



Universitat
de les Illes Balears

El perfil cognitivo de los pacientes con esquizofrenia y otros trastornos psicóticos

Antonia Torrens Karmany

Memoria del Trabajo de Fin de Máster

Máster Universitario en Psicología General Sanitario
(Especialidad/Itinerario de Grado de Psicología)

de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Curso Académico 2017-2018

05-09-2018

Dr. Miguel Ángel Roca Bennasar

Resumen

Según la Organización Mundial de la Salud, la esquizofrenia afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo. Durante el curso de la dicha enfermedad se ven afectados el nivel de funcionamiento del individuo y su cognición pero, en la evidencia científica, existe una importante limitación, la carencia de evaluaciones estandarizadas para poder llegar a conclusiones generalizables. Con el afán de solventar esta limitación, surgió la batería MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB). El objetivo del presente estudio es examinar el perfil cognitivo, mediante la MCCB, en relación al tiempo de evolución de la enfermedad, la edad de inicio, el número de ingresos, consumo de tóxicos y el género, de los pacientes ingresados en la Unidad de Subagudos del Hospital Psiquiátrico de Palma, con diagnóstico del espectro de la esquizofrenia, según el DSM-5. Los resultados observados han sido que la edad del primer episodio es directamente proporcional a la puntuación de la velocidad de procesamiento, la memoria de trabajo, el aprendizaje verbal, el aprendizaje visual y el índice cognitivo global. En cambio, a más tiempo de evolución de la enfermedad hemos encontrado mejor puntuación en razonamiento y resolución de problemas y menor en cognición social. Por otra parte, cuanto más número de ingresos se produce un mayor deterioro en la atención/vigilancia. Finalmente, no se han observado diferencias en la afectación cognitiva en relación al consumo de sustancias y al tipo de tratamiento psicofarmacológico antipsicótico utilizado.

Palabras clave: esquizofrenia, MCCB.

Introducción

La esquizofrenia es un trastorno mental grave que se caracteriza por la presencia de al menos dos de los siguientes síntomas: delirios, alucinaciones y/o discurso desorganizado, comportamiento muy desorganizado o catatónico y síntomas negativos (expresión emotiva disminuida o abulia). Los signos del trastorno persisten durante al menos seis meses, durante los cuales se incluye un mes de síntomas y períodos de síntomas prodrómicos o residuales. Además, el nivel de funcionamiento del individuo se encuentra muy por debajo del nivel alcanzado antes del inicio de la enfermedad (American Psychiatric Association, 2013).

El deterioro cognitivo es una característica principal de los pacientes con esquizofrenia (Mohame, Paulsen, O'leary, Arndt y Andreasen, 1999; Saykin et al., 1994)

y afecta a los siguientes dominios: atención (vigilancia), funciones ejecutivas, memoria a largo plazo y de aprendizaje, memoria de trabajo y fluidez verbal (Green, 1996; Sharma y Antonova, 2003; Keefe y Harvey, 2012)

En estos pacientes, el deterioro cognitivo que se ha documentado (Heinrichs and Zakzanis, 1998; Bowie and Harvey, 2005) puede estar presente desde el primer episodio psicótico (Galderisi et al., 2009; Mesholam-Gately et al., 2009; Gold et al., 1999; Hoff et al., 1999; Mohamed et al., 1999; Addington and Addington, 2002; Barder et al., 2013) y es considerado uno de los factores principales que influye en el funcionamiento en comunidad y el pronóstico de la enfermedad (Green, Kern, Braff y Mintz, 2000; Green et al., 2004; Bowie et al., 2008; Jabben et al., 2010; Fett et al., 2011). Los dominios cognitivos que demuestran ser unos buenos predictores de la respuesta funcional, incluso mejor que la sintomatología positiva o negativa, son alteraciones en la memoria a largo plazo, el aprendizaje y la atención (Green, 1996; Green, Kern, Braff y Mintz, 2000).

En la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), se expone que “la disfunción cognitiva es común; las alteraciones de la cognición están presentes durante el desarrollo y preceden a la emergencia de la psicosis, conformando unos déficits cognitivos estables en la vida adulta. Los déficits de la cognición pueden persistir cuando otros síntomas ya han remitido y contribuyen a la discapacidad que produce el trastorno”.

