilidad Mental, Capacidad de Planificación, Coordinación Motora y Cociente Intelectual) pueden predecir o describir los daños hallados en la memoria verbal y visual de los pacientes con un PEP, se obtuvieron los siguientes resultados: la memoria verbal inmediata está influenciada por la atención ( $\beta = 0.148$ ;  $p = 0.457$ ), la memoria de trabajo ( $\beta = 0.125$ ;  $p = 0.522$ ), velocidad de procesamiento ( $\beta = 0.055$ ;  $p = 0.660$ ), flexibilidad mental ( $\beta = -0.005$ ;  $p = 0.965$ ), capacidad de planificación ( $\beta = -0.005$ ;  $p = 0.965$ ) e inteligencia ( $\beta = 0.255$ ;  $p = 0.073$ ); por otra parte, la memoria verbal a corto plazo está influenciada por los daños presentes en atención ( $\beta = -0.202$ ;  $p = 0.266$ ), en memoria de trabajo ( $\beta = 0.380$ ;  $p = 0.266$ ), en velocidad de procesamiento ( $\beta = -0.095$ ;  $p = 0.451$ ), en planificación ( $\beta = -0.079$ ;  $p = 0.499$ ), en inteligencia ( $\beta = 0.280$ ;  $p = 0.052$ ); en cuanto a la memoria verbal a largo plazo, se encuentra influenciada por la atención ( $\beta = -0.167$ ;  $p = 0.332$ ), velocidad de procesamiento ( $\beta = 0.047$ ;  $p = 0.695$ ), flexibilidad mental ( $\beta = -0.147$ ;  $p = 0.160$ ) y planificación ( $\beta = -0.098$ ;  $p = 0.372$ ); en cuanto a la memoria visual a corto plazo, cuando la medimos mediante el tiempo (FCR I), está influenciada por la capacidad de planificación ( $\beta = 0.356$ ;  $p = 0.004$ ), mientras que cuando se tiene en cuenta la puntuación en la prueba (FCR II), influyen la atención ( $\beta = 0.274$ ;  $p = 0.122$ ), la memoria de trabajo ( $\beta = -0.326$ ;  $p = 0.092$ ), la velocidad de procesamiento ( $\beta = 0.117$ ;  $p = 0.345$ ), la flexibilidad mental ( $\beta = -0.079$ ;  $p = 0.456$ ) así como la capacidad de planificación ( $\beta = 1.121$ ;  $p = 0.281$ ).

Tabla 5.5. Influencia de otros dominios cognitivos en la memoria verbal y visual

| <b>Atención</b>                   |          |                   |          |          |          |
|-----------------------------------|----------|-------------------|----------|----------|----------|
|                                   | <b>B</b> | <b>Error típ.</b> | <b>B</b> | <b>t</b> | <b>p</b> |
| <i>Memoria Verbal</i>             |          |                   |          |          |          |
| WMS-III TR <sup>a</sup>           | 0.434    | 0.520             | 0.148    | 0.834    | 0.407    |
| WMS-III RCP <sup>b</sup>          | -0.222   | 0.198             | -0.202   | -1.120   | 0.266    |
| WMS-III RLP <sup>c</sup>          | -0.193   | 0.197             | -0.167   | -0.977   | 0.332    |
| WMS-III R <sup>d</sup>            | -0.130   | 0.157             | -0.156   | -0.831   | 0.408    |
| <i>Memoria Visual</i>             |          |                   |          |          |          |
| FCR I <sup>e</sup>                | 1.425    | 5.455             | 0.050    | 0.261    | 0.795    |
| FCR II <sup>f</sup>               | 1.449    | 0.926             | 0.274    | 1.564    | 0.122    |
| <b>Memoria de Trabajo</b>         |          |                   |          |          |          |
|                                   | <b>B</b> | <b>Error típ.</b> | <b>B</b> | <b>t</b> | <b>p</b> |
| <i>Memoria Verbal</i>             |          |                   |          |          |          |
| WMS-III TR <sup>a</sup>           | 0.224    | 0.348             | 0.125    | 0.644    | 0.522    |
| WMS-III RCP <sup>b</sup>          | 0.255    | 0.132             | 0.380    | 1.923    | 0.058    |
| WMS-III RLP <sup>c</sup>          | 0.322    | 0.132             | 0.456    | 2.442    | 0.017    |
| WMS-III R <sup>d</sup>            | 0.122    | 0.105             | 0.204    | 1.169    | 0.246    |
| <i>Memoria Visual</i>             |          |                   |          |          |          |
| FCR I <sup>e</sup>                | -2.987   | 3.658             | -0.169   | -0.817   | 0.417    |
| FCR II <sup>f</sup>               | -1.059   | 0.621             | -0.326   | -1.705   | 0.092    |
| <b>Velocidad de Procesamiento</b> |          |                   |          |          |          |
|                                   | <b>B</b> | <b>Error típ.</b> | <b>B</b> | <b>t</b> | <b>p</b> |
| <i>Memoria Verbal</i>             |          |                   |          |          |          |
| WMS-III TR <sup>a</sup>           | 0.022    | 0.050             | 0.055    | 0.441    | 0.660    |
| WMS-III RCP <sup>b</sup>          | -0.014   | 0.019             | -0.095   | -0.758   | 0.451    |
| WMS-III RLP <sup>c</sup>          | 0.007    | 0.019             | 0.047    | 0.393    | 0.695    |
| WMS-III R <sup>d</sup>            | 0.012    | 0.015             | 0.109    | 0.835    | 0.406    |
| <i>Memoria Visual</i>             |          |                   |          |          |          |
| FCR I <sup>e</sup>                | -0.165   | 0.520             | -0.042   | -0.318   | 0.752    |
| FCR II <sup>f</sup>               | -0.084   | 0.088             | -0.117   | -0.951   | 0.345    |
| <b>Flexibilidad Mental</b>        |          |                   |          |          |          |
|                                   | <b>B</b> | <b>Error típ.</b> | <b>B</b> | <b>t</b> | <b>p</b> |
| <i>Memoria Verbal</i>             |          |                   |          |          |          |
| WMS-III TR <sup>a</sup>           | -0.003   | 0.072             | -0.005   | -0.044   | 0.965    |
| WMS-III RCP <sup>b</sup>          | -0.056   | 0.027             | -0.226   | -2.053   | 0.044    |
| WMS-III RLP <sup>c</sup>          | -0.039   | 0.027             | -0.147   | -1.418   | 0.160    |
| WMS-III R <sup>d</sup>            | -0.020   | 0.022             | -0.107   | -0.938   | 0.351    |
| <i>Memoria Visual</i>             |          |                   |          |          |          |
| FCR I <sup>e</sup>                | 0.614    | 0.770             | 0.091    | 0.797    | 0.428    |
| FCR II <sup>f</sup>               | -0.098   | 0.131             | -0.079   | -0.750   | 0.456    |
| <b>Capacidad de Planificación</b> |          |                   |          |          |          |
|                                   | <b>B</b> | <b>Error típ.</b> | <b>B</b> | <b>t</b> | <b>p</b> |
| <i>Memoria Verbal</i>             |          |                   |          |          |          |
| WMS-III TR <sup>a</sup>           | -0.001   | 0.015             | -0.005   | -0.044   | 0.965    |

|                                  | B      | Error típ. | B      | t      | p     |
|----------------------------------|--------|------------|--------|--------|-------|
| <b>WMS-III RCP<sup>b</sup></b>   | -0.004 | 0.006      | -0.079 | -0.679 | 0.499 |
| <b>WMS-III RLP<sup>c</sup></b>   | -0.005 | 0.006      | -0.098 | -0.898 | 0.372 |
| <b>WMS-III R<sup>d</sup></b>     | -0.001 | 0.005      | -0.024 | -0.203 | 0.840 |
| <b>Memoria Visual</b>            |        |            |        |        |       |
| <b>FCR I<sup>e</sup></b>         | 0.458  | 0.155      | 0.356  | 2.964  | 0.004 |
| <b>FCR II<sup>f</sup></b>        | 0.029  | 0.026      | 1.121  | 1.086  | 0.281 |
| <b>Coordinación Motora</b>       |        |            |        |        |       |
|                                  | B      | Error típ. | B      | t      | p     |
| <b>Memoria Verbal</b>            |        |            |        |        |       |
| <b>WMS-III TR<sup>a</sup></b>    | -      | -          | -      | -      | -     |
| <b>WMS-III RCP<sup>b</sup></b>   | -      | -          | -      | -      | -     |
| <b>WMS-III RLP<sup>c</sup></b>   | -      | -          | -      | -      | -     |
| <b>WMS-III R<sup>d</sup></b>     | -      | -          | -      | -      | -     |
| <b>Memoria Visual</b>            |        |            |        |        |       |
| <b>FCR I<sup>e</sup></b>         | 0.260  | 0.334      | 0.088  | 0.756  | 0.452 |
| <b>FCR II<sup>f</sup></b>        | -0.214 | 0.058      | -0.396 | -3.669 | 0.000 |
| <b>Cociente Intelectual (CI)</b> |        |            |        |        |       |
|                                  | B      | Error típ. | B      | t      | p     |
| <b>Memoria Verbal</b>            |        |            |        |        |       |
| <b>WMS-III TR<sup>a</sup></b>    | 0.095  | 0.052      | 0.255  | 1.821  | 0.073 |
| <b>WMS-III RCP<sup>b</sup></b>   | 0.039  | 0.020      | 0.280  | 1.973  | 0.052 |
| <b>WMS-III RLP<sup>c</sup></b>   | 0.040  | 0.020      | 0.274  | 2.042  | 0.045 |
| <b>WMS-III R<sup>d</sup></b>     | 0.019  | 0.016      | 0.175  | 1.189  | 0.238 |
| <b>Memoria Visual</b>            |        |            |        |        |       |
| <b>FCR I<sup>e</sup></b>         | 0.763  | 0.537      | 0.208  | 1.421  | 0.160 |
| <b>FCR II<sup>f</sup></b>        | 0.223  | 0.091      | 0.330  | 2.443  | 0.017 |

\* p ≤ 0.05 \*\* p ≤ 0.01 \*\*\* p ≤ 0.001  
a WMS-III TR Wechsler Memory Scale-III Total Recuerdo Lista Palabras I  
b WMS-III RCP Wechsler Memory Scale-III Puntuación Recuerdo a Corto Plazo Lista Palabras I  
c WMS-III RLP Wechsler Memory Scale-III Puntuación Recuerdo a Largo Plazo Lista Palabras II  
d WMS-III R Wechsler Memory Scale-III Reconocimiento Lista Palabras II  
e FCR I Tiempo que tarda en reproducir la figura de memoria del Test de la Figura Compleja de Rey  
f FCR II Exactitud y riqueza de la reproducción de la figura de memoria del Test de la Figura Compleja de Rey

#### 5.4. Tercer Objetivo: Efecto Del Consumo De Cannabis

Para analizar el efecto que ejerce el consumo de cannabis en la memoria verbal y visual de pacientes y sujetos sanos, se utilizó el ANCOVA como análisis estadístico, teniendo en cuenta como covariables el “consumo de cannabis” y la variable “años de estudio”.

Los resultados que se obtuvieron (Tabla 5.6.) indican que las diferencias encontradas previamente entre los primeros episodios de psicosis y los controles sanos en memoria verbal inmediata ( $F_{(1,82)} = 4.810$ ,  $p = 0.031$ ), a corto ( $F_{(1,82)} = 3.598$ ,  $p = 0.042$ ) y a largo plazo ( $F_{(1,82)} = 7.272$ ,  $p = 0.009$ ), así como en la memoria visual a corto plazo (FCR II) ( $F_{(1,82)} = 5.762$ ,  $p = 0.019$ ),

se mantienen robustos y significativos independientemente del efecto del consumo de cannabis y de los años de estudio.

**Tabla 5.6. Efecto del consumo de cannabis en la memoria verbal y visual**

|                                | <b>Primeros<br/>Episodios<br/>Psicosis (PEP)<br/>n = 42<br/>mean ± SD</b> | <b>Controles<br/>Sanos<br/>(CS)<br/>n = 44<br/>mean ± SD</b> | <b>F<sup>g</sup><sub>(1,82)</sub></b> | <b>p<sup>h</sup></b> | <b>TE<sup>i</sup></b> |
|--------------------------------|---|--|---------------------------------------|----------------------|-----------------------|
| <b>Memoria Verbal</b>          |   |  |                                       |                      |                       |
| <b>WMS-III TR<sup>a</sup></b>  | 31.18 ± 5.34  | 35.34 ± 4.43   | 4.810                                 | 0.031*               | 0.06                  |
| <b>WMS-III RCP<sup>b</sup></b> | 8.26 ± 2.25   | 9.43 ± 1.71  | 3.598                                 | 0.042*               | 0.04                  |
| <b>WMS-III RLP<sup>c</sup></b> | 7.56 ± 2.23   | 9.18 ± 1.51  | 7.272                                 | 0.009**              | 0.09                  |
| <b>WMS-III R<sup>d</sup></b>   | 22.97 ± 1.36  | 23.36 ± 0.99   | 0.184                                 | 0.669                | 0.01                  |
| <b>Memoria Visual</b>          |   |  |                                       |                      |                       |
| <b>FCR I<sup>e</sup></b>       | 113 ± 42.29   | 116.86 ± 59.86   | 0.564                                 | 0.455 <sup>1</sup>   | 0.01                  |
| <b>FCR II<sup>f</sup></b>      | 14.35 ± 8.29  | 20.70 ± 11.13  | 5.762                                 | 0.019*               | 0.07                  |

\*  $p \leq 0.05$  \*\*  $p \leq 0.01$   
<sup>a</sup> WMS-III TR Weschler Memory Scale-III Total Recuerdo Lista Palabras I  
<sup>b</sup> WMS-III RCP Weschler Memory Scale-III Puntuación Recuerdo a Corto Plazo Lista Palabras I  
<sup>c</sup> WMS-III RLP Weschler Memory Scale-III Puntuación Recuerdo a Largo Plazo Lista Palabras II  
<sup>d</sup> WMS-III R Weschler Memory Scale-III Reconocimiento Lista Palabras II  
<sup>e</sup> FCR I Tiempo que tarda en reproducir la figura de memoria del Test de la Figura Compleja de Rey  
<sup>f</sup> FCR II Exactitud y riqueza de la reproducción de la figura de memoria del Test de la Figura Compleja de Rey  
<sup>g</sup> Comparación entre PEP y CS en memoria verbal y visual  
<sup>h</sup> Significación resultante de comparar PEP y CS en memoria verbal y visual  
<sup>i</sup> Tamaño del efecto: 0.01 = tamaño del efecto pequeño; 0.06 = tamaño del efecto medio; 0.14 = tamaño del efecto grande (Cohen, 1988)  
<sup>1</sup> Interacción significativa entre el tipo de sujeto de estudio (paciente o control) y el consumo de cannabis ( $F_{(1,82)} = 4.547, p = 0.036$ )

Por último, en la memoria visual a corto plazo (RCF I), variable en la que no se habían encontrado diferencias significativas en ninguno de los análisis previos, se ha obtenido una interacción estadísticamente significativa ( $F_{(1,82)} = 4.547, p = 0.036$ ) entre el tipo de sujeto (ser paciente o control) y el consumo de cannabis. Para analizar este efecto se subdividió la muestra en cuatro grupos y se realizó un análisis *post hoc* (Tabla 5.7.). Se encontró que consumir cannabis produce una modificación en el rendimiento en memoria visual a corto plazo en el caso de los pacientes, ya que se han obtenido diferencias significativas entre los pacientes que consumen ( $90.73 \pm 29.43$ ) y los que no ( $123.65 \pm 53.67$ ) ( $F_{(3,82)} = 2.083, p = 0.030$ ), de manera que los primeros rinden mejor que los segundos en la prueba que mide la memoria visual a corto plazo (RCF I) (Figura 5.1.). En el grupo control, el consumo de cannabis

modifica el rendimiento en la prueba (RCFI) en el sentido opuesto (CS Consumidores  $142.64 \pm 88.81$  Vs. CS No Consumidores  $108.27 \pm 45.23$ ), aunque estas diferencias no fueron significativas.

Por otra parte, el análisis post hoc indicó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes no consumidores y el grupo de controles no consumidores en memoria verbal inmediata ( $F_{(3,82)} = 7.428, p = 0.000$ ), a corto plazo ( $F_{(3,82)} = 4.835, p = 0.002$ ) y a largo plazo ( $F_{(3,82)} = 5.771, p = 0.002$ ), que indican que los primeros rinden peor que los segundos (Tabla 5.8.), siendo los pacientes que no consumen el grupo con peor rendimiento cognitivo y el grupo de controles no consumidores el que mejor rendimiento cognitivo presenta.

