



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina
Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”

Título:

Déficits cognitivos en pacientes con Primer Episodio Psicótico
de los Desórdenes del Espectro Esquizofrénico

Presenta la Tesis para obtener el
Diploma de Especialista en Psiquiatría

Luis Alberto Salinas Torres

Dra. María del Socorro González Valadez

Asesor Teórico

Dra. Patricia Josefina Anzaldo Juárez

Asesor Metodológico

México. DF, a 3 de julio del 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1. RESUMEN.....	3
2. MARCO TEÓRICO.....	4
3. METODOLOGÍA.....	18
• JUSTIFICACIÓN.....	18
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
• PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
• OBJETIVOS.....	19
• HIPÓTESIS.....	20
• VARIABLES.....	21
• TIPO DE ESTUDIO.....	22
• MUESTRA.....	22
• CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	22
• INSTRUMENTO DE MEDICIÓN.....	23
4. PROCEDIMIENTO.....	24
5. ANALISIS ESTADÍSTICO.....	25
6. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS.....	27
7. RESULTADOS.....	27
9. DISCUSIÓN.....	34
10. BIBLIIOGRAFÍA.....	38
11. ANEXOS.....	43

Listado de Abreviaturas

BACS-SC: Evaluación Breve de la Cognición en Esquizofrenia: Codificación de símbolos (en inglés, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: Symbol Coding).

BVMT-R: Test de Memoria Visuoespacial Breve-Revisado (en inglés, Brief Visuospatial Memory Test—Revised).

CPT-IP: Test de Rendimiento Continuo-Pares idénticos (en inglés, Continuous Performance Test—Identical Pairs).

EC: Esquizofrenia Crónica

HVLT-R: Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins-Revisado (en inglés, Hopkins Verbal Learning Test—Revised).

LNS: Test de Span de Letras y Números (en inglés, Letter-Number Span Test).

MCCB: MATRICS Consensus Cognitive Battery.

MSCEIT: Test de Inteligencia Emocional Mayer–Salovey–Caruso.

PEP: Primer Episodio Psicótico

TMT-A: Test del Trazo: Parte A (en inglés, Trail Making Test: Part A)

WMS-SS: Escala de Memoria de Wechsler-Tercera Edición: Span espacial (en inglés, Wechsler Memory Scale—Third Edition: Spatial Span).

Resumen

Una de las características centrales y duraderas de la esquizofrenia es el deterioro cognitivo. Las investigaciones iniciales sobre la esquizofrenia, desde mediados del siglo diecinueve, explicaron el deterioro cognitivo como resultado de la propia enfermedad, denominándole “demencia precoz” (Programa Específico de Esquizofrenia, 2002). Sin embargo a partir de los años 80’s, se le identifica como un trastorno del neuro-desarrollo y se intenta delimitar desde qué etapas se encuentran los déficits cognitivos, mediante la aplicación de baterías de pruebas que permiten el estudio más a fondo de los dominios que con más frecuencia se hallan alterados en la enfermedad (Jablensky, 2010). En algunas propuestas se señala que el déficit cognitivo está presente desde el Primer Episodio Psicótico, permaneciendo estable según la evolución progresiva de la enfermedad. Una de las ventajas de realizar estudios con esta población es la obtención de resultados que regulan el efecto de otras variables como la edad, el consumo de sustancias, la medicación o las agudizaciones.

La evaluación de los déficits cognitivos se efectúa mediante la aplicación de la escala clinimétrica MATRICS CCB (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia Consensus Cognitive Battery) a dos poblaciones de pacientes, una con Primer Episodio Psicótico y otra con Esquizofrenia Crónica, quienes asisten al servicio de Hospital Parcial, Consulta Externa y Hospitalización Continua en el Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Álvarez”. Como criterio de inclusión se señala que la primera población no debe rebasar dos años desde el inicio de la enfermedad y la segunda población contar con tres años de evolución en adelante. En total se cuenta con la participación de 34 pacientes, cada grupo con n=17. Los resultados indican que, con respecto del funcionamiento neuropsicológico, los pacientes con Primer Episodio Psicótico muestran deterioro en todos los dominios cognitivos que engloba la MCCB, similar al comportamiento en el rendimiento de los pacientes con Esquizofrenia Crónica, siendo las alteraciones más destacadas en Atención/Vigilancia y Velocidad de Procesamiento, y el dominio de Resolución y Razonamiento de Problemas con menor deterioro en ambas poblaciones. Por lo tanto, es importante centrar la atención en la prevención de los

deterioros cognitivos presentes desde el inicio de la enfermedad para planear medidas de rehabilitación y readaptación oportunas.