Por otra parte, en diferentes estudios, se ha visto que el deterioro cognitivo puede incluso preceder al inicio de la enfermedad de una forma atenuada (Cornblatt et al., 1999; Hawkins et al., 2004; Lencz et al., 2006; Simon et al., 2007; Seidman et al., 2010; Lewandowski et al., 2011; Keefe et al., 2015). Este deterioro cognitivo se ha asociado con bajo o nulo estatus laboral, mayor disfunción social, vida menos independiente y reducción de la satisfacción de la vida y la autoestima (Brekke et al. 2001; Green, Kern, Braff y Mintz, 2000; Green et al., 2004; Leung et al. 2008; Lysaker and Bell 1995; McGurk and Meltzer 2000; Keefe, y Harvey, 2012). En otros estudios, las habilidades cognitivas no se han mostrado significativamente correlacionadas con la gravedad de los síntomas psicóticos (Addington et al. 1991; Keefe and Harvey 2008; Bilder et al. 1985).

Cabe destacar la limitación existente en la evidencia científica, la falta de estandarización de evaluaciones para poder llegar a conclusiones que se puedan generalizar y comparar entre los diferentes estudios (Nuechterlein et al., 2006). Para poder

solventar esta limitación, el Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) desarrolló una batería que mide las funciones cognitivas, denominada MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB). Dicha batería fue diseñada para observar los efectos cognitivos del tratamiento utilizado en pacientes con esquizofrenia, entre otras funcionalidades (Keefe et al., 2011 y Rodriguez-Jimenez et al., 2012).

En los diferentes estudios de validación de MCCB, se ha visto una excelente fiabilidad, un mínimo efecto en la práctica y una correlación significativa con medidas de capacidad funcional (Keefe et al., 2011). Además, en el DSM-5 se propuso la utilización de esta prueba en consenso entre todos los profesionales y también fue recomendada, en Estados Unidos, por la Food and Drug Administration (FDA) para mejorar las intervenciones cognitivas en la atención a pacientes con esquizofrenia (Kaneda et al., 2013).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la esquizofrenia afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo y las personas con este trastorno tienen entre 2 y 2,5 veces más probabilidades de morir a una edad temprana. Según el Instituto Nacional de Estadística, esta enfermedad en España afecta a más de 12.000 varones y a más de 8.000 mujeres.

El objetivo del presente estudio es analizar el tiempo de evolución de la enfermedad, la edad de inicio, el número de ingresos, consumo de tóxicos y el género en relación con el perfil cognitivo evaluado mediante la MCCB que tienen los pacientes con diagnóstico del espectro de la esquizofrenia, según el DSM-5, ingresados en la unidad de subagudos del Hospital Psiquiátrico de Palma. Las diferentes hipótesis del estudio son:

- Si el primer episodio se produce a una edad más temprana, el deterioro cognitivo será mayor.
- Habrá más deterioro cognitivo si el tiempo de evolución de la enfermedad es mayor.
- El deterioro cognitivo será mayor si el número de ingresos es elevado.

Método

Participantes

Se accedió a la muestra gracias a la población ingresada en la unidad de subagudos en el Hospital Psiquiátrico de Palma de Mallorca. El total de la muestra final ha sido de 35 sujetos.

Los criterios de inclusión de la muestra fueron: tener un diagnóstico, según DSM-5, del espectro de la esquizofrenia y/u otros trastornos psicóticos, habilidad y conocimiento de la lengua española, correcta habilidad de oído y visual para la competencia de la MCCB y habilidad y conocimiento para dar el consentimiento informado.

El único criterio de exclusión fue que existieran trastornos cognitivos secundarios debido a una enfermedad neurológica o un daño cerebral.

Instrumentos

Se ha utilizado el software IBM SPSS para procesar los datos obtenidos. Las variables de recogidas fueron: género, edad, estado civil, ocupación, nivel educativo, donde y con quien reside, diagnóstico, número de ingresos, edad del primer episodio, tiempo de evolución de la enfermedad, consumo de sustancias, tipo de episodio, tratamiento psicofarmacológico antipsicótico y resultados obtenidos en la MCCB.