**Tabla 5.7.** Análisis *post hoc*: efecto del consumo de cannabis

|                                | <b>1.PEP<br/>Consumidores<br/>n = 13</b> | <b>2.PEP No<br/>Consumidores<br/>n = 27</b> | <b>3.CS<br/>Consumidores<br/>n = 11</b> | <b>4.CS No<br/>Consumidores<br/>n = 33</b> | <b>F(3,82)</b> | <b>P</b> | <b>Análisis<br/>Post Hoc</b> | <b>TE<sup>g</sup></b> |
|--------------------------------|--|---|---|--|----------------|----------|------------------------------|-----------------------|
| <b>Memoria Verbal</b>          |  |   |   |  |                |          |                              |                       |
| <b>WMS-III TR<sup>a</sup></b>  | 31.91 ± 5.83                             | 30.83 ± 5.19                                | 33.82 ± 4.91                            | 35.85 ± 4.21                               | 7.438          | 0.000*** | 4 > 2                        | 0.21                  |
| <b>WMS-III RCP<sup>b</sup></b> | 8.73 ± 2.24                              | 8.09 ± 2.26                                 | 8.91 ± 1.87                             | 9.61 ± 1.63                                | 4.835          | 0.002**  | 4 > 2                        | 0.15                  |
| <b>WMS-III RLP<sup>c</sup></b> | 7.45 ± 2.25                              | 7.61 ± 2.27                                 | 8.82 ± 1.88                             | 9.30 ± 1.38                                | 5.771          | 0.002**  | 4 > 2                        | 0.17                  |
| <b>WMS-III R<sup>d</sup></b>   | 23.00 ± 1.34                             | 22.96 ± 1.39                                | 23.18 ± 0.98                            | 23.42 ± 1.00                               | 1.507          | N.S.     | N. S.                        | 0.05                  |
| <b>Memoria Visual</b>          |  |   |   |  |                |          |                              |                       |
| <b>FCR I<sup>e</sup></b>       | 90.73 ± 29.43                            | 123.65 ± 53.67                              | 142.64 ± 88.81                          | 108.27 ± 45.23                             | 2.083          | 0.030*   | 1 > 2                        | 0.07                  |
| <b>FCR II<sup>f</sup></b>      | 14.54 ± 8.27                             | 14.26 ± 8.49                                | 21.41 ± 7.08                            | 20.47 ± 12.27                              | 2.966          | N.S.     | N. S.                        | 0.10                  |

\*  $p \leq 0.05$  \*\*  $p \leq 0.01$  \*\*\*  $p \leq 0.001$

<sup>a</sup> WMS-III TR Weschler Memory Scale-III Total Recuerdo Lista Palabras I

<sup>b</sup> WMS-III RCP Weschler Memory Scale-III Puntuación Recuerdo a Corto Plazo Lista Palabras I

<sup>c</sup> WMS-III RLP Weschler Memory Scale-III Puntuación Recuerdo a Largo Plazo Lista Palabras II

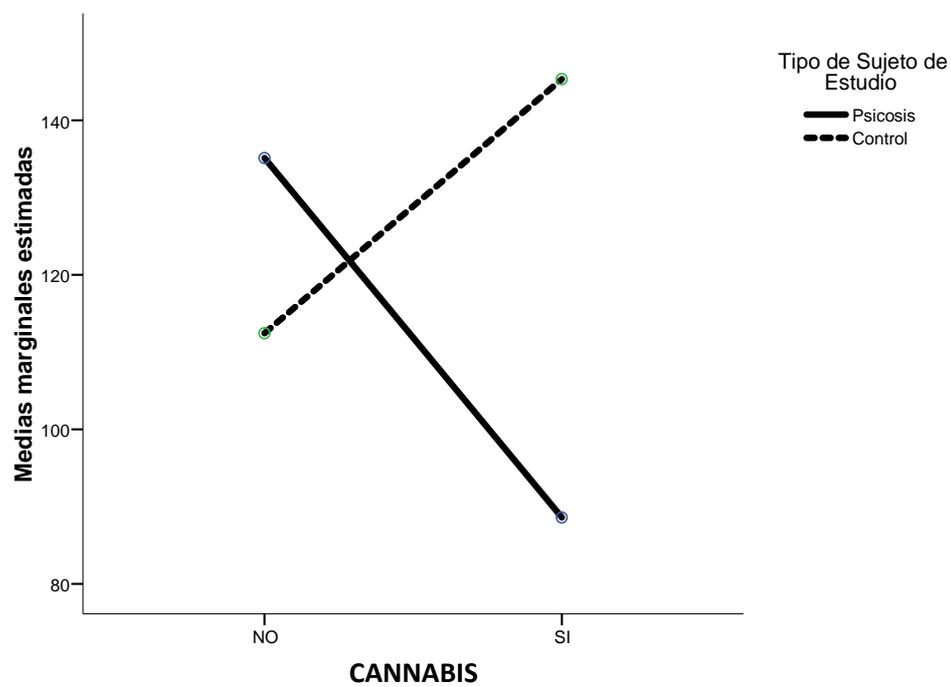
<sup>d</sup> WMS-III R Weschler Memory Scale-III Reconocimiento Lista Palabras II

<sup>e</sup> FCR I Tiempo que tarda en reproducir la figura de memoria del Test de la Figura Compleja de Rey

<sup>f</sup> FCR II Exactitud y riqueza de la reproducción de la figura de memoria del Test de la Figura Compleja de Rey

<sup>g</sup> Tamaño del efecto: 0.01 = tamaño del efecto pequeño; 0.06 = tamaño del efecto medio; 0.14 = tamaño del efecto grande (Cohen, 1988)

Medias marginales estimadas para el Tiempo en Memoria (Seg.) en la Figura Compleja de Rey



**Fig. 5.1.** Interacción significativa entre el tipo de sujeto de estudio (paciente o control) y el consumo de cannabis

## **DISCUSIÓN**

---

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1. Déficits En La Memoria Verbal Y Visual De Los Primeros Episodios De Psicosis

Desde nuestro conocimiento, este es el primer estudio sobre rendimiento cognitivo en memoria verbal y visual que pretende comprobar la influencia que otras variables, en este caso de índole cognitivo-ambiental, pueden estar ejerciendo sobre esa dimensión cognitiva, en una muestra de Primeros Episodios de Psicosis que han tenido lugar en la Infancia y la Adolescencia.

Inicialmente se planteó la hipótesis de que la memoria verbal inmediata, a corto y largo plazo, el reconocimiento verbal de la información y la memoria visual a corto plazo, así como los dominios cognitivos de la atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental, capacidad de planificación, coordinación motora o inteligencia, se encuentran alterados en los pacientes que han experimentado un Primer Episodio de Psicosis en la infancia y la adolescencia, cuando se compara con un grupo de sujetos sanos. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos se puede decir que esta hipótesis se cumple tan sólo en parte. Concretamente, el presente estudio ha demostrado la existencia de déficits en la memoria verbal (inmediata, a corto y a largo plazo), y en la memoria visual a corto plazo de los Primeros Episodios de Psicosis en comparación con la población sana, mientras que no se han encontrado diferencias en el reconocimiento de la información que ha sido almacenada de manera verbal. Por otra parte, se han encontrado alteraciones en los dominios de atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, coordinación motora e inteligencia. Los datos publicados en relación a este tema no muestran mucho acuerdo y casi la totalidad de ellos corresponden a muestras de primeros episodios de psicosis que han tenido lugar en la etapa adulta (Øie y Rund, 1999; Kravariti y cols., 2003b; Stirling y cols., 2005; Landrø y Ueland, 2008; Zabala y cols., 2009; Lesson y cols., 2010; de la Serna cols., 2010).

Si nos centramos en las diferencias encontradas en memoria verbal, vemos que muchos son los trabajos que han mostrado la existencia de déficits en la memoria verbal inmediata, a corto y a largo plazo en los Primeros Episodios (Kenny y cols., 1997; Øie y Rund, 1999; Brickman y cols., 2004; McClellan y cols., 2004; Kravariti y cols., 2007; Landrø y Ueland, 2008; Zabala y cols., 2009; Holmén y cols., 2009; Lesson y cols., 2010). Si nos centramos en los resultados encontrados en el reconocimiento verbal de la información, los resultados no son tan

consistentes, unos autores no encontraron diferencias entre estos pacientes y los controles sanos (Øie y Rund, 1999; Landrø y Ueland, 2008), mientras que otros grupos sí detectaron déficits en el reconocimiento en los PEP (Zabala y cols., 2009; Lesson y cols., 2010). En cuanto a los resultados obtenidos en la memoria visual a corto plazo, la bibliografía recogida tampoco muestra un gran acuerdo. Autores como Ueland (2004), encontraron un deterioro significativo de la memoria visual de los PEP en comparación con los controles cuando utilizaban “The Kimura Recurring Figures Test”. Sin embargo estas diferencias no eran tan significativas cuando se evaluaba este dominio con otro test como el Weschler Memory Scale-Revised (Kravariti y cols., 2003b). Respecto a este dominio, nuestros datos reflejan la existencia de déficits en la memoria visual a corto plazo de los primeros episodios de psicosis, aunque esto sólo ocurre en una de las dos medidas utilizadas para evaluar este dominio cognitivo, concretamente en la variable que mide el tiempo que tarda el sujeto en realizar el dibujo de memoria, es decir, la eficiencia en la realización de esta prueba.

Una explicación a estos resultados y a la controversia existente entre los diferentes trabajos respecto al estudio de la memoria verbal y visual, podría radicar en el tipo de pruebas utilizadas (*efecto techo*) (Rossell y Batty, 2008; Konstantakopoulos y cols., 2011), ya que las habilidades cognitivas son muy sensibles y pueden variar dependiendo de las pruebas que se usen.

De forma paralela a estos hallazgos, con este estudio se han corroborado los hallazgos demostrados hasta el momento en cuanto a los déficits presentes en la cognición de los pacientes con un Primer Episodio ocurrido en la infancia y la adolescencia (Ueland T., y cols., 2004; White T. y cols., 2009; Holmén A., y cols., 2009; Zabala A., y cols., 2009; Frangou S., 2010) relativos a los dominios de atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, coordinación motora e inteligencia.

## **6.2. ¿Podrían Estar Los Resultados Obtenidos Influidos Por Otros Déficit Cognitivos Presentes En Esta Población?**

Uno de los hallazgos más importantes que hemos obtenido con este trabajo es que los déficits encontrados en la memoria verbal inmediata, a corto y a largo plazo y en la memoria visual a corto plazo, de los pacientes que experimentaron un primer episodio de psicosis en la infancia o la adolescencia, pueden estar siendo interferidos por otras alteraciones cognitivas. En base a

estos resultados, se puede concluir que una de las hipótesis propuestas para el presente trabajo, en la cual se planteaba que diferentes dominios cognitivos como la atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental, capacidad de planificación, coordinación motora o inteligencia, influyen en los déficits hallados en la memoria verbal y visual de estos pacientes, se cumple puesto que se ha encontrado que todos estos dominios cognitivos influyen de alguna manera en la memoria verbal y visual. Estos resultados corroboran la relación existente entre los diferentes dominios cognitivos, puesto que todas las funciones evaluadas en este estudio, conocidas como Funciones Ejecutivas y controladas por la corteza prefrontal, se relacionan entre sí y son las que permiten organizar la conducta humana (Salcedo-Marín y cols., 2013).

Como se ha demostrado anteriormente, existe evidencia que demuestra que los pacientes que sufren un primer episodio de psicosis en la infancia y la adolescencia presentan problemas de memoria (Fagerlund y cols., 2006). Así mismo, también existen diversos trabajos que han demostrado en pacientes con esta patología la existencia de déficits en dominios como la atención (Fagerlund y cols., 2006; Groom y cols., 2008), la flexibilidad cognitiva (Øie y Rund, 1999; de la Serna y cols., 2010), la memoria de trabajo (Holmén y cols., 2009; Zabala y cols., 2009), la capacidad de planificación (Kravariti y cols., 2007; Yücel y cols., 2012), la velocidad de procesamiento (McClelland y cols., 2004; Yücel y cols., 2012), la coordinación motora (Øie y Rund, 1999; González-Blanch y cols., 2007) o la inteligencia (Fagerlund y cols., 2006; White y cols., 2006). Por ello es importante evaluar el impacto que estos déficits tienen en la memoria de individuos con un primer episodio de psicosis. Sin embargo, lo que no se ha comprobado hasta ahora es en qué medida las alteraciones en memoria presentes en los primeros episodios de psicosis podrían estar viéndose influenciadas por otros problemas en los dominios cognitivos anteriormente mencionados. En este sentido, uno de los hallazgos más novedosos de este estudio ha sido mostrar que los déficits encontrados en la memoria verbal (inmediata y a corto plazo) de los PEP se mantienen a pesar de la existencia de déficits en otros dominios cognitivos. Sin embargo, hemos encontrado que los problemas en la memoria verbal a corto plazo podrían ser subyacentes a los déficits existentes en la memoria de trabajo e inteligencia presentes en esta población, así como en la memoria visual a corto plazo podrían estar interfiriendo los problemas presentes en estos pacientes en coordinación motora e inteligencia.

Los únicos trabajos que podrían relacionarse con estos hallazgos son, por un lado, el de Silver y cols., (2003) que llevaron a cabo un estudio en el que pretendían comprobar si los déficits en memoria de trabajo (verbal y espacial) están a la base de otros déficits neuropsicológicos en pacientes con esquizofrenia. Lo que encontraron fue una correlación de esta variable cognitiva con la orientación visual, la memoria visual, la función ejecutiva, la función motora sencilla, la coordinación visomotora, la memoria de objetos y la memoria de caras. Por otro lado, Cirillo y Seidman (2003) llevaron a cabo una revisión en la que recogen trabajos que pretendían demostrar la posible influencia o relación entre variables cognitivas como la inteligencia o la atención y la memoria verbal declarativa. Uno de estos trabajos es el de Seidman y cols., (2002<sup>a</sup>) quienes encontraron déficits en memoria verbal en comparación con los controles sanos tras igualar la muestra en inteligencia. Entre los trabajos que se centran en demostrar la posible influencia de la atención en la memoria verbal se encuentran el de Hawkins y cols., (1997), quienes tampoco encontraron asociación entre estas variables. Por otro lado, también existen trabajos que han demostrado que cuando se controlaba el efecto de la memoria de trabajo, se perdían las diferencias encontradas entre los individuos con esquizofrenia y los controles sanos en tareas de recuerdo libre (Stone y cols., 1999<sup>a</sup>). Los datos del presente trabajo podrían constituirse como una aportación más al estudio de la relación entre diferentes dominios cognitivos en las psicosis de inicio precoz, puesto que se ha demostrado una asociación entre la memoria verbal a corto plazo y la memoria de trabajo, así como de la memoria visual a corto plazo y la coordinación motora e inteligencia.

Llevar a cabo estudios que permitan demostrar el alcance y la naturaleza exacta de la relación entre estas variables cognitivas resulta realmente necesario. La atención, la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento, la flexibilidad mental, la capacidad de planificación, la coordinación motora o la inteligencia, son capacidades necesarias para los procesos de codificación, almacenamiento y recuperación de la información verbal y visual, por lo tanto, resulta de gran utilidad conocer si efectivamente la memoria verbal y visual se encuentran alteradas en los pacientes con un primer episodio de psicosis, o si por el contrario, tenemos que dirigir nuestros programas de intervención y tratamientos a la mejora de otras habilidades cognitivas para subsanar estos problemas en la memoria de los individuos que presentan esta patología mental. Debido a ello, se necesitan más trabajos que busquen relaciones entre las diferentes variables cognitivas, así como otro tipo de estudios en el que se explore si la mejora

---

de estas habilidades cognitivas supone una mejora en la memoria verbal o visual de estos pacientes.

### **6.3. El Cannabis Podría Modificar El Rendimiento En Memoria Visual De Los Primeros Episodios De Psicosis**

Otro de los hallazgos de este trabajo es la influencia que tiene el consumo previo de cannabis en el rendimiento cognitivo, concretamente en la memoria visual a corto plazo de los primeros episodios de psicosis ocurridos en la infancia y la adolescencia. Sin embargo, tenemos que ser cautos a la hora de mencionar estos resultados puesto que, la memoria visual a corto plazo se ha obtenido a través del tiempo de realización de la tarea, es decir, la medida es sobre la eficiencia en la realización de la prueba. No obstante, la precisión de la ejecución de la tarea de memoria visual no es mejor que la de los controles.

Los estudios que analizan la relación entre el consumo de cannabis y la memoria visual a corto plazo, demuestran que existe una interacción estadísticamente significativa entre el tipo de sujeto de estudio y el consumo de cannabis. Desde un punto de vista *no formal* decimos que existe interacción entre dos factores cuando el efecto de uno de ellos sobre la variable independiente no es el mismo en todos los niveles del otro factor (Kirk, 1995; Maxwell y Delaney, 2004; Everitt y Howell, 2005). En nuestro estudio, la interacción obtenida sugiere que aquellos pacientes que han consumido cannabis presentan un rendimiento en memoria visual superior al de los pacientes que no consumen, de manera que este rendimiento se acerca al de los sujetos sanos (siempre considerando que se trata de la eficiencia en la realización de la prueba y no de la precisión de la ejecución de la misma). Sin embargo, este efecto de mejora del rendimiento en los consumidores de cannabis no se ha observado en los controles. Estos resultados tan sólo demuestran la tercera hipótesis planteada para este estudio en parte, puesto que solamente se ha encontrado relación entre el consumo de cannabis y una de las variables que evalúan la memoria visual, mientras que no se ha encontrado esta asociación con ninguna otra variable de memoria.

El único trabajo que hemos hallado que ha obtenido unos resultados equiparables a estos es el llevado a cabo por el grupo de investigación de Yücel y cols. (2010), en el que encuentran que los primeros episodios de psicosis que consumen cannabis rinden mejor que los que no consumen en memoria visual. Sin embargo, la muestra de pacientes que utilizan tiene una

media de edad de veinte años, puesto que no se trata de psicosis de inicio en la infancia o adolescencia.

Hasta el momento, la mayor parte de los trabajos que han intentado descifrar el papel que juega el cannabis en el rendimiento neuropsicológico de pacientes con un primer episodio psicótico se han llevado a cabo en muestras de pacientes adultos (Stirling y cols., 2005; McCleery y cols., 2006; Rodríguez-Sánchez y cols., 2010). Concretamente, sólo se ha encontrado un trabajo centrado en demostrar la influencia que el consumo de cannabis previo a la aparición del primer episodio tiene en el funcionamiento cognitivo de una muestra de niños y adolescentes en su primer episodio de psicosis (de la Serna y cols., 2010). Este grupo ha encontrado que los pacientes que habían consumido cannabis presentaban un mejor rendimiento en función ejecutiva y atención comparado con los que no habían consumido, pero no encontraron estos mismos resultados en memoria verbal y memoria de trabajo, hallazgos que siguen la misma línea que los presentados en este trabajo, puesto que tampoco se ha encontrado que el consumo de cannabis influya en la memoria verbal de los pacientes con psicosis de inicio temprano que han consumido cannabis.

Este *efecto paradójico* del cannabis ha sido reportado por diferentes trabajos (Løberg y Hugdahl, 2009; de la Serna y cols., 2010; Ruiz-Veguilla y cols., 2012). Uno de los principales trabajos y más recientes que ha demostrado este efecto es el estudio de James y cols., (2011) donde encuentran que el consumo de cannabis en la adolescencia temprana aumenta el déficit de sustancia blanca y gris en adolescentes con esquizofrenia de inicio temprano.

Contrariamente a la intuición, se ha hallado al estudiar la relación entre la función cognitiva y consumo de cannabis en los pacientes con psicosis, que una historia de consumo de cannabis en esta población no está asociada con una peor función cognitiva (Bersani y cols., 2002; Joyal y cols., 2003; Stirling y cols., 2005; Ruiz-Veguilla y cols., 2009). De hecho, nuestro estudio sugiere que el consumo de cannabis se asocia con una mejor memoria visual en los primeros episodios psicóticos de inicio temprano.