En la Tabla 1, se puede observar que la MCCB evalúa siete dominios cognitivos, de los cuales cinco (atención/vigilancia, aprendizaje verbal, aprendizaje visual, razonamiento y resolución de problemas y cognición social) se evalúan con una sola prueba cada una. En cambio, los otros dos dominios (velocidad de procesamiento y memoria de trabajo) son evaluados por múltiples pruebas cada una y su puntuación se basa en un compuesto de las puntuaciones obtenidas en las diferentes pruebas incluidas. También proporciona una puntuación global compuesta y se deriva a través de la misma ponderación de las siete puntuaciones obtenidas (Nuechterlein and Green, 2006).

Tabla 1.
Descripción de MCCB (McCleery et al., 2014)

Dominio	Test
Velocidad de procesamiento	BACS Symbol Coding Test (BACS SC) Category Fluency Test, animal naming (fluency) Trail Making Test, part A (TMTA)
Atención/Vigilancia	Continuous Performance Test, Identical Pairs (CPT-IP)
Memoria de trabajo	WMS 3rd ed., Spatial Span (WMS-III SS) Letter-Number Span Test (LNS)
Aprendizaje verbal	Hopkins Verbal Learning Test — Revised (HVLN-R)
Aprendizaje visual	Brief Visual Memory Test — Revised (BVMN-R)
Razonamiento y resolución de problemas	NAB Mazes Subtest (NAB Mazes)
Cognición social	MSCEIT Managing Emotions Branch (MSCEIT-ME)

Procedimiento

El primer paso fue una entrevista con el paciente realizada por la psicóloga de la unidad. Durante la entrevista se recogían las variables sociodemográficas (género, edad, estado civil, ocupación, nivel educativo, donde y con quién reside), además de la edad del primer episodio, tiempo de evolución de la enfermedad, consumo de sustancias, tipo de episodio, número de ingresos y terapia psicofarmacológica antipsicótica utilizada en ese momento. Dichas variables, posteriormente, se corroboraban con la historia clínica de salud.

Finalmente, se administraba la prueba MCCB, con la puntuación t se buscaba el percentil con la corrección de edad y género. En el informe de alta psiquiátrica se corroboraba el diagnóstico y la terapia psicofarmacológica antipsicótica.

Análisis estadístico

El procedimiento estadístico realizado ha sido un análisis de estadísticos descriptivos, tanto de las variables continuas como las variables categoriales. Seguidamente, el estudio de la normalidad se realizó mediante la prueba Shapiro Wilk dando como resultado una distribución normal ($p > 0.05$) en todas las variables escalares

excepto la edad del primer episodio, el número de ingresos y cognición social. Por lo tanto, en las variables que siguen una distribución normal se ha utilizado las pruebas paramétricas (t-student, ANOVA, corrección de Bonferroni y correlación de Pearson) y las que no siguen la distribución normal se han realizado pruebas no paramétricas (prueba U de Mann-Whitney y correlación de Spearman).

Resultados

En la tabla 2 se pueden observar las variables sociodemográficas de la muestra. La media de edad es de 34.89 y la desviación estándar de 9.64. Además, destaca una mayor proporción de hombres (82.9%) comparado con las mujeres (17.1%). El estado civil más representativo de la muestra es soltero/a (88.6%), seguido de casado/a o en pareja y separado/a (5.7%). La mitad de la muestra (54.3%) estaba en paro, un 28.6% era pensionista o jubilado/a, un 11.4% trabajaba en activo y el 5.7% restante era estudiante.

El nivel educativo estaba representado con un 34.3% sin estudios o con estudios obligatorios incompletos, en cambio, un 20% era con estudios secundarios completos. Las categorías de estudios obligatorios completos, estudios secundarios incompletos y estudios universitarios completos tienen el mismo porcentaje de 14.3% y el 2.9% restantes están en la categoría de estudios universitarios incompletos.

Por otra parte, más de la mayoría de sujetos (65.7%) convive en el hogar familiar con los padres, un 14.3% vive solo, un 8.6% vive en una institución o residencia y tanto las personas que viven con su propia familia como los que viven en otros sitios tienen la misma proporción (5.7%). Finalmente, un 65.7% habitan en una área urbana en comparación con 34.3% que lo hace en una área rural.

Tabla 2.
Variables sociodemográficas.

	n	Porcentaje (%)	m±se
<i>Edad</i>	35	100	34.89±9.64
<i>Genero</i>			
Hombre	29	82.9	-
Mujer	6	17.1	-
<i>Estado civil</i>			
Soltero/a	31	88.6	-
Casado/a o en pareja	2	5.7	-
Separado/a	2	5.7	-
<i>Ocupación</i>			
Trabajador en activo	4	11.4	-
Estudiante	2	5.7	-
En paro	19	54.3	-
Jubilado – pensionista	10	28.6	-
<i>Nivel educativo</i>			
Estudios obligatorios (EGB/ESO) incompletos o sin estudios	12	34.3	-
Estudios obligatorios (EGB/ESO) completos	5	14.3	-
Estudios secundarios (FP o Bachillerato) incompletos	5	14.3	-
Estudios secundarios (FP o Bachillerato) completos	7	20	-
Estudios universitarios incompletos	1	2.9	-
Estudios universitarios completos	5	14.3	-
<i>Residencia</i>			
Convive en hogar familiar con padres	23	65.7	-
Convive con su propia familia	2	5.7	-
Vive solo	5	14.3	-
Reside en una institución o residencia	3	8.6	-
Otros	2	5.7	-
<i>Área donde reside</i>			
Rural (<10.000 habitantes)	12	34.3	-
Urbano (>10.000 habitantes)	23	65.7	-

Las variables clínicas se recogen en la tabla 3, donde observamos que la media de la edad del primer episodio es de 22.46 con una desviación estándar de 8.51, la media de los números de ingresos es de 8.14 con la desviación estándar de 5.33 y la media del tiempo de evolución de la enfermedad es de 12.40 y una desviación estándar de 7.56.

Por otra parte, una mayor proporción de la muestra (74.3%) ha consumido sustancias, hay más sujetos diagnosticados de esquizofrenia (80%), solamente ha habido un primer episodio (2.9%) y el uso de politerapia psicofarmacológica antipsicótica se utiliza en más proporción que la monoterapia (65.7% y 34.7%, respectivamente).

Tabla 3.
Variables clínicas.

	n	Porcentaje (%)	m±se
<i>Edad del primer episodio</i>	35	100	22.46±8.51
<i>Número de ingresos</i>	35	100	8.14±5.33
<i>Tiempo de evolución de la enfermedad</i>	35	100	12.40±7.56
<i>Consumo de sustancias</i>			
Si	26	74.3	-
No	9	25.7	-
<i>Diagnostico</i>			
Esquizofrenia	28	80	-
Trastorno esquizoafectivo	7	20	-
<i>Tipo de episodio</i>			
Primer episodio	1	2.9	-
Episodio recurrente	34	94.3	-
<i>Tratamiento con antipsicóticos</i>			
Monoterapia	12	34.3	-
Politerapia	23	65.7	-

En la tabla 4 podemos ver el máximo, el mínimo, la media y desviación estándar de los percentiles de los diferentes dominios y el índice cognitivo global de la MCCB. El dominio con la media del percentil más alto ha sido el aprendizaje visual (29.76±30.81), la segunda, razonamiento y resolución de problemas (19.89±19.35), la tercera es el aprendizaje verbal (19.46±22.88), la cuarta es la memoria de trabajo (16.97±20.90), la quinta es la cognición social (11.20±17.24), la sexta es la atención/vigilancia (10.52±16.75), la séptima es la velocidad de procesamiento (6.97±16.46) y, por último, el índice cognitivo global (6.10±13.18).

Tabla 4.
Percentil MCCB

	Mínimo	Máximo	m±se
Velocidad de procesamiento	0.0	92.0	6.97±16.46
Atención/vigilancia	0.0	69.1	10.52±16.75
Memoria de trabajo	9.9	72.6	16.97±20.90
Aprendizaje verbal	0.5	84.1	19.46±22.88
Aprendizaje visual	0.0	91.9	29.76±30.81
Razonamiento y resolución de problemas	0.1	61.8	19.89±19.35
Cognición social	0.1	86.4	11.20±17.24
Índice cognitivo global	0.0	65.5	6.10±13.18

Finalmente, en la tabla 5 encontramos la comparación y significación de las diferentes variables clínicas. Podemos observar que el consumo de sustancias no es significativa en ningún dominio de la MCCB ni el índice cognitivo global, en cambio, la edad del primer episodio tiene una correlación positiva estadísticamente muy significativa ($p < 0.01$) con la velocidad de procesamiento y el índice cognitivo global. Además, también tiene una correlación positiva estadísticamente significativa ($p < 0.05$) con la memoria de trabajo, el aprendizaje verbal y el aprendizaje visual.