Para explicar esta paradoja, proponemos varias explicaciones posibles.

En primer lugar, las personas con esquizofrenia que consumen cannabis siguen una ruta diferente en el desarrollo de la enfermedad que incluye “un menor número de anomalías en el

desarrollo neurológico” (Ruiz-Veguilla y cols., 2009). Esta vía dependerá del equilibrio entre los factores ambientales y no ambientales. La hipótesis del neurodesarrollo sugiere que los problemas o alteraciones que ocurren ya en el final del segundo mes de gestación o a principios del primer trimestre, están relacionados con la activación de circuitos neuronales patológicos durante la adolescencia que conducen a la aparición de los síntomas positivos y negativos propios de la enfermedad de la esquizofrenia (Fatemi y Folsom, 2009; Murray y Lewis, 1987). Durante la adolescencia, los factores ambientales interactúan con el “cerebro” y esto “ayuda” a desarrollar esquizofrenia. El factor ambiental más estudiado hasta ahora es el consumo de cannabis (Kavanagh y cols., 2004). Tenemos la hipótesis de que, según el “estado del cerebro”, los factores ambientales juegan un papel más o menos importante. Por ejemplo, el 38% de los pacientes con un primer episodio de psicosis nunca han probado el cannabis antes del inicio de su enfermedad (Ruiz-Veguilla y cols., 2008). Stirling y cols. (2005) y Ruiz-Veguilla y cols. (2009), sugieren que los sujetos que fuman cannabis antes del inicio de la psicosis muestran un menor número de marcadores de neurodesarrollo anormal.

La segunda explicación se refiere al efecto directo del cannabis en el Sistema Nervioso Central (SNC). Hay evidencia que indica que el consumo de cannabis puede ofrecer efectos neuroprotectores en algunas situaciones (Fernández-Ruiz, 2009). Se ha demostrado que el *tetrahidrocannabinol* (THC) y el *cannabidiol* pueden proteger las neuronas estriales de la muerte en condiciones de disfunción mitocondrial y estrés oxidativo (Fernández-Ruiz, 2009). La activación de los receptores cannabinoides por estos compuestos puede normalizar la homeostasis del glutamato y reducir la inflamación causada por la activación glial. Además, la activación del receptor cannabinoide protege a las neuronas del hipocampo y el cerebelo frente a la privación de la excitotoxicidad, la hipoxia y la glucosa, así como disminuye la pérdida de neuronas después de la isquemia cerebral o un traumatismo craneoencefálico (Ramírez y cols., 2005). Estos efectos neuroprotectores parecen estar mediados por la inhibición de la liberación de glutamato y la reducción de la afluencia de calcio.

La excitotoxicidad mediada por glutamato, ha sido sugerida como un proceso clave en el desarrollo y progresión de la esquizofrenia (Stone y cols., 2007). En consecuencia, el consumo crónico de cannabis puede proteger las neuronas del cerebro de este proceso tóxico y reducir el daño neurológico en pacientes con un primer episodio de psicosis. Por otro parte, los efectos neuroprotectores de compuestos cannabinoides, también pueden ser ejercidos debido

a las propiedades antioxidantes de los receptores cannabinoides independientes (Hampson y cols., 1998; Lastres-Becker y cols., 2005).

Sin embargo, se ha demostrado que la estimulación del sistema cannabinoide endógeno estimula la proliferación de células progenitoras neurales (Aguado y cols., 2005). Este proceso ha sido considerado como una nueva forma de plasticidad del cerebro, por lo que la lesión cerebral minimiza o reduce la intensidad del daño (Aguado y cols., 2005). Por lo tanto, el consumo de cannabis puede activar las estructuras neurogénicas y estimular la proliferación de progenitores de células que se diferencian de las neuronas, lo que permitiría que las neuronas lesionadas presentes en los pacientes con esquizofrenia puedan ser reemplazadas. Este efecto podría explicar también la presencia de un mejor funcionamiento de la memoria visual en pacientes con un primer episodio psicótico que consumen cannabis.

Se ha demostrado que los pacientes con un primer episodio de psicosis que consumían cannabis de forma continuada tienen una disminución más pronunciada en el volumen cerebral que los pacientes con esquizofrenia que no consumen cannabis (Rais y cols., 2008). Sin embargo, los sujetos que comenzaron a consumir cannabis antes de los 17 años, presentaron un flujo sanguíneo cerebral significativamente más alto que aquellos que se iniciaron en el consumo de cannabis más tarde (Wilson y cols., 2000). Este aumento de flujo también favorecer un mejor rendimiento cognitivo.

Finalmente, la última explicación implica la comprensión de la asociación entre el consumo de cannabis y la función cognitiva, de manera que el deterioro de la función cognitiva se asocia con ciertas características clínicas que limitan el acceso al cannabis que tendría una persona. Está bien documentado que existe una fuerte correlación entre el deterioro de la función cognitiva y los síntomas negativos (Caligiuri y Lohr, 1994; Woods y cols., 1986; Flyckt y cols., 1999; Ruiz-Veguilla y cols., 2008; Ruiz-Veguilla y cols., 2009), así como un peor ajuste premórbido y funcionamiento (Quitkin y cols., 1976; Kolakowska y cols., 1985). El ajuste premórbido y/o los síntomas negativos podrían ser un factor de confusión entre el deterioro de la función cognitiva y el “no consumo” de cannabis. Es bien sabido que el cannabis es una droga recreativa. Para buscar y consumir drogas, el individuo debe tener las habilidades sociales necesarias que le permitan relacionarse en ambientes de consumo de drogas y facilitar el acceso a las mismas (Bersani y cols., 2002). En consecuencia, los pacientes con esquizofrenia, con presencia de sintomatología negativa y un pobre ajuste premórbido social, tendrán más limitado el acceso a las drogas. Este grupo de pacientes, con un peor ajuste

premórbido social y la presencia de sintomatología negativa, tienen mayor probabilidad de presentar peor función cognitiva (Quitkin y cols., 1976; Kolakowska y cols., 1985; Woods y cols., 1986; Caligiuri y Lohr, 1994; Flyckt y cols., 1999; Bersani y cols., 2002; Ruiz-Veguilla y cols., 2008). Los resultados de presente trabajo van en la misma línea de los citados más arriba, puesto que se ha encontrado que los pacientes que no consumen cannabis presentan un peor ajuste premórbido social y académico en la infancia, la presencia de más alteraciones en el desarrollo infantil, así como un peor funcionamiento cognitivo que los pacientes que consumen cannabis. Sin embargo, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la sintomatología de los pacientes que consumen frente a los que no consumen.

#### **6.4. Limitaciones Y Perspectivas Futuras**

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es el pequeño tamaño de la muestra, que contribuye al incremento del *error tipo II* debido al bajo poder estadístico, hecho que se observa en algunas de las variables de memoria analizadas. Por otra parte, sería conveniente tener varias medidas de un mismo dominio cognitivo, obtenidas a partir de diferentes pruebas neuropsicológicas para dar más consistencia y fiabilidad a los resultados, ya que se ha demostrado que las diferencias encontradas entre unos estudios y otros podrían deberse precisamente, al tipo de las pruebas cognitivas utilizadas (Rossell y Batty, 2008).

Como líneas de trabajo para el futuro, convendría aumentar el tamaño muestral para lograr una mayor fiabilidad y precisión de los resultados obtenidos. Por otra parte, realizar un estudio de cohorte prospectivo de los dos grupos (pacientes y controles) (Rais y col., 2008), de manera que podamos comprobar y confirmar de manera más consistente y válida los resultados obtenidos, conocer el efecto que puede tener el consumo de cannabis en la muestra estudiada y su alcance a nivel cerebral mediante la técnica de neuroimagen.

## **CONCLUSIONES**

## 7. CONCLUSIONES

Los pacientes con un Primer Episodio de Psicosis ocurrido en la infancia o la adolescencia, presentan alteraciones, en el aprendizaje, codificación, almacenamiento y recuperación de la información verbal a corto y a largo plazo, en la reproducción visual a corto plazo, así como, en la atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, coordinación motora e inteligencia. Sin embargo, no presentan daños en el reconocimiento demorado de la información verbal, en flexibilidad mental ni en la capacidad de planificación, cuando son comparados con sujetos control.

Los diferentes dominios cognitivos analizados como son, memoria verbal y visual, atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, capacidad de planificación, flexibilidad mental, coordinación motora e inteligencia se relacionan entre sí, de forma que el estudio y trabajo sobre uno de estos dominios cognitivos no puede entenderse sin el estudio y trabajo del resto de dominios cognitivos.

El consumo de cannabis en los Primeros Episodios de Psicosis ocurridos en la infancia y la adolescencia se asocia a una conservación de las habilidades relacionadas con la memoria visual a corto plazo, y por tanto, de menos deficiencias en comparación con el grupo de Primeros Episodios de Psicosis que no consumen dicha sustancia, acercándose a la ejecución mostrada por los controles sanos que no consumen cannabis.

Por último, los datos de este estudio suponen un apoyo más el desarrollo de las nuevas clasificaciones de las enfermedades mentales, según las cuales, se están estableciendo las alteraciones cognitivas como un criterio más para el diagnóstico de la esquizofrenia (Keefe y Fenton, 2007). Además, la psicosis de inicio en la infancia y la adolescencia se está consolidando como una oportunidad para comprobar cómo los mecanismos implicados en una enfermedad pueden afectar a la función cognitiva y a su trayectoria.

# **BIBLIOGRAFÍA**

## 9. BIBLIOGRAFÍA

Addington J., Addington D., 1998. Effect of substance misuse in early psychosis. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, 172: 134-6.

Addington J., Addington D., 2002. Cognitive functioning in first episode schizophrenia. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 27: 188-92.

Addington J., Saeedi H., Addington D., 2005. The course of cognitive functioning in first episode psychosis: Changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia Research*. 78:1:35-43.

Addington A.M., Gornick M., Duckworth J., Sporn A., Gogtay N., Bobb A., Greenstein D., Lenane M., Gochman P., Baker N., Balkissoon R., Vakkalanka R.K., Weinberger D.R., Rapoport J.L., Straub R.E., 2004. GAD1 (2q31.1), which encodes glutamic acid decarboxylase (GAD67), is associated with childhood-onset schizophrenia and cortical gray matter volume loss. *Molecular Psychiatry*. 10: 581-8.

Aguado T., Monory K., Palazuelos J., Stella N., Cravatt B., Lutz B., Marsicano G., Kokaia Z., Guzmán M., Galve-Roperh I., 2005. The endocannabinoid system drives neural progenitor proliferation. *The Journal of Neuroscience*. 26: 1551-61

Alda M., Ahrens B., Lit W., Dvorakova M., Labelle A., Zvolsky P., Jones B., 1996. Age of onset in familial and sporadic schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 93: 447-50

Alaghband-Rad J., McKenna K., Gordon C.T., Albus K.E., Hamburger S.D., Rumsey J.M., Frazier J.A., Lenane M.C., Rapoport J.L., 1995. Childhood-onset schizophrenia: the severity of premorbid course. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 34: 1273-83.

Aleman A., Kahn R.S., Selten J.P., 2003. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from metanalysis. *Archive of General Psychiatry*. 60: 565-71.

Allardyce J., McCreddie R.G., Morrison G., van Os J., 2007. Do symptom dimensions or categorical diagnoses best discriminate between known risk factor for psychosis? *Social Psychiatry and psychiatric Epidemiology*. 42: 429-437.

American Psychiatric Association., 1980. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III, 3<sup>rd</sup> ed. Washington, DC, *American Psychiatric Press*.

American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR, 4<sup>th</sup> ed. Washington, DC, *American Psychiatric Association Press*.

Andreasen N.C., 1995. The validation of psychiatric diagnosis: new models and approaches (editorial) . *American Journal of Psychiatry*. 152: 161–162

Andreasen N.C., Olsen S., 1982. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation . *Archives of General Psychiatry*. 39: 789–794.

Antonova E., Sharma T., Morris R., Kumari V., 2004. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia Research*. 70:117-45.

Arseneault L., Cannon M., Poulton R., Murray R., Caspi A., Moffitt T.E., 2002. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *The British Medical Journal*. 325: 1212-3.

Athanasu L., Mattingsdal M., Kahler A.K., Brown A., Gustafsson O., Agartz I., y cols., 2010. Gene variants associated with schizophrenia in a Norwegian genome-wide study are replicated in a large European cohort. *Journal of Psychiatry Research*. 44: 748-53.

Atkinson R.C. y Shiffrin R.C., 1968. Human memory: a proposed system and its control processes. En K. W. Spence (Ed.) *The Psychology of learning and motivation: Advances in research and theory* Vol. 2, pp. 89-195. *New York. Academic Press*.

Axelrod B.N. y Ryan J.J., 2000. Prorating Weschler Adult Intelligence Scale-III Sumary Scores. *Journal of Clinical Psychology*. 56: 807-811

Bak M., Krabbendam L., Janssen I., de Graaf R., Vollebergh W., van Os J., 2005. Early trauma may increase the risk for psychotic experiences by impacting on emotional response and perception of control. *Act Psychiatric Scandinavian*. 112: 360-6.

Barlatti S., De Peri L., Deste G., Fusar-Poli P., Vita A., 2012. Cognitive remediation in the early course of schizophrenia: a critical review. *Current Pharmaceutical Design*. 18: 534-41.

Barnes T.R., Mutsatsa S.H., Hutton S.B., Watt H.C., Joyce E.M., 2006. Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 188: 237-42.

Barrantes-Vidal N., Aguilera M., Campanera S., Fatjó-Vilas M., Guitart M., Miret S., Valero S., y Fañanás L., 2010. Working memory in siblings of schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*. 95: 70-5.

Barrigón, M.L., Gurpegui, M., Ruiz-Veguilla, M., Díaz, F.J., Anguita, M., Sarramea, F., y Cervilla J., 2010. Temporal relationship of first-episode non-affective psychosis with cannabis use: a clinical verification of an epidemiological hypothesis. *Journal Pshychiatry Research*. 44: 413-20.

Bedwell J.S., Keller B., Smith A.K., Hamburger S., Kumra S., Rapoport J.L., 1999. Why does postpsychotic IQ decline in childhood-onset schizophrenia? *The American Journal of Psychiatry*. 156: 1996–1997.

Berrios G.E., Hauser R., 1988. The early development of Kraepelin's ideas on classification: a conceptual history. *Psychological Medicine*. 12: 813–821.

Bersani G., Orlandi V., Gherardelli S., Pancheri P., 2002. Cannabis and neurological soft sings in schizophrenia: absence of relationship and influence on psychopathology. *Psychopathology*. 35: 289-95

Bettes B.A., Walker E., 1987. Positive and negative symptoms in psychotic and other psychiatrically disturbed children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 28: 555-68

Bilder R., Goldman R., Robinson R., Reiter G., Bell L., Bates J., 2000. Neuropsychology of first-episode cigarette use: initial characterization and clinical correlates. *The American Journal of Psychiatry*. 157: 549-59.

Bleuler E., 1911. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. Reprinted 1950 (trans. And ed. J. Zinkin). *New York: International Univ. Press*.

Bleuler E., 1976. Berlin, Germany: Springer Verlag; 1920. English translation: *Textbook of Psychiatry*. *New York, NY: Arno Press*. (1920) *Lehrbuch der Psychiatrie*.

Bower G.H., 2000. A brief history of memory research. En E. Tulving y F. I. M. Craik. *The Oxford Handbook of Memory*. Oxford: *Oxford University Press*.

Braff L. D., Freedman R., Schork N. J., Gottesman I. I., 2007. Deconstructing Schizophrenia: An Overview of the Use of Endophenotypes. *Schizophrenia Bulletin*. 1: 21-32

Brewer W.J., Francey S.M., Wood S.J., Jackson H.J., Pantelis C., Phillips L.J., Yung A.R., Anderson V.A., McGorry P.D., 2005. Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first episode psychosis. *The American Journal of Psychiatry*. 162: 71–78

Brickman A.M., Buchsbaum M.S., Bloom R., Bokhoven P., Paul-Oudouard R., Haznedar M.M., Dahlman K.L., Hazlett E.A., Aronowitz J., Heath D., Shihabuddin L., 2004. Neuropsychological functioning in first-break, never-medicated adolescents with psychosis. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 192: 615-22

Broadbent D.E., 1958. *Perception and communication*. London: *Pergamon Press*.

Broadbent D. E., 1971. *Decision and Stress*. London: *Academic Press*.

Bühler B., Hambrecht M., Löffler W., an der Heiden W., Häfner H., 2002. Precipitation and determination of the onset and course of schizophrenia by substance abuse: a retrospective and prospective study of 232 population-based first illness episodes. *Schizophrenia Research*. 54: 243-51.

Caligiuri M.P., and Lohr J.B., 1994. A disturbance in the control of muscle force in neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*. 35: 104-11.

Campbell A.M., Evans M., Thomson J.L., Williams M.J., 1971. Cerebral atrophy in young cannabis smokers. *Lancet*. 2: 1219-24.

Cannon T.D., Rosso I.M., Hollister J.M., Bearden C.E., Sanchez L.E., Hadley T., 2000. A prospective cohort study of genetic and perinatal influences in the etiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 26: 351-66.

Cannon-Spoor H.E, Potkin S.G., Wyatt R.J., 1982. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 8: 470-84.

Caplan R., Foy J.G., Asarnow R.F., Sherman T., 1990. Information processing deficits of schizophrenic children with formal thought disorder. *Psychiatry Research*. 31: 169-77.

Carpenter W.T., Bustillo J.R., Thaker G.K., Van Os J., Krueger R.F., Green M.J., 2009. The psychoses: Cluster 3 of the proposed meta-structure for DSM-V and ICD-11 . *Psychological Medicine*. 39: 2025–2042.

Carey K.B., Carey M.P., Simons J.S., 2003. Correlates of substance use disorder among psychiatric outpatients: focus on cognition, social role functioning, and psychiatric status. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 191: 300-8.