En la variable tiempo de evolución de la enfermedad, se ha visto una correlación positiva estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en el dominio de razonamiento y resolución de problemas. Por otra parte, también se ha observado una correlación negativa estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en el dominio de cognición social. En cambio, el número de ingresos solamente ha correlacionado negativamente con una $p < 0.05$ con el dominio de Atención/Vigilancia.

Finalmente, la terapia psicofarmacológica antipsicótica no tiene una significación estadística con ninguna variable aunque en el dominio de atención y vigilancia el valor se acerca al que sería estadísticamente significativo (0.069).

Tabla 5.

Comparación y significación de las variables clínicas

	Consumo de sustancias	Edad del primer episodio	Tiempo de evolución	Numero de ingresos	Terapia antipsicótica
Género	2.25	116.50	0.73	66.00	0.97
Velocidad de procesamiento	-1.01	0.43**	-0.05	-0.17	0.31
Atención/vigilancia	-1.76	0.06	-0.20	-0.39*	1.88
Memoria de trabajo	-1.38	0.41*	0.13	-0.08	0.24
Aprendizaje verbal	-0.12	0.40*	0.03	-0.09	1.59
Aprendizaje visual	0.17	0.39*	0.04	-0.23	1.25
Razonamiento y resolución de problemas	-0.01	0.30	0.39*	0.20	0.17
Cognición social	88.50	0.16	-0.43*	-0.17	98.00
Índice cognitivo global	-0.62	0.49**	-0.02	-0.21	1.28

* significación $p < 0.05$

** significación $p < 0.01$

Discusión

En el presente estudio, la muestra está compuesta por más hombres que mujeres, esto puede ser debido a la proporción mayoritaria de hombres afectados por la enfermedad. Concretamente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que “21 millones de personas en el mundo, de las cuales, 12 millones son hombres y 9 millones son mujeres, tienen esquizofrenia”.

Además, la OMS también recalca que “la esquizofrenia se asocia a una discapacidad considerable y puede afectar al desempeño educativo y laboral”, en la muestra de este estudio se puede observar que hay más del 50% de sujetos en paro y más del 30% sin estudios.

Asimismo, la OMS expone que los hombres desarrollan esquizofrenia generalmente a una edad más temprana. Pudiendo explicar así, la media de edad del primer episodio de los sujetos de la muestra que es de 22 años aproximadamente, ya que la mayoría de individuos son hombres.

Más del 70% presenta un consumo de sustancias. Este consumo puede aumentar el riesgo de desarrollar varios trastornos psiquiátricos (Kenneson, Funderburk y Maisto 2013; Westermeyer, 2006). Cabe destacar que separar la llamada “patología dual” sigue siendo un desafío, un ejemplo sería el consumo de cannabis y el inicio de la psicosis (Marconi et al., 2016).

Por otro lado, la media del percentil en todos los apartados de la MCCB no supera el 50, obteniendo unos resultados muy bajos. En otros estudios se ha visto un deterioro cognitivo promedio de dos desviaciones estándar por debajo de las personas sanas (Harvey and Keefe 1997; Heinrichs and Zakzanis 1998; Saykin et al. 1994; Keefe et al. 2011a).

Por lo que respecta a la edad del primer episodio es directamente proporcional a la puntuación de los dominios de velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, aprendizaje visual e índice cognitivo global. Por lo tanto, cuando más temprano se tiene el primer episodio habrá un déficit más grande de dichos dominios. Diferentes estudios, por ejemplo Dickinson et al. (2008) y Gonzalez-Blanch et al. (2010), también encontraron un déficit en la memoria verbal y la velocidad de procesamiento durante el curso de la esquizofrenia. Además, se ha visto, en los estudios de Heinrichs

and Zakzanis (1998) y Harvey and Keefe (1997), deterioro en los siguientes dominios: atención/vigilia, aprendizaje verbal y memoria, función ejecutiva, fluencia verbal y velocidad de procesamiento.

Por lo tanto, la primera hipótesis “Si el primer episodio se produce a una edad más temprana, el deterioro cognitivo será mayor” se cumple en el índice cognitivo global de la MCCB. Además, se puede observar también en los dominios de velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, aprendizaje verbal y aprendizaje visual. En cambio, los dominios de atención/vigilancia, razonamiento y resolución de problemas y cognición social no se han visto afectados de forma significativa.