Castle D.J., Scott K., Wessely S., Murray R.M., 1993. Does social deprivation during gestation and early life predispose to later schizophrenia?. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*. 28: 1-4

Castle D., Murray R.M., 1991. The neurodevelopmental basis of sex differences in schizophrenia. *Psychological Medicine*. 21: 565-75

Cervellione K. L., Burdick K. E., Cottone J. G., Rhinewine J. P., Kumra S., 2007. Neurocognitive deficits in adolescents with schizophrenia: longitudinal stability and predictive utility for short-term functional outcome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 46: 867–878.

## Bibliografía

---

Cirillo M.A., Seidman L.J., 2003. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychology*. Rev Vol 13, nº 2

Clouston T.S., 1904. *Clinical Lectures on Mental Diseases*. 6<sup>th</sup> ed London, UK: *J&A Churchill*.

Cohen J., 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Lawrence Erlbaum. Hillsdale.

Compton W.M., Guze S.B., 1995. The neo-Kraepelinian revolution in psychiatric diagnosis. *European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience*. 245: 196-201.

Corral S., Arribas D., Santamaría P., Sueiro M.J., Pereña J., 2007. WISC-IV, Escala de Inteligencia de Weschler para Niños, Cuarta Edición. *Adaptación Española, Ed. TEA Ediciones*

Craddock N., Owen M.J., 2005. The beginning of the end for the Kraepelinian dichotomy. *The British Journal of Psychiatry*. 186: 364–366.

Crow T.J., 1980. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process?. *British Medical Journal*. 280: 66–68.

Crow T.J., 1985. The two-syndrome concept: origins and current status. *Schizophrenia Bulletin*. 11: 471–486.

Cuesta M., Peralta V., Zarzuela A., 2000. Neuropsicología y esquizofrenia. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 23: 51-62.

D'Souza D.C., Abi-Saab W.M., Madonick S., Forselius-Bielen K., Doersch A., Braley G., Gueorguieva R., Cooper T.B., Krystal J.H., 2005. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biological Psychiatry*. 57: 594-608.

David A.S., Malmberg A., Brandt L., Allebeck P., Lewis G., 1997. IQ and risk for schizophrenia: a population-based cohort study. *Psychological Medicine*. 27: 1311–1323.

De la Peña F., Ulloa R., Higuera F., Ortiz S., Arechavaleta B., Foullux C., Nogales I., Márquez P., Hernández L., Domínguez E., 2002. Interrater reliability of the Spanish version of the K-SADS-

PL- American Academy of Child & Adolescents Psychiatry Annual Meeting. *San Francisco, CA, Oct 22-27, 2002, New Research Poster A35, Scientific Proceedings page 35.*

De La Serna E., Mayoral M., Baeza I., Arango C., Andrés P., Bombín I., González C., Rapado M., Robles O., Rodríguez-Sánchez J.M., Zabala A., Castro-Fornieles J., 2010. Cognitive functioning in children and adolescents in their first episode of psychosis. *The Journal of Nervous and Mental Disease.* 198: 159-162.

Degenhardt L., Hall W., Lynskey M., 2003. Testing hypotheses about the relationship between cannabis use and psychosis. *Drug and Alcohol Dependence.* 71: 37-48.

Dervaux A., Laqueille X., Bourdel M.C., Leborgne M.H., Olié J.P., Léo H., Krebs M.O., 2003. Cannabis and schizophrenia: demographic and clinical correlates. *L'Encéphale.* 29: 11-7.

Dikeos D.G., Wickham H., McDonald C., Walshe M., Sigmundsson T., Bramón E., Grech A., Toulopoulou T., Murray R.M., Sham P., 2006. *British Journal of Psychiatry.* 189: 346-353.

Dixon L., Haas G., Weiden P.J., Sweeney J., Frances A.J., 1991. Drug abuse in schizophrenic patients: clinical correlates and reasons for use. *The American Journal of Psychiatry.* 148:224-30.

Duarte-Arbolea A., Moreno-Calle T., Pelayo-Terán J.M., Barbás-Calvo P., González-Blanch C., Rodríguez-Sánchez J.M., Crespo-Facorro B., 2008. *Las fases iniciales de las enfermedades mentales: Efectos neuropsicológicos del consumo de cannabis en la esquizofrenia, pp: 91-94.*

Duke P.J., Pantelis C., McPhillips M.A., Barnes T.R., 2001. Comorbid non-alcohol substance misuse among people with schizophrenia: epidemiological study in central London. *The Journal of Mental Disease.* 179: 509-13.

Elliott R., 2003. Executive functions and their disorders. *British Medical Bulletin.* 65: 49–59.

Emslie H., Wilson F.C., Burden V., Nimmo-Smith I., Wilson B.A., 2003. Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome for Children (BADS-C). *London, UK: Thames Valey Test Company. Ed. Harcourt Assessment.*

Everitt B.S. y Howell D.C. 2005. Encyclopedia of statistics in behavioral science (vol. 2, pp. 929-933). *Chichester, Sussex: Wiley*.

Fagerlund B., Pagsberg A.K., Hemmingsen R.P., 2006. Cognitive deficits and levels of IQ in adolescent onset schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophrenia Research*. 85: 30-39.

Fatemi S.H. y Folsom T.D., 2009. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophrenia Bulletin*. 35: 528-48.

Feighner J.P., Robins E., Guze S.B., Woodruff R.A. Jr, Winokur G., Munoz R., 1972. Diagnostic criteria for use in psychiatric research . *Archives of General Psychiatry*. 26: 57-63.

Fernández-Ruiz J., 2009. The endocannabinoid system as a target for the treatment of motor dysfunction. *British Journal of Pharmacology*. 156: 1029-40.

Ferrarelli F., 2013. Endophenotypes and biological markers and of schizophrenia: from biological signs of illness to novel treatment targets. *Current Pharmaceutical Design*. Feb 13. [Epub ahead of print]

Fioravanti M., Bianchi V., Cinti M.E., 2012. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated meta-analysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*. 12: 64.

Flyckt L., Sydow O., Bjerkenstedt L., Edman G., Rydin E., Wiesel F.A. 1999. Neurological signs and psychomotor performance in patients with schizophrenia, their relatives and healthy controls. *Psychiatry Research*. 86: 113-29.

Frangou S., Hadjulis M. y Vourdas A., 2008. The Maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function over a 4-year follow-up period. *Schizophrenia Bulletin*. 34: 52-59.

Frangou S., 2010. Cognitive function in early onset schizophrenia: a selective review. *Frontiers in Human Neuroscience*. 3: 79.

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. *The American Journal of Psychiatry*. 159: 1183-1189.

Galdós P., Van Os J., Murray R.M., 1993. Puberty and the onset of psychosis. *Schizophrenia Research*. 10: 7-14.

Gaoni Y., Mechoulam R., 1964. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish. *Journal of the American Chemical Society*. 86: 1646–1647.

Garralda M.E., 1984. Hallucinations in children with conduct and emotional disorders: I. *The clinical phenomena*. *Psychological Medicine*. 14: 589-96.

Garralda M.E., 1985. Characteristics of the psychosis of late onset in children and adolescent: comparative study of hallucinating children. *Journal of adolescence*. 8: 195-207.

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., Stöber G., Willinger U., Murray R.M., 1999. Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*. 25: 413-23.

Gershon E.S., Alliey-Rodriguez N., Liu C., 2011. After GWAS: Searching for Genetic Risk for Schizophrenia and Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*. 168:2 53-6.

Gillberg C., 2001. Epidemiology of early onset schizophrenia. Schizophrenia in children and adolescents. Ed. Remschmidt, pp. 43-59. *Cambridge University*.

Gillberg C., Wahlström J., Forsman A., Hellgren L., Gillberg I.C., 1986. Teenage psychoses: epidemiology, classification and reduced optimality in the pre-, peri- and neonatal periods. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and allied disciplines*. 27: 87-98.

Goldberg T.E., David A., Gold J.M., 1993. Neurocognitive deficits in schizophrenia. In: Hirsch SR, Weinberger DR, eds . Cambridge MA: Blackwell Publishing; *Schizophrenia*, pp. 168–184.

Golden C.J., 2007. Stroop Color and Word Test. 5<sup>th</sup> Edition. Spanish translation and adaptation. *Ed. TEA Editions*.

González-Blanch C., Crespo-Facorro B., Álvarez-Jiménez M., Rodríguez-Sánchez J.M., Pelayo-Terán J.M., Pérez-Iglesias R., Vázquez-Barquero J.L., 2007. Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *Journal of Psychiatry Research*. 41: 968-77.

González-Blanch C., Rodríguez-Sánchez J.M., Pérez-Iglesias R., Pardo-García G., Martínez-García O., Vázquez-Barquero J.L., Crespo-Facorro B., 2010. First-episode schizophrenia patients neuropsychologically within the normal limits: evidence of deterioration in speed of processing. *Schizophrenia Research*. 119: 18-26.

Gordon C.T., Frazier J.A., McKenna K., Giedd J., Zametkin A., Zahn T., Hommer D., Hong W., Kaysen D., Albus K.E., 1994. Childhood-onset schizophrenia: an NIMH study in progress. *Schizophrenia Bulletin*. 20: 697-712.

Gornick M.C., Addington A.M., Sporn A., Gogtay N., Greenstein D., Lenane M., Gochman P., Ordonez A., Balkissoon R., Vakkalanka R., Weinberger D.R., Rapoport J.L., Straub R.E., 2005. Dysbindin (DTNBP1, 6p22.3) is associated with childhood-onset psychosis and endophenotypes measured by the Premorbid Adjustment Scale (PAS). *Journal of Autism and Developmental Disorder*. 35: 831-8.

Gottesman I.I., Gould T.D., 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *American Journal of Psychiatry*. 160: 636–645.

Goulding SM, Leiner AS, Thompson NJ, Weiss PS, Kaslow NJ, Compton MT., 2008. Family strengths: a potential determinant of the duration of untreated psychosis among hospitalized African-American first-episode patients. *Early Intervention in Psychiatry*. 2: 162-8.

Groom M.J., Jacson G.M., Calton T.G., Andrews H.K., Bates A.T., Liddle P.F., Hollis C., 2008. Cognitive deficits in early-onset schizophrenia spectrum patients and their non-psychotic sibling: a comparison with ADHD. *Schizophrenia Research*. 99: 85-95.

Haberlandt K., 1999. Human Memory: Exploration and Application. *Needham Heights, MA: Allyn & Bacon*.

Hambrecht M., Hafner H., 1996. Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 40: 1155-63.

Hambrecht M., Hafner H., 2000. Cannabis, vulnerability, and the onset schizophrenia: an epidemiological perspective. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 34: 468-75.

Hampson A.J., Grimaldi M., Axelrod J., Wink D., 1998. Cannabidiol and Delta9-tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 95: 8268-73.

Harvey P.D., Howanitz E., Parella M., White L., Davidson M., Mohs R.C., Hoblyn M.D., Kenneth L.D., 1998. Symptoms, cognitive functioning and adaptative skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *American Journal of Psychiatry*. 155: 1080-1086.

Hawkins K.A., Sullivan T.E., Choi E.J., 1997. Memory deficits in schizophrenia: Inadequate assimilation or true amnesia? Findings from Weschler Memory Scale-Revised. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 22: 169-179.

Hay P. J., 2009. Post-Partum Psychosis: Which Women Are at Highest Risk? *PLOS Medicine*. 6: e1000027.

Heaton R.K., Gladsjo J.A., Palmer B.W., Kuck J., Marcotte T.D., Jeste D.V., 2001. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia . *Archives of General Psychiatry*. 58: 24–32.

Hecker E., 1871. Hebephrenia: a contribution to clinical psychiatry. *Archiv für pathologische Anatomie und für klinische Medizin*. 52: 394-429.

Heinrichs R.W., 2005. The primacy of cognition in schizophrenia. *The American Psychologist*. 60: 229–242.

Henquet C., Krabbendam, Spauwen J., 2005. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis and psychotic symptoms in young people. *BMJ (Clinical research ed.)*. 330: 11.

Heston L.L., 1966. Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *British Journal of Psychiatry*. 112: 819-825.

Hoff A., Riordan H., O'Donnell D.W., Morris L., DeLisi L., 1992. Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *American Journal of Psychiatry*. 149: 898-903.

Hollis C., 2000. The adult outcome of child and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. *American Journal of Psychiatry*. 157: 1652-59.

Hollis C., 2003. Developmental precursors of child and adolescent-onset schizophrenia and affective psychosis: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. *The British Journal of Psychiatry*. 182: 37-44.

Holmén A., Juuhl-Langseth M., Thormodsen R., Melle I., Rund B.R., 2009. Neuropsychological profile in early-onset schizophrenia-spectrum disorders: measured with the MATRICS battery. *Schizophrenia Bulletin*. 36: 852-9.

Ingason A., Rujescu D., Cichon S., Sigurdsson E., Sigmundsson T., Pietilainen O.P., y cols., 2009. Copy number variations of chromosome 16p13.1 region associated with schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 16: 17–25

James A., Hough M., James S., Winmill L., Burgue L., Nijhawan S., Matthews P.M., Zarei M., 2011. Greater white and grey matter changes associated with early cannabis use in adolescent-onset schizophrenia (AOS). *Schizophrenia Research*. 128: 91–97.

Jenkins D. E., Bahar D., Chofnas I., Foster R., Barkley H. T., Whitcomb F, and Foster M., 1960. The Clinical Problem of Infection with Atypical Acid-Fast Bacilli. *Transaction of de American Clinical and Climatological Association*. 71: 21–33

Joyal C.C., Hallé P., Lapierre D., Hodgins S., 2003. Drug abuse and/or dependence and better neuropsychological performance in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* (letter). 63: 297-99.

Kahlbaum K.L., 1863. *The Grouping of Psychiatric Diseases and the Classification of Mental Disturbances*. Danzig, Germany: Kafemann.

Kaufman J., Birmaher B., Brent D., Rao U., Flynn C., Moreci P., Williamson D., Ryan N., 1997. Schedule for affective disorders and schizophrenia for schoolage children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 36: 980-8.

Kallman F.J., Roth B., 1956. Genetic aspects of preadolescent schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 112: 599-606.

Kasanin J., 1933. The acute schizoaffective psychosis. *The American Journal of Psychiatry*. 90: 97–126.

Karayiorgou M., Simon T.J., Gogos J.A., 2010. 22q11.2 microdeletions: linking DNA structural variation to brain dysfunction and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*. 11: 402-16.

Kavanagh D.J., Waghor G., Jenner L., Chant D.C., Carr V., Evans M., Hemnan H., Jablensky A., McGrath J.J., 2004. Demographic and clinical correlates of comorbid substance use disorders in psychosis: multivariate analyses from an epidemiological sample. *Schizophrenia Research*. 66: 115-24.

Kay S.R., Opler R.A., Fiszbein A., 1986. Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). *Rating Manual*.

Keefe R.S.E., Fenton W.S., 2007. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment?. *Schizophrenia Bulletin*. 33: 912-920.

Keefe R.S.E., Perkins D.O., Gu H., Zipursky R.B., Christensen B.K., Lieberman J.A., 2006. A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophrenia Research*. 88: 26-35.

Kelly C., Sharkey V., Morrison G., Allardyce J., McCreadie R.G., 2000. Cognitive function in a catchment-area-based population of patients with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*. 177: 348–353.

Kendell R., Jablensky A., 2003. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *The American Journal of Psychiatry*. 160: 4–12.

Kendler K.S., 1980. The nosologic validity of paranoia (simple delusional disorder): a review. *Archives of General Psychiatry*. 152: 699–706.

Kendler K.S., Gruenberg A.M., Kinney D.K., 1994. Independent diagnoses of adoptees and relatives as defined by DSM-III in the provincial and national samples of the Danish adoption study of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 51: 456-68.

Kendler K.S., Neale M.C., Walsh D., 1995. Evaluating the spectrum concept of schizophrenia in the Roscommon Family Study. *The American Journal of Psychiatry*. 152: 749–754.

Kenny J.T., Friedman L., Finding R.L., Swales T.P., Strauss M.E., Jesberger J.A., Schulz S.C., 1997. Cognitive impairment in adolescents with schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 154: 1613-1615.

Kerlinger F.N., 1973. 2<sup>nd</sup> ed. London, UK: Holt, Rinehart & Winston; Foundations of Behavioural Research.

Kety S.S., Wender P.H., Jacobsen B., Ingraham L.J., Jansson L., Faber B., 1994. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. *Archives of General Psychiatry*. 51: 442–45.

Kirk R.E., 1995. Experimental design. Procedures for the behavioral sciences (3<sup>a</sup> ed.). Belmont, CA: Brooks/Cole.

Kirkpatrick B., Amador X.F., Yale S.A., Bustillo J.R., Buchanan R.W., Tohen M., 1996. The deficit syndrome in the DSM-IV Field Trial. Part II. Depressive episodes and persecutory beliefs. *Schizophrenia. Research*. 20: 79–90.

Kolakowska T., Williams A.O., Jambor K., Arden M., 1985. Schizophrenia with good and poor outcome. III: neurological soft signs, cognitive impairment and their clinical significance. *The British Journal of Psychiatry*. 146: 348-57.

Kolvin I., 1971. Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. *The British Journal of Psychiatry*. 118: 381-4.

Konstantakopoulos G., Loannidi N., Patrikelis P., Soumani A., Oulis P., Sakkas D., Papadimitriou G.N., Ploumpidis D., 2011. Neurocognitive function in clinically stable patients with schizophrenia or bipolar disorder and normal controls. *Psychiatrike* 22: 195-206.

Kraepelin E., 1896. Der Psychologische Versuch in der Psychiatrie. *Psychologie Arbeit*, 1.

Kraepelin E., 1900. *Psychiatrie Psychiatry, A Textbook for Students and Physicians*, 6<sup>th</sup> edition 1 et 2.

Kraepelin E., 1909. *Psychiatrie*. Auflage Leipzig, Austria: Barth. English translation and adaptation by Barclay RM, Robertson GM. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Huntington, NY: Krieger Publishing; 1919 Reprinted 1971.

Kraepelin E., 1919. *Dementia Praecox and Paraphrenia*, Livingston, Edinburgh.

Kraepelin E., 1920. Die Erscheinungsformen des Irreseins. *Zeitschrift für die gesammte Neurologie und Psychiatrie*. 62:1–29. English translation by Marshall H. Patterns of mental disorder. In: Hirsch SR, Shepherd M, eds. *Themes and Variations in European Psychiatry: an Anthology*. Bristol, UK: John Wright & Sons; 1974:7-30.

Kravariti E., Morris R.G., Rabe-Hesketh S., Murray R.M., Frangou S., 2003b. The Maudsley early onset cigarette study: cognitive function in adolescents with recent onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 61: 137-148.

Kravariti E., Morris R.G., Rabe-Hesketh S., Murray R.M., Frangou S., 2007. Comparative profile analysis of cognitive function in recent-onset and chronic patients with adolescent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 94: 240-244.

Kremen W.S., Buka S.L., Seidman L.J., Goldstein J.M., Koren D., Tsuang M.T., 1998. IQ decline during childhood and adult psychotic symptoms in a community sample: a 19-year longitudinal study. *The American Journal of Psychiatry*. 155: 672–677.

Kulkarni J., de Castella A., Smith D., Taffe J., Keks N., Copolov D., 1996. A clinical trial of the effects of estrogen in acutely psychotic women. *Schizophrenia Research*. 20: 247-52.

Kurtz MM., 2005. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophrenia Research*. 74: 15–26.

Kumra S., Wiggs E., Bedwell J., Smith A. K., Arling E., Albus K., Hamburger S. D., McKenna K., Jacobsen L. K., Rapoport J.L., Asarnow R.F., 2000. Neuropsychological deficits in pediatric patients with childhood-onset schizophrenia and psychotic disorder not otherwise specified. *Schizophrenia Research*. 42: 135–144.

Ladd G.W., Herald-Brown S.L., Andrews R.K., 2009. The Child Behavior Scale (CBS) revisited: a longitudinal evaluation of CBS subscales with children, preadolescents, and adolescents. *Psychological Assessment*. 21: 325-39.

Lafayette Instrument, 2002. Grooved Pegboard Test, Model 32025. *User instructions*.

Langfeld G., 1956. The prognosis of schizophrenia. *Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica*. (suppl 110).

Landrø N.I., Ueland T., 2008. Verbal memory and verbal fluency in adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 62: 653–661.

Lastres-Becker I., Molina-Holgado F., Ramos J.A., Mechoulam R., Fernández-Ruíz J., 2005. Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxydopamine toxicity in vivo and in vitro: relevance to Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*. 19: 96-107.

Leeson V.C., Barnes R.E., Harrison M., Matheson E., Harrison I., Mutsatsa S.H., Ron M.A., Joyce E.M., 2010. The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome *Schizophrenia Bulletin* 2: 400-409.

Leonhard K., 1999. Classification of Endogenous Psychoses and their Differentiated Etiology, 2<sup>nd</sup> ed. Vienna, Austria; New York, NY: Springer.

Lewis G., David A., Andreasson S., Allebeck P., 1992. Schizophrenia and city life. *Lancet*. 340: 137-140.

Lezak M.D., 1983. Neuropsychological assessment (2<sup>nd</sup> ed.). New York: Oxford University Press.

Linszen D.H., Dingemans P.M., Lenior M.E., 1994. Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Archives of General Psychiatry*. 51: 273-9.

Løberg E.M., Hugdahl K., 2009. Cannabis use and cognition in schizophrenia. *Frontiers in Human Neuroscience*. 3: 53.

Manolio T.A., Brooks L.D., Collins F.S., 2008. A HapMap harvest of insights into the genetics of common disease. *The Journal of Clinical Investigation*. 118: 1590-605.

Marshall M., Lewis S., Lockwood A., Drake R., Jones P., Croudace T., 2005. Association Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in Cohorts of First-Episode. Systematic Review. *Archives of General Psychiatry*. 62: 975-983.

Massaro D.W., 1975. Experimental psychology and information processing. *Chicago: Rand McNally*.

Massaro D.W., Taylor G.A., Venezky R. L., Jastrzemski J.E., Lucas P.A., 1980. Letter and Word Perception: the Role of Visual Information and Orthographic Structure in Reading. *Amsterdam: North-Holland*.

Mathers D.C., Ghodse A.H., 1992. Cannabis and psychotic illness. *The British Journal of Psychiatry*. 161: 648-53.

Matsumoto H., Takei N., Saito F., Kachi K., Mori N., 2001. The association between obstetric complications and childhood-onset schizophrenia: a replication study. *Psychological Medicine*. 31: 907-14.

Maxwell S.E., y Delaney H.D., 2004. Designing experiments and analyzing data. A model comparison perspective (2ª ed.). *Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates*.

Maziade M., Martinez M., Rodrigue C., Gauthier B., Tremblay G., Fournier C., Bissonnette L., Simard C., Roy M.A., Rouillard E., Mérette C., 1997. Childhood/early adolescence-onset and adult-onset schizophrenia. Heterogeneity at the dopamine D3 receptor gene. *The British Journal of Psychiatry: The journal of mental disease*. 170: 27-30.

McCleery A., Addington J., Addington D., 2006. Substance misuse and cognitive functioning in early psychosis: a 2 year follow-up. *Schizophrenia Research*. 88: 187-191.

McClellan J., King MC., 2010. Genetic heterogeneity in human disease. *Cell*. 141: 210-7

McClellan J., Prezbindowski A., Breinger D., McCurry C., 2004. Neuropsychological functioning in early onset psychotic disorders. *Schizophrenia Research*. 68: 21-26.

McCreadie R.G., Scottish Comorbidity Study Group, 2002. Use of drugs, alcohol and tobacco by people with schizophrenia: case-control study. *The British Journal of Psychiatry: The journal of mental disease*. 181: 321-5.

McGrath J.J., 2006. Variations in the incidence of schizophrenia: data versus dogma. *Schizophrenia Bulletin*. 32: 195-7.

McGrath J., Saha S., Welham J., El Saadi O., MacCauley C., Chant D., 2004. A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. *BioMed Central*. 2: 13.

McGuffin P., Farmer A., Harvey I., 1991. A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness. Development and reliability of the OPCRIT system. *Archives of General Psychiatry*. 488: 764-770.

Meehl P.E., 1973. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *American Psychologist*. 17: 827-838  
Reprinted in Meehl P.E. Minneapolis, MN: University of Minnesota Press. *Psychodiagnosis: Selected Papers*. 135–155.

Mesholam-Gately R.I., Giuliano A. J., Goff K .P, Faranoe S. V., Seidman L., 2009. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*. 23: 315-36.

Morel B.A .,1860. *Traité des maladies mentales*. [Treatise on mental diseases]. Paris, France: Masson.

Mortensen P., Pedersen C., Westergaard T., Wohlfahrt J., Ewald H., Mors O., Andersen P.K., Melbye M., 2001. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *New England Journal of Medicine*. 341: 370-372.

Murphy K.C., 2002. Schizophrenia and velo-cardio-facial syndrome. *Lancet*. 359: 426-430.

Murray R.M., Lewis S.W., 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?. *The British Medical Journal*. 295: 681-2.

Neisser U., 1967. *Cognitive psychology*. Appleton-Century-Crofts New York.

Nicolson R., Rapoport J.L., 1999. Childhood-onset schizophrenia: rare but worth studying. *Biological Psychiatry*. 46: 1418-28.

Nuechterlein K.H., Subotnik K.L., Green M.F., Ventura J., Asarnow R.F., Gitlin M.J., Yee C.M., Gretchen-Doorly D., Mintz J., 2011. Neurocognitive predictors of work outcome in recent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 37: 33-40.

Nuñez-Domínguez L.A., 2001. Cognitive deterioration after consumption of cannabis. *Revista de Neurología*. 33: 482-6.

O'Leary D.S., Flaum M., Kesler M.L., Flashman L.A., Arndt S., Andreasen N.C., Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia, 2000. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 12: 4-15.

Øie M., Rund B.R., 1999. Neuropsychological deficits in adolescent-onset schizophrenia compared with attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*. 156: 1216-1222.

Ordoñez A.E., Bobb A., Greenstein D., Baker N., Sporn A., Lenane M., Malaspina D., Rapaport J., Gogtay N., 2005. Lack of evidence for elevated obstetric complications in childhood onset schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 58: 10-5.

Overall J.E., Gorham D.R., 1962. The brief psychiatric rating scale. *Psychological Reports vol. 10*, pp 799-812.

Pencer A., Addington J., 2003. Substance abuse and cognition in early psychosis. *The Journal of Psychiatry Neuroscience*. 28: 48-54.

Peralta V., Cuesta M.J., 1992. Influence of cannabis abuse on schizophrenic psychopathology. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 85: 127-30.

Peralta V., Cuesta M.J., 1994. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Españolas de Neurología y Psiquiatría*. 22: 171-7.

Pereña J., Seisdedos N., Corral S., Arribas D., Santamaría P., Sueiro M., 2004. WMS-III, Escala de Memoria de Weschler. *Adaptación Española*. Ed. TEA Editions.

Pope H.G. Jr, Gruber A.J., Hudson J.I., Huestis M.A., Yurgelun-Todd D., 2001. Neuropsychological performance in long-term cannabis users. *Archives of General Psychiatry*. 58: 909-15.

Pope H.G. Jr, Gruber A.J., Yurgelun-Todd D., 1995. The residual neuropsychological effects of cannabis: the current status of research. *Drug and Alcohol Dependence*. 38: 25-34.

Purcell S.M., Wray N.R., Stone J.L., Visscher P.M., O'Donovan M.C., Sullivan P.F., y cols., 2009. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 460: 748-52

Quitkin F., Rifkin A., Klein D.F., 1976. Neurologic soft signs schizophrenia and character disorders. Organicity in schizophrenia with premorbid asociality and emotionally unstable character disorders. *Archives of General Psychiatry*. 33: 845-53.

Rado S., 1960. Theory and therapy: the theory of schizotypal organization and its application to the treatment of decompensated schizotypal patients. In: Scher SC, Davis HR, eds. *New York, NY: Grune and Stratton. The Outpatient Treatment of Schizophrenia*.

Rais M., Cahn W., van Haren, Schnack H.G., Caspers E., Hulshoff Pol H., Kahn R., 2008. Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *The American Journal of Psychiatry*. 165: 490-6.

Ramaekers J.G., Kauert G., Theunissen E.L., Toennes S.W., Moller M.R., 2009. Neurocognitive performance during acute THC intoxication in heavy and occasional cannabis users. *Journal of Psychopharmacology*. 23: 266-77.

Ramírez B.G., Blázquez C., Gómez del Pulgar T., Guzmán M., de Ceballos M.L., 2005. Prevention of Alzheimer's disease pathology by cannabionids; neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. *The Journal of Neuroscience: The official journal of the Society of Neuroscience*. 25: 1904-13.

Rapoport J.L., Addington A.M., Frangou S., Psych M.R., 2005. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Molecular Psychiatry*. 10: 434-49.

Reichenberg A., Weiser M., Rapp M.A., Rabinowitz J., Caspi A., Schmeidler J., Knobler H.Y., Lubin G., Nahon D., Harvey P.D., Davidson M., 2005. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 62: 1297-1304.

Rempfer M.V., Hamera E.K., Brown C.E., Cromwell R.L., 2003. The relations between cognition and the independent living skill of shopping in people with schizophrenia. *Psychiatry Research*. 117: 103–112.

Rey A., 1980. The Rey Complex Figure Test. *Spanish Adaptation*. Ed. TEA Ediciones.

Robins E., Guze S.B., 1970. Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*. 126: 983–987.

Robins L.N., Wing J., Wittchen H.U., Helzer J.E., Babor T.F., Burke J., Farmer A., Jablenski A., Pickens R., Regier D.A., 1988. The Composite International Diagnostic Interview. An igarette ati instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Archives of General Psychiatry*. 45: 1069-1077.

Rodríguez-Sánchez J.M., Ayesa-Arriola R., Mata I., Moreno-Calle T., Pérez-Iglesias R., González-Blanch C., Periañez J.A., 2010. Cannabis use and cognitive functioning in first-episode schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*. 124: 142-51.

Rossell S.I., Batty R.A., 2008. Elucidating semantic igarette ation from a word comprehension task: do patients with schizophrenia and bipolar disorder show differential processing of nouns, verbs and adjectives?. *Schizophrenia Research*. 102: 63-8.

Rothman K.J., Greenland S., Lash T.L., 2008. *Modern Epidemiology*. 3rd Edition. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins.

Ruiz-Vargas J.M., 1994. La memoria humana: función y estructura. *Madrid: Alianza Psicología*.

Ruiz-Vargas J.M., 1997. ¿Cómo funciona la memoria? El recuerdo, el olvido y otras claves psicológicas. En J. M. Ruiz-Vargas (Ed), *Claves de la memoria*. Madrid. Trillas.

Ruiz-Veguilla M., 2006. Las psicosis funcionales según la edad de inicio y el sexo: estudio ESPIGAS. *Symposium “Fenotipos psicóticos”: más allá de la esquizofrenia: X Congreso Nacional de Psiquiatría*.

Ruiz-Veguilla M., Callado J.L., Ferrin M., 2012. Neurological Soft Signs in psychosis patients with cannabis abuse: a systematic review and meta-analysis of the paradox. *Current Pharmaceutical Design*. 18: 5156-64.

Ruiz-Veguilla M., Cervilla J., Barrigón M.L., Ferrin M., Gutiérrez B., Gordo E., Anguita M., Brañas A., Fernández-Logroño J., Gurpegui M., 2008. Neurodevelopmental markers in different psychopathological dimensions of first episode psychosis: the ESPIGAS study. *European Psychiatry*. 23: 533-40.

Ruiz-Veguilla M., Ferrín Erdozain M., Barrigón Estévez M.L., 2007. Las psicosis: en busca de nuevos fenotipos. Esquizofrenia de inicio en la infancia y la adolescencia: una perspectiva desde el neurodesarrollo. *Monografías de Psiquiatría, nº3, año 19, pág. 28*.

Ruiz-Veguilla M., Gurpegui M., Barrigón M.L., Ferrín M., Marín E., Rubio J.L., Gutiérrez B., Pintor A., Cervilla J., 2009. Fewer neurological soft signs among first episode psychosis patients with heavy cannabis use. *Schizophrenia Research*. 107: 158-64.

Rund B.R., 1998. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*. 24: 425-35.

Russel A.T., Bott L., Sammons C., 1989. The phenomenology of schizophrenia occurring in childhood. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 28: 399-407.

Russel A.T., 1994. The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 20: 631-46.

Salcedo-Marín M.D., Moreno-Granados J.M., Ruiz-Veguilla M., Ferrin M., 2013. Evaluation of planning dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder and autistic spectrum disorders using the zoo map task. *Child Psychiatry and Human Development*. 44: 166-85.

Scala S., Lasalvia A., Cristofalo D., Bonetto C., Ruggeri M., 2012. Neurocognitive profile and its association with psychopathology in first-degree relatives of patients with schizophrenia. A case-control study. *Psychiatry Research*. 200: 137-43.

Schacter D.L., 1987. Implicit memory: history and current status. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory and Cognition*. 13: 522-528.

Schacter D.L., 1989. Memory. En M. I. Posner (Ed) *Foundations of cognitive science*. Cambridge, MA: The MIT press.

Schacter D.L. y Tulving E., 1994. What are the memory systems of 1994? En D. L. Schacter y E. Tulving (Eds.), *Memory Systems*, pp. 1-38. Cambridge: The MIT Press.

Schneider K., 8<sup>th</sup> edition, 1950. Stuttgart, Germany: Thieme; English translation by Hamilton MW, Anderson EW. *Clinical Psychopathology*. New York, NY: Grune and Stratton; *Klinische Psychopathologie*.

Scott J, Martin G, Welham J, Bor W, Najman J, O'Callaghan M, Williams G, Aird R, McGrath J., 2009. Psychopathology during childhood and adolescence predicts delusional-like experiences in adults: a 21-year birth cohort study. *The American Journal of Psychiatry*. 166: 567-74.

Seidman L.J., Kremen W.S., Koren D., Faraone S.V., Goldstein J.M., Tsuang M.T., 2002a. A comparative profile analyses of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychosis. *Schizophrenia Research*. 53: 31-44.

Seisdedos N., Corral S., Cordero A., 2001. WAIS-III, Escala de Inteligencia de Weschler para Adultos, Tercera Edición. *Adaptación Española*, Ed. TEA Ediciones.

Shadish W.R., Cook T.D., Campbell D.T., 2002. Experimental and quasi-experimental designs for general causal inference. *Boston: Houghton Mifflin*.

Shaffer D., Gould M.S., Brasic J., Ambrosini P., Fisher P., Bird H., Aluwahlia S., 1983. A Children's global assessment scale (CGAS). *Archives of General Psychiatry*. 40: 1228-31.

Sham P.C., MacLean C.J., Kendler K.S., 1994. A typological model of schizophrenia based on age at onset, sex and familial morbidity. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 89: 135-41.

Shannon C. E., Weaver W., 1949. The mathematical theory of communication. *Urban, Illinois: University of Illinois Press*.

Sherry D.F. y Schacter D.L., 1987. The evolution of multiple memory systems. *Psychological Review*. 94: 439-454.

Silver H., Feldman P., Bilker W., Ruben C., 2003. Working memory as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*. 160: 1809-1816.

Sitskoorn M.M., Aleman A., Ebisch S.J.H., Appels M.C.M., Kahn R.S., 2004. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*. 71: 285–295.

Smit F., Bolier L., Cuijpers P., 2004. Cannabis use and the risk of later schizophrenia: a review. *Addiction*. 99: 425-30.

Smith S.M., 1979. Remembering in an out of context. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*. 5: 460-471.

Sonego M., Llácer A., Galán I., Simón F., 2012. The influence of parental education on child mental health in Spain. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. [Epub ahead of print].

Spencer E.K., Campbell M., 1994. Children with schizophrenia: diagnosis, phenomology and pharmacotherapy. *Schizophrenia Bulletin*. 20: 713-25.

Spitzer R.L., Endicott J., Robins E., 1978. Research diagnostic criteria, Rationale and reliability. *Archives of General Psychiatry*. 35: 773–782.

Stefansson H., Rujescu D., Cichon S., Pietilainen O.P., Ingason A., Steinberg S., y cols., 2008. Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*. 455: 232-6

Stirling J., Lewis S., Hopkins R., White C., 2005. Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Schizophrenia Research*. 75: 135-137.