Por otra parte, el razonamiento y resolución de problemas se ven menos deteriorados a más tiempo de evolución de la enfermedad. En cambio, la cognición social se ve más afectada a más tiempo de evolución de la enfermedad. En el estudio de McCleery (2014), también observan que las personas con más tiempo de evolución de la enfermedad tienen déficits cognitivos en algunos dominios más severos en comparación con los pacientes en su primer episodio. En dicho estudio, concretamente, se vieron afectados los dominios de memoria de trabajo y cognición social.

Por otro lado, la segunda hipótesis “Habrá más deterioro cognitivo si el tiempo de evolución de la enfermedad es mayor”, no se cumple en la puntuación del índice cognitivo global e incluso afecta de forma contraria en el dominio de la razonamiento y resolución de problemas. En cambio, por lo que respecta al dominio de cognición social, se ve una mayor afectación a más tiempo de evolución de la enfermedad.

Para finalizar, la tercera hipótesis “El deterioro cognitivo será mayor si el número de ingresos es elevado” solamente se cumple en el dominio de atención/vigilancia.

Por otra parte, en el presente estudio, se ha observado que el deterioro cognitivo no tiene relación con el consumo de sustancias o con el tipo de terapia psicofarmacológica antipsicótica (monoterapia o politerapia). Otros estudios también corroboran estos resultados, como por ejemplo Tsoutsoulas, et al. (2016) y Keefe et al. (2007). En cambio, en otros estudios, se han visto diferencias significativas en el uso de diferentes tipos de tratamiento (Swartz et al. 2003; Davis et al. 2003; Rosenheck et al. 2003), este es un campo controvertido en el que se requiere más investigaciones.

Una de las principales limitaciones de este estudio es el tamaño de la muestra ya que solamente se han podido incluir 35 sujetos en la muestra. Teniendo en cuenta que este es un estudio inicial piloto, puede abrir nuevas investigaciones con una muestra más amplia de sujetos, y grupos diferentes, por ejemplo, unos pacientes con esquizofrenia y otros pacientes con trastorno esquizoafectivo, para diferenciar enfermedades del espectro psicótico.

También deberíamos considerar la fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente para poder aplicar la prueba en las condiciones óptimas. No siempre se realizaba la evaluación al inicio del ingreso hospitalario, fue necesaria una relativa estabilización de los síntomas de la fase aguda para poder realizar la evaluación pertinente.

En futuras investigaciones, se podría realizar un re-test de la prueba para poder observar si hay mejoría de los dominios cognitivos una vez instaurado o modificado el tratamiento psicofarmacológico del paciente tras el ingreso, ya que se puede hacer el re-test a partir de las cuatro semanas. En el presente estudio la mayoría de pacientes tenían el alta psiquiátrica antes del tiempo establecido para la reevaluación.

Otro factor a tener en cuenta es la diversidad de la muestra, en este caso, solamente había una persona con un primer episodio, la muestra está compuesta mayoritariamente por hombres y existe una amplia variedad de niveles educativos. En futuros estudios, se podrían analizar la muestra en diferentes grupos para comparar primeros episodios y episodios recurrentes.

Una de las principales conclusiones extraídas del presente estudio es que la edad de inicio del primer episodio afecta al índice cognitivo global y de manera particular en los dominios de velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, aprendizaje verbal y aprendizaje visual.

Otra conclusión importante es que el tiempo de evolución de la enfermedad afecta más a la cognición social. En cambio, el razonamiento y resolución de problemas mejora. Por otra parte, el número de ingresos influye al dominio de atención/vigilancia. Finalmente, el consumo de sustancias y el tipo de tratamiento psicofarmacológico antipsicótico no afecta ni en los dominios ni en el índice cognitivo global de la MCCB.

Referencias

Addington, J., & Addington, D. (2002). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 27(3), 188.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.

Barder, H. E., Sundet, K., Rund, B. R., Evensen, J., Haahr, U., ten Velden Hegelstad, W., ... & Melle, I. (2013). Neurocognitive development in first episode psychosis 5 years follow-up: associations between illness severity and cognitive course. *Schizophrenia research*, 149(1-3), 63-69.

Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2005). Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *Psychiatric Clinics*, 28(3), 613-633.

Bowie, C. R., Leung, W. W., Reichenberg, A., McClure, M. M., Patterson, T. L., Heaton, R. K., & Harvey, P. D. (2008). Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biological psychiatry*, 63(5), 505-511.