Stone J.L., O'Donovan M.C., Gurling H., Kirov G.K., Blackwood D.H., Corvin A., Craddock N.J., Gill M., Hultman C.M., y cols., 2008. Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature*. 455: 237-41.

Stone J.M., Gabrieli J.D.E., Stebbins GT., Sullivan E.V., 1999a. Working and strategic memory deficits in schizophrenia. *Neuropsychology*. 12: 278-288.

Stone J.M., Morrison P.D., Pilowsky L.S., 2007. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia, a synthesis and selective review. *Journal of Psychopharmacology*. 21: 440-52.

Thompson J.L., Watson J.R., Steinhauer S.R., Goldstein G., Pogue-Geile M.F., 2005. Indicators of genetic liability to schizophrenia: a sibling study of neuropsychological performance. *Schizophrenia Bulletin*. 31: 85–96.

Tizón J. L., Artigue J., Parra B, Sorribe M., Ferrando F., Pérez C., Pareja F., Gomá M., Marzari B., 2008. Factores de riesgo para padecer trastornos psicóticos: ¿Es posible realizar una detección preventiva? *Clínica y salud*. V.19 n.1

Torrey E.F., 2002. Studies of individuals never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophrenia Research*. 58: 101–115.

Townsend L., Malla A., Norman R., 2001. Cognitive functioning in stabilized first-episode psychosis patients. *Psychiatry research*. 104: 119-31.

Tsuang M.T., Winokur G., 1974. Criteria for subtyping schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 31: 43–47.

Tudela P., 1993. El modelo de memoria de Atkinson y Shiffrin. En E. Quiñones, F. Tortosa y H. Carpintero (Dir.), *Historia de la Psicología. Textos y comentarios*. Madrid. Tecnos.

Tulvin E., 1991. Concepts of human memory. En L. R. Squire, N. M. Weimberger, G. Lynch y J. M. McGauth (Eds.), *Memory: organization and locus of control*. New York.

Ueland T., Oie M., Inge Landro N., Rund B.R., 2004. Cognitive functioning in adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Research*. 126: 229-239.

Ulloa R., Higuera F., Ortiz S., Arechavaleta B., Foullux C., Nogales I., Márquez P., Hernández L., Domínguez E., De de la Peña F., 2006. Interrater reliability of the Spanish K-SADS-PL. *Actas Españolas en Psiquiatría*. 34: 36-40.

Vallina Fernández O., Lemos Giráldez S., Fernández Iglesias P., 2006. Estado actual de la detección e intervención temprana en psicosis. *Apuntes de Psicología*, Vol. 24, número 1-3, *igar*. 185-221.

Van Os J., 2005. Can the social environment cause schizophrenia? *Schizophrenia: challenging the orthodox*. Edit. McDonald, Schulze, Murray, Wright, London: Taylor and Francis.

- Van Os J., Back M., Hanssen M., 2002. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American Journal Epidemiology*. 156: 319-27.
- Van Os J., Gilvarry C., Bale R., van Horn E., Tattan T., White I., Murray R., 2000. Diagnostic value of the DSM and ICD categories of psychosis: an evidence-based approach. UK700 Group. *Social Psychiatry and psychiatric Epidemiology*. 35: 305-311.
- Vázquez-Barquero J.L., 2008. Las fases iniciales de las enfermedades mentales: nuevos enfoques para la intervención en primeros episodios de psicosis. *Ed. Elsevier Doyma*.
- Veen N. D., Selten J. P., van der Tweel I., 2004. Cannabis use and age at onset of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 161: 501-6.
- 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., Stöber 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. *American Journal of Psychiatry*. 154: 220-227.
- Volkmar F.R., 1996. Childhood and adolescent psychosis: a review of past 10 years. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 35: 843-51.
- Volkmar F.R., 2001. Childhood schizophrenia: developmental aspects. *En: Schizophrenia in children and adolescents, Ed. Remschmidt, pp. 60-81. Cambridge University*.
- Volkmar F.R., Cohen D.J., Hoshino Y., Rende R.D., Paul R., 1988. Phenomenology and classification of the childhood psychoses. *Psychological Medicine*. 18: 191-201.
- Von Neumann J., 1958. The computer and the brain. *New Haven, Connecticut: Yale University Press*.
- Wallace C., Mullen P.E., Burgess P., 2004. Criminal offending in schizophrenia over a 25-year period marked by deinstitutionalization and increasing prevalence of comorbid substance use disorders. *The American Journal of Psychiatry*. 161: 716-27.
- Waters F.A.V., Badcock J.C., Dragovic M., Jablensky A., 2009. Neuropsychological functioning in schizophrenia patients with first-rank (passivity) symptoms. *Psychopathology*. 42: 47-58.
- Waters F.A., Maybery M.T., Badcock J.C., Michie P.T., 2004. Context memory and binding in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 68: 119-25.

Wender P.H., Rosenthal D., Kety S.S., Schulsinger F., Welner J., 1974. Crossfostering. A research strategy for clarifying the role of genetic and experiential factors in the etiology of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*. 30: 121-8.

Werry J.S., 1992. Child and adolescent (early onset) schizophrenia: a review in light of DSM-III-R. *Journal of Autism Developmental Disorders*. 22: 601-24.

White T., Ho B.C., O'Leary D., Andreasen N.C., 2006. Neuropsychological performance in first-episode adolescents with schizophrenia: a comparison with first-episode adults and adolescents control subjects. *Biological Psychiatry*. 60: 463-71.

Wiener N., 1948. *Cybernetics*. New York: Wiley. (Trad. Cast. Madrid: Guadiana de Publicaciones, 1960).

Wilson B.A., Alderman N., Burgess P.W., Esmile H., Evan J.J., 1996. Behavioural Assesment of Dysexecutive Sydrome. St. Edmunds, UK: Thames Valley Test Company.

Wilson W., Mathew R., Turkington T., Hawk T., Coleman R.E., Provenzale J.P., 2000. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *Journal of Addictive Disease*. 19: 1-22.

Woodberry K.A., Giuliano A.J., Seidman L.J., 2008. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry*. 165: 579-587.

Woods B.T., Kinney D.K., Yurgelum-Tood D., 1986. Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their families. I: comparison of schizophrenic, bipolar and substance abuse patients and normal controls. *Archives of General Psychiatry*. 43: 657-63.

World Health Organization, 1992. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, Switzerland.

Yücel M., Bora E., Lubman D.I., Solowij N., Brewer W., Cotton S.M., Conus P., Takagi M.J., Fornito A., Wood S.J., Mcgorry P.D., Pantelis C., 2010. The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. *Schizophrenia Bulletin*. 38: 316-30.

## Bibliografía

---

Zabala A., Eguiluz J.I., Segarra R., Enjuto S., Ezcurra J., González Pinto A., Gutiérrez M., 2009. Cognitive performance and cigarette smoking in first-episode psychosis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 259: 65-71.

Zabala A., Rapado M., Arango C., Robles O., de la Serna E., González C., Rodríguez-Sánchez J.M, Andrés P., Mayoral M., Bombín I., 2009. Neuropsychological functioning in early-onset first-episode psychosis: comparison of diagnostic subgroups. . *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 260: 225-33.

**ANEXOS**

## ANEXO 1

## Escala de los Síndromes Positivo y Negativo (PANSS)

## APENDICE 3. HOJA DE CORRECCION

## ESCALA DE LOS SINDROMES POSITIVO Y NEGATIVO (PANSS)

Adaptación española de V. Paraita y M.J. Cuesta

Nombre del paciente \_\_\_\_\_ Número \_\_\_\_\_  
 Entrevistador \_\_\_\_\_ Periodo de observación \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_

|  | A | D | L | M | MS | S | E |
|--|---|---|---|---|----|---|---|
| <b>SINDROME POSITIVO (PANSS-P)</b>       |   |   |   |   |    |   |   |
| 1. Delirios                              | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 2. Desorganización conceptual            | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 3. Comportamiento alucinatorio           | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 4. Excitación                            | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 5. Grandiosidad                          | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 6. Suspiciousidad/perjuicio              | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 7. Hostilidad                            | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| <b>SINDROME NEGATIVO (PANSS-N)</b>       |   |   |   |   |    |   |   |
| 1. Embotamiento afectivo                 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 2. Retraimiento emocional                | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 3. Contacto pobre                        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 4. Retraimiento social                   | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 5. Dific. en el pensamiento abstracto    | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 6. Espont. y fluidez de la conversación  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 7. Pensamiento estereotipado             | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| <b>PSICOPATOLOGIA GENERAL (PANSS-PG)</b> |   |   |   |   |    |   |   |
| 1. Preocupaciones somáticas              | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 2. Ansiedad                              | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 3. Sentimientos de culpa                 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 4. Tensión motora                        | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 5. Manierismos y posturas                | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 6. Depresión                             | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 7. Retardo motor                         | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 8. Falta de colaboración                 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 9. Inusuales contenidos del pensamiento  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 10. Desorientación                       | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 11. Atención deficiente                  | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 12. Ausencia de juicio e "insight"       | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 13. Trastornos de la volición            | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 14. Control deficiente de impulsos       | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 15. Preocupación                         | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |
| 16. Evitación social activa              | 1 | 2 | 3 | 4 | 5  | 6 | 7 |

(cont.)

Apéndice 3 (continuación) - Hoja de corrección

| Escala   | Puntuación | Percentil | Rango |
|----------|------------|-----------|-------|
| PANSS-P  | _____      | _____     | _____ |
| PANSS-N  | _____      | _____     | _____ |
| PANSS-C  | _____      | _____     | _____ |
| PANSS-PG | _____      | _____     | _____ |

Número de síntomas del PANSS-P con puntuación  $\geq 4$  =

Número de síntomas del PANSS-N con puntuación  $\geq 4$  =

Tipo de esquizofrenia:

Sistema inclusivo: Positiva Negativa

Sistema restrictivo: Positiva Negativa Mixta Otra

## ANEXO 2

## Escala Global de Evaluación para Niños (CGAS)

## Escala global de Evaluación para Niños

Utilice los niveles intermedios (p.e. 35, 58, 62). Evalúe el funcionamiento actual sin tomar en cuenta el tratamiento y pronóstico. Los ejemplos de comportamiento provistos únicamente son ilustrativos y no requieren una evaluación en particular.

- 100 - 91 **Funcionamiento Superior en Todas las Áreas** ( en la casa, escuela y con los pares); Participa en diversas actividades para las cuales muestra mucho interés (p.e., pasatiempos o participación en actividades extracurriculares o pertenece a una organización como los Scouts, etc); agradable, confiado; no pierde el control de las preocupaciones diarias, funcionamiento escolar adecuado; sin síntomas.
- 90 - 81 **Adecuado Funcionamiento en Todas las Áreas**, se siente seguro con su familia, en la escuela y con los pares; pueden existir dificultades transitorias y en ocasiones, las preocupaciones diarias se salen de su control (p.e. leve ansiedad asociada con algún examen importante, discusiones ocasionales con los pares, hermanos o padres)
- 80 - 71 **Deterioro Mínimo del Funcionamiento** en la casa, escuela o con los pares; se puede presentar alguna alteración en el comportamiento o ansiedad en respuesta a estresores cotidianos (p.e. separación ante los padres, muertes, nacimiento de un hermano), pero estos son breves y su influencia sobre el comportamiento es transitoria; estos niños perturban de una forma mínima a otros y no se consideran desviados o diferentes por aquellos que los conocen.
- 70 - 61 **Alguna Dificultad en una Área**, pero generalmente funcionan de forma adecuada (p.e. actos antisociales esporádicos o aislados, tales como jugar rudo o un robo insignificante, dificultades menores en el trabajo escolar, cambios de ánimo de breve duración, miedos o ansiedades que no llevan a un comportamiento evitativo; dudas sobre sí mismo); tiene relaciones interpersonales significativas; la mayoría de las personas que no conocen al niño pueden no considerarlo como desviado o diferente pero aquellos que lo conocen pueden expresar cierta preocupación.
- 60 - 51 **Funcionamiento Variable con Dificultades Esporádicas** o presencia de síntomas en algunas áreas pero no en todas las áreas sociales; la alteración puede ser aparente aquellos que encuentran al niño en algún escenario o momento disfuncional pero no para aquellos que ven al niño en otros escenarios.
- 50 - 41 **Interferencia Moderada en el Funcionamiento** en la mayor parte de las áreas sociales o un severo deterioro o funcionamiento en una área, lo cual puede resultar de, por ejemplo, preocupaciones suicidas y ramiaciones, rechazo escolar y otras formas de ansiedad, rituales obsesivos, síntomas convulsivos mayores, frecuentes ataques de ansiedad, habilidades sociales deficientes o inapropiadas, frecuentes episodios de agresividad u otras conductas antisociales con la preservación de algunas relaciones sociales.
- 40 - 31 **Severo Deterioro en el Funcionamiento de Diversas Áreas** y la incapacidad para funcionar en una de estas áreas, se encuentra alterado en el hogar, escuela, con los pares o con la sociedad en general, p.e. agresión persistente sin una razón clara, marcada timidez o comportamiento de aislamiento relacionado con un trastorno afectivo o del pensamiento, intentos suicidas con un claro intento letal, estos niños requieren de escuelas especiales y/o hospitalización o abandonar la escuela (lo cual no es un criterio suficiente para la inclusión en esta categoría).
- 30 - 21 **Incapacidad Funcional en la Mayoría de las Áreas**, p.e. se queda en casa, o en cama todo el día sin participar en actividades sociales o un deterioro severo en pruebas de realidad o deterioro severo en la comunicación (p.e. en ocasiones incoherente o inapropiada).
- 20 - 11 **Requiere Supervisión** para prevenir que se lastime o lastime a otros (p.e. con frecuencia violento, repetidos intentos suicidas) o para mantener la higiene personal o un severo deterioro en toda clase de comunicación, p.e., severas anomalías en la comunicación verbal y no verbal, marcado distanciamiento social, estupor, etc.
- 10 - 1 **Requiere Constante Supervisión** (cuidados de 24 horas) debido a la severa agresión o comportamiento autodestructivo o por un grave deterioro en pruebas de realidad, comunicación, cognición, afecto o higiene personal.

La Escala de Evaluación Global para Niños se adaptó de la Escala de Evaluación Global para Adultos (GAF) (Shaffer, D., Gould, M., Brasic, J., Ambrosini, P., Fischer, P., Aluwahlia, S., A Children's Global Assessment Scale (CGAS). Arch Gen Psychiatry, 1983, 40:1228-1231).

### ANEXO 3

#### *Escala de Ajuste Premórbido "PAS"*

## ESCALA DE AJUSTE PREMÓRBIDO "PAS" CANNON- SPOOR

### INFANCIA: (hasta los 11 años )

#### 1. SOCIABILIDAD Y AISLAMIENTO.

0. No existe aislamiento, y frecuentemente se procura contactos sociales.
- 1.
2. Discreto aislamiento, disfruta del contacto social cuando se encuentra implicado en él, buscándolo ocasionalmente.
- 3.
4. Moderado aislamiento, dado a "soñar despierto" y a grandes fantasías, puede aceptar contactos con los demás de forma pasiva pero sin buscarlos.
- 5.
6. No se relaciona con los demás ; aislado y solitario. Evita contactos.

#### 2. RELACIÓN CON LOS COMPAÑEROS.

0. Muchos amigos( mas de 5), estrechas relaciones ( "mejores amigos" o gente de confianza) con algunos.
1. 2-5 amigos.
2. Relaciones estrechas con pocos amigos (1 ó 2 ). Amistades casuales con otros.
3. Solo amistades casuales.
4. Amistad sólo con niños mayores o menores o sólo con familiares o bien sólo casuales.
- 5.
6. Aislamiento social, sin amigos, ni siquiera relaciones superficiales.

3. RENDIMIENTO ESCOLAR ( comparado con estudiantes de la misma edad en la población general, por ejemplo un estudiante muy bueno en una escuela especial no puntuará mas de 4).

0. Estudiante excelente. ( todo sobresalientes ).
1. ( Sobresalientes y notables ).
2. Buen estudiante. ( Notables, quiere seguir estudiando ).
3. ( Estudiante medio, notables y aprobados )
4. Estudiante regular. ( Suficientes ).
5. ( Suspensos, falta a algunas clases ).
6. Fracaso global.

4. ADAPTACIÓN ESCOLAR.

0. Bien adaptado; le gusta ir a la escuela; no hay o son escasos los problemas de disciplina ; tiene amigos en la escuela, le gustan la mayoría de los profesores.
1. ( Le gusta la escuela, pocos problemas de disciplina ).
2. Bastante adaptado, problemas de disciplina ocasionales ; no muy interesado en la escuela ; no novillos o son raros. Tiene amigos en la escuela pero no participa a menudo en actividades extraacadémicas.
3. ( Novillos algunas veces ).
4. Poco adaptado. Aversión a la escuela. Novillos frecuentes, así como problemas de disciplina.
5. ( Expulsado de la escuela ).
6. Rechazo total a la escuela, con actos de delincuencia o vandalismo dirigidos contra ella.

**ADOLESCENCIA:** (temprana: 12-15 años)

**1. SOCIABILIDAD Y AISLAMIENTO.**

0. No existe aislamiento, y frecuentemente se procura contactos sociales.
- 1.
2. Discreto aislamiento, disfruta de contacto social cuando se encuentra implicado en él, buscándolo ocasionalmente.
- 3.
4. Moderado aislamiento, dado a "soñar despierto" y a grandes fantasías, puede aceptar contactos con los demás de forma pasiva pero sin buscarlos.
- 5.
6. No se relaciona con los demás; aislado y solitario. Evita contactos.

**2. RELACIÓN CON LOS COMPAÑEROS.**

0. Muchos amigos( mas de 5) ; estrechas relaciones ("mejores amigos" o gente de confianza) con algunos.
1. 2-5 amigos.
2. Relaciones estrechas con pocos amigos ( 1 ó 2 ). Amistades casuales con otros.
3. Solo amistades casuales.
4. Amistad sólo con chicos mayores o menores o sólo con familiares o bien sólo relaciones casuales.
- 5.
6. Aislamiento social, sin amigos, ni siquiera relaciones superficiales.

3. RENDIMIENTO ESCOLAR ( comparado con estudiantes de la misma edad en la población general, por ejemplo un estudiante muy bueno en una escuela especial no puntuará mas de 4).

0. Estudiante excelente. ( todo sobresalientes ).
- 1 . ( Sobresalientes y notables ).
2. Buen estudiante( Notables, quiere seguir estudiando ).
3. ( Estudiante medio, notables y aprobados )
4. Estudiante regular. ( Suficientes ).
- 5.
6. Fracaso global.

4. ADAPTACIÓN ESCOLAR.

0. Bien adaptado; le gusta ir a la escuela; no hay o son escasos los problemas de disciplina ; tiene amigos en la escuela, le gustan la mayoría de los profesores.
1. ( Le gusta la escuela, pocos problemas de disciplina ).
2. Bastante adaptado, problemas de disciplina ocasionales ; no muy interesado en la escuela ; no novillos o son raros. Tiene amigos en la escuela pero no participa a menudo en actividades extraacadémicas.
3. ( Novillos algunas veces ).
4. Poco adaptado. Aversión a la escuela. Novillos frecuentes, así como problemas de disciplina.
5. ( Expulsado de la escuela ).
6. Rechazo total a la escuela, con actos de delincuencia o vandalismo dirigidos contra ella.

## ADOLESCENCIA (16- 18 años )

### 1. SOCIABILIDAD Y AISLAMIENTO.

0. No existe aislamiento, y frecuentemente se procura contactos sociales.
- 1.
2. Discreto aislamiento, disfruta del contacto social cuando se encuentra implicado en él, buscándolo ocasionalmente.
- 3.
4. Moderado aislamiento, dado a "soñar despierto" y a grandes fantasías, puede aceptar contactos con los demás de forma pasiva pero sin buscarlos.
- 5.
6. No se relaciona con las demás ; aislado y solitario.  
Evita contactos.

### 2. RELACIÓN CON LOS COMPAÑEROS.

0. Muchos amigos( mas de 5) ; estrechas relaciones( "mejores amigos" o gente de confianza) con algunos.
1. 2-5 amigos.
2. Relaciones casuales con otros.
3. Solo amistades casuales.
4. Amistad sólo con chicos mayores o menores o sólo con familiares o bien sólo relaciones casuales.
- 5.
6. Aislamiento social, sin amigos, ni siquiera relaciones superficiales.

3. RENDIMIENTO ESCOLAR( *comparado con estudiantes de la misma edad en la población general, por ejemplo un estudiante muy bueno en una escuela especial no puntuará mas de 4*).

0. Estudiante excelente. ( *todo sobresalientes* ).
- 1 . ( *Sobresalientes y notables* ).
2. Buen estudiante( *Notables, quiere seguir estudiando* ).
3. ( *Estudiante medio, notables y aprobados* )
4. Estudiante regular. ( *Suficientes* ).
5. ( *Suspensos, falta a algunas clases* ).
6. Fracaso global.

4. ADAPTACIÓN ESCOLAR.

0. Bien adaptado; le gusta ir a la escuela; no hay o son escasos los problemas de disciplina ; tiene amigos en la escuela, le gustan la mayoría de los profesores.
1. ( *Le gusta la escuela, pocos problemas de disciplina* ).
2. Bastante adaptado, problemas de disciplina ocasionales ; no muy interesado en la escuela ; no novillos o son raros. Tiene amigos en la escuela pero no participa a menudo en actividades extraacadémicas.
3. ( *Novillos algunas veces* ).
4. Poco adaptado. Aversión a la escuela. Novillos frecuentes, así como problemas de disciplina.
5. ( *Expulsado de la escuela* ).
6. Rechazo total a la escuela, con actos de delincuencia o vandalismo dirigidos contra ella.

#### ANEXO 4

##### *Escala de Comportamiento de la Infancia "CBS"*

#### ESCALA DE COMPORTAMIENTO DE LA INFANCIA (CBS)

1. **Aislamiento Social:**
  - 0 = Nada.
  - 1 = Leve.
  - 2 = Marcado.
2. **Actitud Social Distante:**
  - 0 = Nada.
  - 1 = Leve.
  - 2 = Marcado.
3. **Ansiedad de Separación / Ansiedad Social:**
  - 0 = Nada.
  - 1 = Leve.
  - 2 = Marcado.
4. **Intereses Insólitos, Estereotipados y Preocupación:**
  - 0 = Nada.
  - 1 = Leve.
  - 2 = Marcado.
5. **Comunicación / Comprensión Social Desviada:**
  - 0 = Nada.
  - 1 = Leve.
  - 2 = Marcado.
6. **Afecto:**
  - 0 = Simpático, cálido / espontáneo;
  - 1 = Demostraciones raras de afecto;
  - 2 = Frio, Afecto Reducido; 9, No Saben (conocen)/Omiten Datos).
7. **Desconfianza / Sensibilidad:**
  - 0 = Nada.
  - 1 = Leve.
  - 2 = Marcado.
8. **Contenido del Pensamiento / Creencias:**
  - 0 = No anormalidad;
  - 1 = Ideas extrañas ocasionales / ideas de referencia;
  - 2 = Anormalidad marcada /persistente.
9. **Habla Desviada:**
  - 0 = No anormalidad.
  - 1 = Ligeramente desviada (Ej. se aparta del tema principal, sobre elaborada).
  - 2 = Anormalidad Marcada.
10. **Comportamiento Antisocial:**
  - 0 = Nada.
  - 1 = Leve.
  - 2 = Marcado.

ANEXO 5

Escala General de Desarrollo "GDS"

ESCALA GENERAL DE DESARROLLO (GDS)

1. Desarrollo Motor Retrasado (ej. primera sentada sin apoyo > 8 meses y/o andado > 18 meses).
  0. No /Ausente.
  1. Ambiguo.
  2. Definido.
  
2. Desarrollo Retrasado del Discurso/Lenguaje (ej. Otra primera palabra antes que "mama/dada" > 24 meses, primeras frases de dos o tres palabras con significado > 36 meses).
  0. No /Ausente.
  1. Ambiguo.
  2. Definido.
  
3. Desarrollo Social Afectado de 0-6 años de edad. Esto requiere una historia definitiva de al menos uno de los siguientes: Carencia de gestos para comunicarse, carencia de comunicación social reciproca, empleo estereotipado o idiosincrásico del lenguaje, prosodia anormal, carencia de juego imaginativo-imitativo, falta de la expresión-postura de la mirada fija-facial regular en la comunicación social, fracaso para hacer a amigos y compartir intereses, fracaso para buscar consuelo o compartir alegría (placer).
  0. No /Ausente.
  1. Ambiguo.
  2. Definido.
  
4. Dificultades de Lectura (confirmado por informe escolar o prueba de lectura).
  0. No /Ausente.
  1. Ambiguo.
  2. Definido.
  
5. Cualquier Trastorno del Neuro-Desarrollo (Hiperquinesis, tics, autismo, dificultades de aprendizaje, CI < 70).
  0. No /Ausente.
  1. Ambiguo.
  2. Definido.
  
6. Enuresis (mojarse al menos una vez a la semana más allá de la edad de 5 años).
  0. No /Ausente.
  1. Presente.
  
7. Encopresis (mancharse al menos una vez a la semana por encima de 4 años de edad, para un mínimo de 6 meses).
  0. No /Ausente.
  1. Presente.

La puntuación total de la EGD tiene un rango de 0 a 12.

## ANEXO 6

### Consumo de sustancias, Sección L de la entrevista semiestructurada CIDI

#### CONSUMO DE TOXICOS:

##### **CANNABIS:**

1. ¿Ha consumido más de 5 veces cannabis?
  - NO
    - ¿Cuántas en su vida?
    - ¿Cuándo ha sido la última?
  - SI (PASA A LA PREGUNTA 2)
2. Piense en el periodo de mayor consumo de Cannabis (marihuana, hachís, ...) en el último año:
  - Con que frecuencia lo hacía:
    1. Casi todos los días.
    2. 3-4 días a la semana.
    3. 1-2 días a la semana.
    4. 1-3 días al mes.
    5. Menos de una vez al mes.
3. A que edad comenzó el consumo más intenso.
4. A que edad finalizó el consumo más intenso.
5. ¿Cuándo fue la última vez en la que consumió cannabis?
6. A que edad consumió cannabis por primera vez.

##### 7. Motivación del Consumo de Cannabis

###### Motivo de Aumento.

1. Porque hace sentirme bien.
2. Porque es divertido.
3. Me "sube", me hace estar flotando.

###### Motivo Social.

4. Es lo que hacen muchos de mis amigos cuando están juntos.
5. Porque hace la reunión social más divertida.
6. Es una manera de celebrar algo.
7. Para ser más sociable.

###### Motivo de Afrontamiento del Afecto Molesto.

8. Porque me ayuda cuando me siento nervioso.
9. Porque me ayuda cuando me siento deprimido.
10. Para olvidar las preocupaciones.
11. Para sentirme más motivado.
12. Facilita dormir.
13. Ayuda a concentrarme.
14. Porque me siento más seguro de mi mismo/a.
15. Para aliviar el aburrimiento.
16. Para disminuir la inquietud (nerviosismo).
17. Hace que los pensamientos vayan más despacio.

###### Motivo de Aceptación y Conformidad.

18. De esta manera no me siento fuera del grupo.
19. Para agradar ("to be liked").
20. Ayuda para hablar con otros.
21. Para formar parte del grupo.
22. Porque los amigos presionan para que lo haga.
23. Me libera de las voces.
24. Me reduce los efectos secundarios de la medicación.
25. Me disminuye la desconfianza y la paranoia.

**COCAINA:**

1. ¿Ha consumido más de 5 veces cocaína?
  - NO
    - ¿Cuántas en su vida?
    - ¿Cuándo ha sido la última?
  - SI (PASA A LA PREGUNTA 2)
2. Piense en el periodo de mayor consumo de cocaína en el último año:
  - Con que frecuencia lo hacía:
    1. Casi todos los días.
    2. 3-4 días a la semana.
    3. 1-2 días a la semana.
    4. 1-3 días al mes.
    5. Menos de una vez al mes.
3. A que edad comenzó el consumo más intenso.
4. A que edad finalizó el consumo más intenso.
5. ¿Cuándo fue la última vez en la que consumió cocaína?
6. A que edad consumió cocaína por primera vez.

**METANFETAMINA (MDMA):**

1. ¿Ha consumido más de 5 veces metanfetamina?
  - NO
    - ¿Cuántas en su vida?
    - ¿Cuándo ha sido la última?
  - SI (PASA A LA PREGUNTA 2)
2. Piense en el periodo de mayor consumo de metanfetamina en el último año:
  - Con que frecuencia lo hacía:
    1. Casi todos los días.
    2. 3-4 días a la semana.
    3. 1-2 días a la semana.
    4. 1-3 días al mes.
    5. Menos de una vez al mes.
3. A que edad comenzó el consumo más intenso.
4. A que edad finalizó el consumo más intenso.
5. ¿Cuándo fue la última vez en la que consumió metanfetamina?
6. A que edad consumió metanfetamina por primera vez.

**KETAMINA:**

1. ¿Ha consumido más de 5 veces ketamina?
  - NO
    - ¿Cuántas en su vida?
    - ¿Cuándo ha sido la última?
  - SI (PASA A LA PREGUNTA 2)
2. Piense en el periodo de mayor consumo de ketamina en el último año:
  - Con que frecuencia lo hacía:
    1. Casi todos los días.
    2. 3-4 días a la semana.
    3. 1-2 días a la semana.
    4. 1-3 días al mes.
    5. Menos de una vez al mes.
3. A que edad comenzó el consumo más intenso.
4. A que edad finalizó el consumo más intenso.

5. ¿Cuándo fue la última vez en la que consumió ketamina?
6. A que edad consumió ketamina por primera vez.

**ALUCINÓGENOS:**

1. ¿Ha consumido más de 5 veces alucinógenos?
  - NO
    - ¿Cuántas en su vida?
    - ¿Cuándo ha sido la última?
  - SI (PASA A LA PREGUNTA 2)
2. Piense en el periodo de mayor consumo de alucinógenos en el último año:
  - Con que frecuencia lo hacía:
    1. Casi todos los días.
    2. 3-4 días a la semana.
    3. 1-2 días a la semana.
    4. 1-3 días al mes.
    5. Menos de una vez al mes.
3. A que edad comenzó el consumo más intenso.
4. A que edad finalizó el consumo más intenso.
5. ¿Cuándo fue la última vez en la que consumió alucinógenos?
6. A que edad consumió alucinógenos por primera vez.

**DISOLVENTES:**

1. ¿Ha consumido más de 5 veces disolventes?
  - NO
    - ¿Cuántas en su vida?
    - ¿Cuándo ha sido la última?
  - SI (PASA A LA PREGUNTA 2)
2. Piense en el periodo de mayor consumo de disolventes en el último año:
  - Con que frecuencia lo hacía:
    1. Casi todos los días.
    2. 3-4 días a la semana.
    3. 1-2 días a la semana.
    4. 1-3 días al mes.
    5. Menos de una vez al mes.
3. A que edad comenzó el consumo más intenso.
4. A que edad finalizó el consumo más intenso.
5. ¿Cuándo fue la última vez en la que consumió disolventes?
6. A que edad consumió disolventes por primera vez.

**SPPED:**

1. ¿Ha consumido más de 5 veces speed?
  - NO
    - ¿Cuántas en su vida?
    - ¿Cuándo ha sido la última?
  - SI (PASA A LA PREGUNTA 2)
2. Piense en el periodo de mayor consumo de speed en el último año:
  - Con que frecuencia lo hacía:
    1. Casi todos los días.
    2. 3-4 días a la semana.
    3. 1-2 días a la semana.
    4. 1-3 días al mes.
    5. Menos de una vez al mes.

3. A que edad comenzó el consumo más intenso.
4. A que edad finalizó el consumo más intenso.
5. ¿Cuándo fue la última vez en la que consumió speed?
6. A que edad consumió speed por primera vez.

**OTROS:** .....

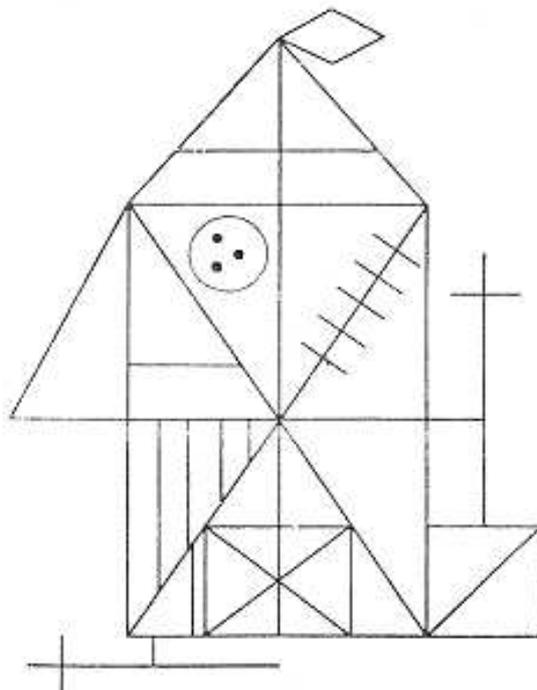
1. ¿Ha consumido más de 5 veces \_\_\_\_\_ ?
  - NO
    - ¿Cuántas en su vida?
    - ¿Cuándo ha sido la última?
  - SI (PASA A LA PREGUNTA 2)
2. Piense en el periodo de mayor consumo de \_\_\_\_\_ en el último año.
  - Con que frecuencia lo hacía:
    1. Casi todos los días.
    2. 3-4 días a la semana.
    3. 1-2 días a la semana.
    4. 1-3 días al mes.
    5. Menos de una vez al mes.
3. A que edad comenzó el consumo más intenso.
4. A que edad finalizó el consumo más intenso.
5. ¿Cuándo fue la última vez en la que consumió \_\_\_\_\_ ?
6. A que edad consumió \_\_\_\_\_ por primera vez.





**ANEXO 8**

*Test de la Figura Compleja de Rey*



ANEXO 9

Prueba Dígitos WAIS

## 8 Dígitos

**TERMINACIÓN:** Puntuación 0 en los dos intentos de cualquier elemento. Aplicar los dos intentos de cada elemento aunque se haga bien el primero. Aplicar el orden inverso aunque se falle en el orden directo

**PUNTUACIÓN:** En cada intento: 0 ó 1 punto en cada respuesta  
Puntuación del elemento: Intento 1 + Intento 2

| ORDEN DIRECTO                        |                     | Punt. intento | Puntuación elemento |   |   |
|--------------------------------------|---------------------|---------------|---------------------|---|---|
| Elemento/intento                     |                     |               |                     |   |   |
| 1                                    | 1 1-1-7             | 0 1           | 0                   | 1 | 2 |
|                                      | 2 6-3               | 0 1           |                     |   |   |
| 2                                    | 1 5-8-2             | 0 1           | 0                   | 1 | 2 |
|                                      | 2 8-0-4             | 0 1           |                     |   |   |
| 3                                    | 1 6-4-3-9           | 0 1           | 0                   | 1 | 2 |
|                                      | 2 7-3-8-6           | 0 1           |                     |   |   |
| 4                                    | 1 4-2-7-0-1         | 0 1           | 0                   | 1 | 2 |
|                                      | 2 7-5-6-3-8         | 0 1           |                     |   |   |
| 5                                    | 1 8-1-0-4-7-3       | 0 1           | 0                   | 1 | 2 |
|                                      | 2 3-9-2-4-8-7       | 0 1           |                     |   |   |
| 6                                    | 1 5-9-1-7-4-2-8     | 0 1           | 0                   | 1 | 2 |
|                                      | 2 8-1-7-5-3-8-6     | 0 1           |                     |   |   |
| 7                                    | 1 5-8-1-8-2-6-4-7   | 0 1           | 0                   | 1 | 2 |
|                                      | 2 3-5-2-8-5-1-7-4   | 0 1           |                     |   |   |
| 8                                    | 1 2-7-5-8-6-2-5-8-4 | 0 1           | 0                   | 1 | 2 |
|                                      | 2 7-1-3-9-4-2-5-6-8 | 0 1           |                     |   |   |
| Puntuación orden directo (máxima=16) |                     |               |                     |   |   |

| ORDEN INVERSO                        |                   | Punt. intento | Puntuación elemento |   |   |
|--------------------------------------|-------------------|---------------|---------------------|---|---|
| Elemento/intento                     |                   |               |                     |   |   |
| 1                                    | 1 2-4             | 0 1           | 0                   | 1 | 2 |
|                                      | 2 5-7             | 0 1           |                     |   |   |
| 2                                    | 1 8-2-9           | 0 1           | 0                   | 1 | 2 |
|                                      | 2 4-1-5           | 0 1           |                     |   |   |
| 3                                    | 1 3-2-7-9         | 0 1           | 0                   | 1 | 2 |
|                                      | 2 4-3-0-8         | 0 1           |                     |   |   |
| 4                                    | 1 1-5-2-8-6       | 0 1           | 0                   | 1 | 2 |
|                                      | 2 6-1-8-4-3       | 0 1           |                     |   |   |
| 5                                    | 1 9-3-0-4-1-8     | 0 1           | 0                   | 1 | 2 |
|                                      | 2 7-2-4-8-5-6     | 0 1           |                     |   |   |
| 6                                    | 1 8-1-2-5-0-6-5   | 0 1           | 0                   | 1 | 2 |
|                                      | 2 4-7-3-9-1-2-8   | 0 1           |                     |   |   |
| 7                                    | 1 9-4-3-7-6-2-5-8 | 0 1           | 0                   | 1 | 2 |
|                                      | 2 7-2-8-1-9-5-5-3 | 0 1           |                     |   |   |
| Puntuación orden inverso (máxima=14) |                   |               |                     |   |   |

|                          |   |                          |   |                   |
|--------------------------|---|--------------------------|---|-------------------|
|                          | + |                          | = |                   |
| Puntuación orden directo |   | Puntuación orden inverso |   | Total (máxima=30) |

ANEXO 10

Prueba Dígitos WISC

### 3 Dígitos

**COMIENZO**

6 a 16 años:  
Orden directo: Elemento 1  
Orden Inverso: Ejemplo y elemento 1

**TERMINACIÓN**  
Orden directo:  
Puntuación 0 en los dos intentos de cualquier elemento.  
Orden Inverso:  
Puntuación 0 en los dos intentos de cualquier elemento.