Brekke, J. S., Kohrt, B., & Green, M. F. (2001). Neuropsychological functioning as a moderator of the relationship between psychosocial functioning and the subjective experience of self and life in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 27(4), 697-708.

Cornblatt, B., Obuchowski, M., Roberts, S., Pollack, S., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1999). Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Development and Psychopathology*, 11(3), 487-508.

Davis, S. M., Koch, G. G., Davis, C. E., & LaVange, L. M. (2003). Statistical approaches to effectiveness measurement and outcome-driven re-randomizations in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) studies. *Schizophrenia Bulletin*, 29(1), 73-80.

Dickinson, D., Ragland, J. D., Gold, J. M., & Gur, R. C. (2008). General and specific cognitive deficits in schizophrenia: Goliath defeats David?. *Biological psychiatry*, 64(9), 823-827.

Fett, A. K. J., Viechtbauer, W., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes

in schizophrenia: a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573-588.

Galderisi, S., Davidson, M., Kahn, R. S., Mucci, A., Boter, H., Gheorghe, M. D., Rybakowski, J.K., Libiger, J., Dollfus, S., López-Ibor, J.J., Peuskens, J., Hranov, L.G. & Fleischhacker (2009). Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: the EUFEST study. *Schizophrenia research*, 115(2-3), 104-114.

Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O’Leary, D. S., & Andreasen, N. C. (1999). Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156(9), 1342-1348.

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(1-3), 18-26.

Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophrenia bulletin*, 26(1), 119-136.

Green, M. F., Nuechterlein, K. H., Gold, J. M., Barch, D. M., Cohen, J., Essock, S., Fenton WS, Frese F, Goldberg TE, Heaton RK, Keefe RS, Kern RS, Kraemer H, Stover E, Weinberger DR, Zalcman S. & Marder SR (2004). Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological psychiatry*, 56(5), 301-307.

Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia?. *The American journal of psychiatry*, 153(3), 321.

Green, M. F., Kern, R. S., & Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophrenia research*, 72(1), 41-51.

Harvey, P. D., & Keefe, R. S. (1997). Cognitive impairment in schizophrenia and implications of atypical neuroleptic treatment. *CNS spectrums*, 2(8), 41-55.

Hawkins, K. A., Addington, J., Keefe, R. S. E., Christensen, B., Perkins, D. O., Zipurksy, R., Woods, S.W., Miller, T.J., Marquez, E., Breier, A. & McGlashan, T. H.

(2004). Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. *Schizophrenia Research*, 67(2-3), 115-122.

Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426.

Hoff, A. L., Sakuma, M., Wieneke, M., Horon, R., Kushner, M., & DeLisi, L. E. (1999). Longitudinal neuropsychological follow-up study of patients with first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156(9), 1336-1341.

Jabben, N., Arts, B., van Os, J., & Krabbendam, L. (2010). Neurocognitive functioning as intermediary phenotype and predictor of psychosocial functioning across the psychosis continuum: studies in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(6), 764.

Kaneda, Y., Ohmori, T., Okahisa, Y., Sumiyoshi, T., Pu, S., Ueoka, Y., ... & Sora, I. (2013). Measurement and treatment research to improve cognition in schizophrenia consensus cognitive battery: validation of the Japanese version. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 67(3), 182-188.

Keefe RSE, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM, Meltzer HY, Green MF, Capuano G, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Davis CE, Hsiao JK, Lieberman JA (2007) Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic Schizophrenia in the CATIE Trial. *Archives of general psychiatry*, 64(6), 633-647.

Keefe, R. S., & Fenton, W. S. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment?. *Schizophrenia bulletin*, 33(4), 912-920.

Keefe, R. S., & Harvey, P. D. (2012). Cognitive impairment in schizophrenia. In *Novel antischizophrenia treatments* (pp. 11-37). Springer, Berlin, Heidelberg.

Keefe, R. S., Fox, K. H., Harvey, P. D., Cucchiaro, J., Siu, C., & Loebel, A. (2011). Characteristics of the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophrenia Research*, 125(2-3), 161-168.

Keefe, R. S., Meltzer, H. A., Dgetluck, N., Gawryl, M., Koenig, G., Moebius, H. J., ... & Hilt, D. C. (2015). Randomized, double-blind, placebo-controlled study of

encenicline, an $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist, as a treatment for cognitive impairment in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 40(13), 3053.