**PUNTUACIÓN**  
En cada intento: 0 ó 1 punto en cada respuesta.  
Puntuación del elemento: Intento 1+ Intento 2.  
DD+ y DI+  
Serie de números más larga recordada en el último intento que haya obtenido 1 punto en DD (DD+) o DI (DI+).

| ORDEN DIRECTO |                                   |               |                |
|---------------|-----------------------------------|---------------|----------------|
|               | Elemento/intento                  | Punt. intento | Punt. elemento |
| 1             | 2 - 9                             | 0 1           | 0 1 2          |
|               | 4 - 6                             | 0 1           |                |
| 2             | 3 - 8 - 6                         | 0 1           | 0 1 2          |
|               | 6 - 1 - 2                         | 0 1           |                |
| 3             | 3 - 4 - 1 - 7                     | 0 1           | 0 1 2          |
|               | 6 - 1 - 5 - 8                     | 0 1           |                |
| 4             | 8 - 4 - 2 - 3 - 9                 | 0 1           | 0 1 2          |
|               | 5 - 2 - 1 - 8 - 6                 | 0 1           |                |
| 5             | 3 - 8 - 9 - 1 - 7 - 4             | 0 1           | 0 1 2          |
|               | 7 - 9 - 6 - 4 - 8 - 3             | 0 1           |                |
| 6             | 5 - 1 - 7 - 4 - 2 - 3 - 8         | 0 1           | 0 1 2          |
|               | 9 - 8 - 5 - 2 - 1 - 6 - 3         | 0 1           |                |
| 7             | 1 - 8 - 4 - 5 - 9 - 7 - 6 - 3     | 0 1           | 0 1 2          |
|               | 2 - 9 - 7 - 6 - 3 - 1 - 5 - 4     | 0 1           |                |
| 8             | 5 - 3 - 8 - 7 - 1 - 2 - 4 - 6 - 9 | 0 1           | 0 1 2          |
|               | 4 - 2 - 6 - 9 - 1 - 7 - 8 - 3 - 5 | 0 1           |                |

| ORDEN INVERSO |                               |               |                |
|---------------|-------------------------------|---------------|----------------|
|               | Elemento/intento              | Punt. intento | Punt. elemento |
| E             | 8 - 2                         |               |                |
|               | 5 - 6                         |               |                |
| 1             | 2 - 1                         | 0 1           | 0 1 2          |
|               | 1 - 3                         | 0 1           |                |
| 2             | 3 - 5                         | 0 1           | 0 1 2          |
|               | 6 - 4                         | 0 1           |                |
| 3             | 5 - 7 - 4                     | 0 1           | 0 1 2          |
|               | 2 - 5 - 9                     | 0 1           |                |
| 4             | 7 - 2 - 9 - 6                 | 0 1           | 0 1 2          |
|               | 8 - 4 - 9 - 3                 | 0 1           |                |
| 5             | 4 - 1 - 3 - 5 - 7             | 0 1           | 0 1 2          |
|               | 9 - 7 - 8 - 5 - 2             | 0 1           |                |
| 6             | 1 - 6 - 5 - 2 - 9 - 8         | 0 1           | 0 1 2          |
|               | 3 - 6 - 7 - 1 - 9 - 4         | 0 1           |                |
| 7             | 8 - 5 - 9 - 2 - 3 - 4 - 6     | 0 1           | 0 1 2          |
|               | 4 - 5 - 7 - 9 - 2 - 8 - 1     | 0 1           |                |
| 8             | 6 - 9 - 1 - 7 - 3 - 2 - 5 - 8 | 0 1           | 0 1 2          |
|               | 3 - 1 - 7 - 9 - 5 - 4 - 8 - 2 | 0 1           |                |

DD+

(máxima=9)

Puntuación Orden directo

(máxima=16)

Puntuación Orden directo  
+  
Puntuación Orden Inverso =

Puntuación Orden Inverso

(máxima=16)

DI+

(máxima=8)

(máxima=32)

5

ANEXO 11

Prueba Clave de Números WAIS

**3 Clave de números - Codificación**



Ejemplos

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 1 | 3 | 7 | 2 | 4 | 8 | 2 | 1 | 3 | 2 | 1 | 4 | 2 | 3 | 5 | 2 | 3 | 1 | 4 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 5 | 6 | 3 | 1 | 4 | 1 | 5 | 4 | 2 | 7 | 6 | 3 | 5 | 7 | 2 | 8 | 5 | 4 | 6 | 3 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 7 | 2 | 8 | 1 | 9 | 5 | 8 | 4 | 7 | 3 | 6 | 2 | 5 | 1 | 9 | 2 | 8 | 3 | 7 | 4 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 6 | 5 | 9 | 4 | 8 | 3 | 7 | 2 | 6 | 1 | 5 | 4 | 6 | 3 | 7 | 9 | 2 | 8 | 1 | 7 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 9 | 4 | 6 | 8 | 5 | 9 | 7 | 1 | 8 | 5 | 2 | 9 | 4 | 8 | 6 | 3 | 7 | 9 | 8 | 6 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 2 | 7 | 3 | 6 | 5 | 1 | 9 | 8 | 4 | 5 | 7 | 3 | 1 | 4 | 8 | 7 | 9 | 1 | 4 | 5 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 7 | 1 | 8 | 2 | 9 | 3 | 6 | 7 | 2 | 8 | 5 | 2 | 3 | 1 | 4 | 8 | 4 | 2 | 7 | 6 |
|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

ANEXO 12

Prueba Clave de Números WISC

Claves B  
8 a 16 años

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 |
| ÷ | ) | + | ┌ | └ | ∨ | ∩ | · | — |

| EJEMPLOS |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2        | 1 | 4 | 6 | 3 | 5 | 2 | 1 | 3 | 4 | 2 | 1 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 4 | 2 | 6 | 3 |
|          |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 1        | 2 | 5 | 1 | 3 | 1 | 5 | 4 | 2 | 7 | 4 | 6 | 9 | 2 | 5 | 8 | 4 | 7 | 6 | 1 | 8 |
|          |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 7        | 5 | 4 | 8 | 6 | 9 | 4 | 3 | 1 | 8 | 2 | 9 | 7 | 6 | 2 | 5 | 8 | 7 | 3 | 6 | 4 |
|          |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 5        | 9 | 4 | 1 | 6 | 8 | 9 | 3 | 7 | 5 | 1 | 4 | 9 | 1 | 5 | 8 | 7 | 6 | 9 | 7 | 8 |
|          |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 2        | 4 | 8 | 3 | 5 | 6 | 7 | 1 | 9 | 4 | 3 | 6 | 2 | 7 | 9 | 3 | 5 | 6 | 7 | 4 | 5 |
|          |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 2        | 7 | 8 | 1 | 3 | 9 | 2 | 6 | 8 | 4 | 1 | 3 | 2 | 6 | 4 | 9 | 3 | 8 | 5 | 1 | 8 |
|          |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |

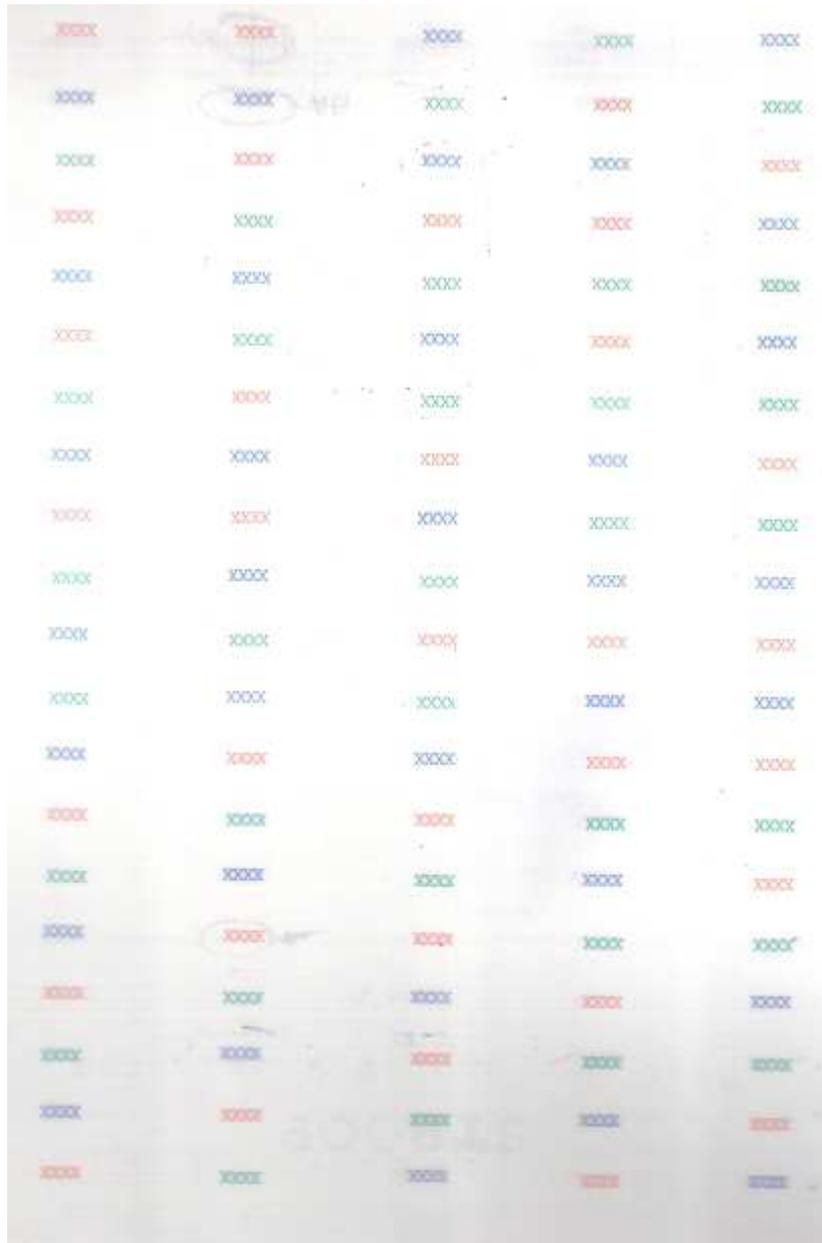
**ANEXO 13**

*Test de Palabras y Colores "STROOP"*

|       |       |       |       |       |
|-------|-------|-------|-------|-------|
| ROJO  | AZUL  | VERDE | ROJO  | AZUL  |
| VERDE | VERDE | ROJO  | AZUL  | VERDE |
| AZUL  | ROJO  | AZUL  | VERDE | ROJO  |
| VERDE | AZUL  | ROJO  | ROJO  | AZUL  |
| ROJO  | ROJO  | VERDE | AZUL  | VERDE |
| AZUL  | VERDE | AZUL  | VERDE | ROJO  |
| ROJO  | AZUL  | VERDE | AZUL  | VERDE |
| AZUL  | VERDE | ROJO  | VERDE | ROJO  |
| VERDE | ROJO  | AZUL  | ROJO  | AZUL  |
| AZUL  | VERDE | VERDE | AZUL  | VERDE |
| VERDE | ROJO  | AZUL  | ROJO  | ROJO  |
| ROJO  | AZUL  | ROJO  | VERDE | AZUL  |
| VERDE | ROJO  | AZUL  | ROJO  | VERDE |
| AZUL  | AZUL  | ROJO  | VERDE | ROJO  |
| ROJO  | VERDE | VERDE | AZUL  | AZUL  |
| AZUL  | AZUL  | ROJO  | VERDE | ROJO  |
| ROJO  | VERDE | AZUL  | ROJO  | VERDE |
| VERDE | ROJO  | VERDE | AZUL  | AZUL  |
| ROJO  | AZUL  | ROJO  | VERDE | ROJO  |
| VERDE | ROJO  | VERDE | AZUL  | VERDE |

**Cognición y Consumo de Cannabis en la Psicosis de Inicio: Estudio sobre Niños y Adolescentes con un Primer Episodio de Psicosis**

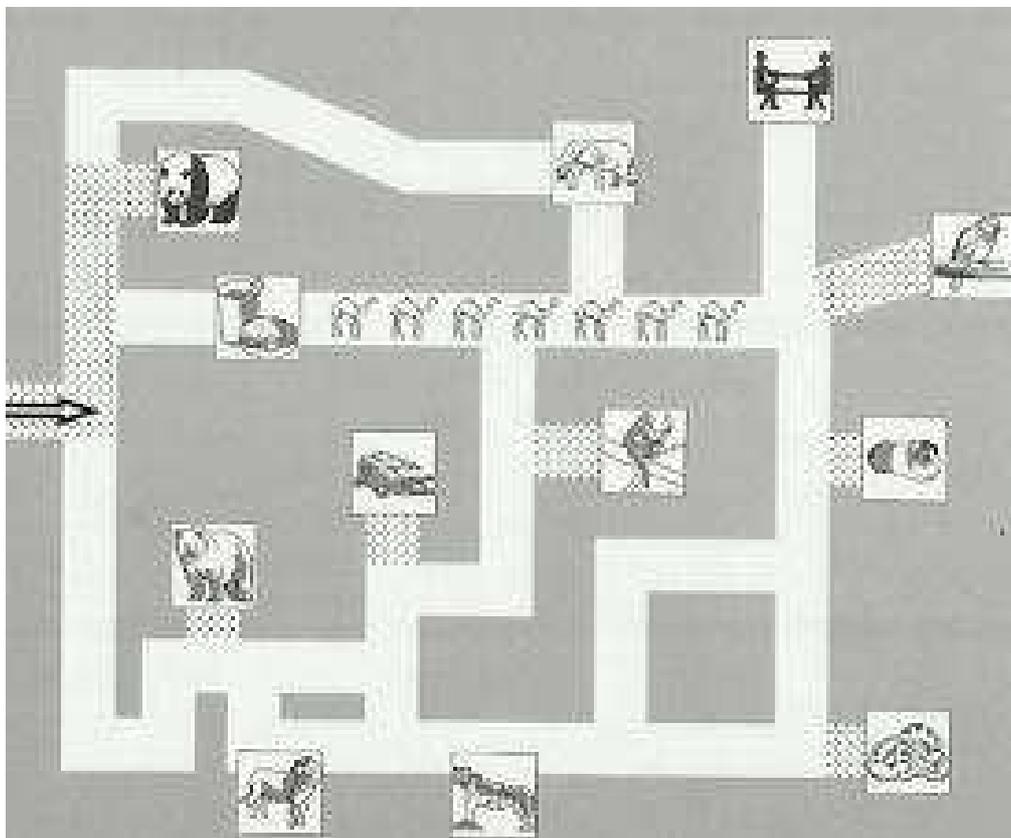
---



|       |       |       |       |       |
|-------|-------|-------|-------|-------|
| ROJO  | AZUL  | VERDE | ROJO  | AZUL  |
| VERDE | VERDE | ROJO  | AZUL  | VERDE |
| AZUL  | ROJO  | AZUL  | VERDE | ROJO  |
| VERDE | AZUL  | ROJO  | ROJO  | AZUL  |
| ROJO  | ROJO  | VERDE | AZUL  | VERDE |
| AZUL  | VERDE | AZUL  | VERDE | ROJO  |
| ROJO  | AZUL  | VERDE | AZUL  | VERDE |
| AZUL  | VERDE | ROJO  | VERDE | ROJO  |
| VERDE | ROJO  | AZUL  | ROJO  | AZUL  |
| AZUL  | VERDE | VERDE | AZUL  | VERDE |
| VERDE | ROJO  | AZUL  | ROJO  | ROJO  |
| ROJO  | AZUL  | ROJO  | VERDE | AZUL  |
| VERDE | ROJO  | AZUL  | ROJO  | VERDE |
| AZUL  | AZUL  | ROJO  | VERDE | ROJO  |
| ROJO  | VERDE | VERDE | AZUL  | AZUL  |
| AZUL  | AZUL  | ROJO  | VERDE | ROJO  |
| ROJO  | VERDE | AZUL  | ROJO  | VERDE |
| VERDE | ROJO  | VERDE | AZUL  | AZUL  |
| ROJO  | AZUL  | ROJO  | VERDE | ROJO  |
| VERDE | ROJO  | VERDE | AZUL  | VERDE |

**ANEXO 14**

*Test del Mapa del Zoo Infantil, BADS-C*



ANEXO 15

Test del Mapa del Zoo Adultos, BADS