Kenneson, A., Funderburk, J. S., & Maisto, S. A. (2013). Substance use disorders increase the odds of subsequent mood disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(2), 338-343.

Khantzian, E. J. (1987). The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. In *The cocaine crisis* (pp. 65-74). Springer, Boston, MA.

Lencz, T., Smith, C. W., McLaughlin, D., Auther, A., Nakayama, E., Hovey, L., & Cornblatt, B. A. (2006). Generalized and specific neurocognitive deficits in prodromal schizophrenia. *Biological psychiatry*, 59(9), 863-871.

Leung, W. W., Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2008). Functional implications of neuropsychological normality and symptom remission in older outpatients diagnosed with schizophrenia: a cross-sectional study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(3), 479-488.

Lewandowski, K. E., Cohen, B. M., & Öngur, D. (2011). Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological medicine*, 41(2), 225-241.

Lysaker, P., & Bell, M. (1995). Work rehabilitation and improvements in insight in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease*.

Marconi, A., Di Forti, M., Lewis, C. M., Murray, R. M., & Vassos, E. (2016). Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 42(5), 1262-1269.

McCleery, A., Ventura, J., Kern, R. S., Subotnik, K. L., Gretchen-Doorly, D., Green, M. F., ... & Nuechterlein, K. H. (2014). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment. *Schizophrenia research*, 157(1-3), 33-39.

McGurk, S. R., & Meltzer, H. Y. (2000). The role of cognition in vocational functioning in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 45(3), 175-184.

Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315.

Mohamed, S., Paulsen, J. S., O'leary, D., Arndt, S., & Andreasen, N. (1999). Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Archives of general psychiatry*, 56(8), 749-754.

Nuechterlein, K., & Green, M. (2006). MCCB: matrices consensus cognitive battery (MATRICS Assessment, Los Angeles).

Rodriguez-Jimenez, R., Bagney, A., Garcia-Navarro, C., Aparicio, A. I., Lopez-Anton, R., Moreno-Ortega, M., ... & Green, M. F. (2012). The MATRICS consensus cognitive battery (MCCB): co-norming and standardization in Spain. *Schizophrenia research*, 134(2-3), 279-284.

Rosenheck, R., Doyle, J., Leslie, D., & Fontana, A. (2003). Changing environments and alternative perspectives in evaluating the cost-effectiveness of new antipsychotic drugs. *Schizophrenia bulletin*, 29(1), 81-93.

Saykin, A. J., Shtasel, D. L., Gur, R. E., Kester, D. B., Mozley, L. H., Stafiniak, P., & Gur, R. C. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 51(2), 124-131.

Seidman, L.J., Giuliano, A.J., Meyer, E.C., Addington, J., Cadenhead, K.S., Cannon, T.D., McGlashan, T.H., Perkins, D.O., Tsuang, M.T., Walker, E.F., Woods, S.W., Bearden, C.E., Christensen, B.K., Hawkins, K., Heaton, R., Keefe, R.S., Heinssen, R., Cornblatt, B.A., (2010). Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Archives of general psychiatry*, 67(6), 578-588.

Sharma, T., & Antonova, L. (2003). Cognitive function in schizophrenia. Deficits, functional consequences, and future treatment. *Psychiatric Clinics of North America*.

Simon, A. E., Cattapan-Ludewig, K., Zmilacher, S., Arbach, D., Gruber, K., Dvorsky, D. N., ... & Umbricht, D. (2007). Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophrenia bulletin*, 33(3), 761-771.

Swartz, M. S., Perkins, D. O., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Nieri, J. M., & Haak, D. C. (2003). Assessing clinical and functional outcomes in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial. *Schizophrenia Bulletin*, 29(1), 33-43.

Tsoutsoulas, C., Mulsant, B. H., Kalache, S. M., Kumar, S., Ghazala, Z., Voineskos, A. N., ... & Rajji, T. K. (2016). The influence of medical burden severity and cognition on functional competence in older community-dwelling individuals with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 170(2-3), 330-335.

Westermeyer, J. (2006). Comorbid schizophrenia and substance abuse: a review of epidemiology and course. *American Journal on Addictions*, 15(5), 345-355.

Whoint. (2018). World Health Organization. Retrieved 3 July, 2018, from <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>