Introducción

Los pacientes que tienen esquizofrenia presentan déficits cognitivos como una característica central del padecimiento. Las investigaciones señalan que las pruebas aplicadas a pacientes con esquizofrenia indican alteraciones en distintos dominios, siendo las más significativas aquellas relacionadas con memoria, atención, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, mismas que presentan estabilidad a lo largo de la evolución de la enfermedad. Además, se considera que los déficits cognitivos tienen una correlación psicopatológica y repercuten en el pronóstico del paciente.

Una de las ventajas de estudiar pacientes con primer episodio psicótico es que permiten conocer las alteraciones más específicas de la enfermedad, ya que al encontrarse al inicio de la enfermedad, no han sido sometidos a tratamientos prolongados y muestran sólo un episodio francamente psicótico. El estudio de pacientes con primer episodio psicótico permite que exista la menor cantidad de variables que influyan en la evaluación cognitiva. Entre pacientes con primer episodio psicótico y esquizofrénica crónica existen muy pocas diferencias en el rendimiento cognitivo (según escalas como la MCCB), por lo que resulta imperante determinar cuáles son los dominios cognitivos específicos que presentan deterioro desde el inicio de la enfermedad, o bien, identificar variables que puedan modificar la evaluación de la cognición de los pacientes.

En los servicios del hospital psiquiátrico se encuentra una presencia importante de pacientes con indicios iniciales de la enfermedad y, en ocasiones, las repercusiones en la rehabilitación y la reinserción social se pueden ir planteando desde el comienzo de la enfermedad. El conocer cuáles son los déficits cognitivos tempranos puede beneficiar la implementación de medidas estratégicas para la corrección del bajo rendimiento funcional.

Marco Teórico

La esquizofrenia es una enfermedad progresiva y crónica. El impacto sobre quienes la padecen es de suma importancia, ya que produce discapacidad justo en la etapa de mayor producción para el ser humano. A nivel mundial ha sido considerada un problema de salud pública. Internacionalmente, las cifras de nuevos casos oscilan entre 2.4 y 5.2 por cada 1,000 habitantes, esto es, cada año aumenta la cifra de enfermos entre 0.24 y 0.52% (Programa Específico de Esquizofrenia 2001-2006). Mientras que, a finales del siglo pasado, en México se identifica una prevalencia del 0.7% entre la población adulta en contextos urbanos, por lo que se calcula una afectación de entre 500 mil a 700 mil personas (Caraveo y Medina-Mora, 1996). Se ha de tomar en cuenta que, si bien se trata de una enfermedad cuya evolución es crónica y hasta el momento sin evidencia de cura, ésta es controlable (Programa Especifico de Esquizofrenia, 2002):

A pesar de los tratamientos actuales, la mayoría de los pacientes con esquizofrenia continúan sufriendo deterioro por la prevalencia de los síntomas a lo largo de toda su vida. La esquizofrenia tiene un mal pronóstico en tanto ocasiona deterioro en casi todas las funciones neurofisiológicas y psicológicas, lo que repercute en la adaptación social y en el desempeño académico y laboral.

Hipótesis de la esquizofrenia como un trastorno neurodegenerativo.

La historia de la investigación psiquiátrica está llena de teorías etiológicas y patofisiológicas aceptadas extensamente, que se han ido modificando a través de los cambios en los hallazgos encontrados a partir de estudios científicos que son revisados a fondo y constantemente. La esquizofrenia ha sido muy desafiante en ese sentido.

Previamente se le otorgaba un mayor rol al estudio de la teoría de la neurodegeneración en la esquizofrenia. La teoría de la degeneración tuvo sus raíces en la psicopatología francesa, especialmente en los escritos de Morel y Magnan. La idea central de este concepto es que

en la enfermedad “degenerativa” existe una disminución constante en el funcionamiento mental y en la adaptación social de una generación a otra. Kraepelin popularizó el término “demencia praecox”, que inherentemente a la definición afirmaba el curso crónico del deterioro que es típico de los trastornos neurodegenerativos. Él adoptó la teoría de la degeneración en un marco de suposiciones patogénicas y de nosología pragmática, clínica y orientada hacia el pronóstico. Para ello utilizó a la experimentación psicológica como una herramienta científica central, que le permitiera la descripción clínica fenomenológica y el seguimiento de los pacientes. Así se fue desarrollando el método que fue piedra angular en el pensamiento y diagnóstico psiquiátrico hasta la era actual de los sistemas de diagnóstico operacionalizados de la CIE 10 y DSM (Paul Hoff, 2008).

Las enfermedades neurodegenerativas se han definido como desordenes crónicos y progresivos del sistema nervioso que afectan las funciones neurológicas y conductuales, las cuales inician con cambios bioquímicos específicos que llevarán en última instancia a distintos síndromes clínicos e histopatológicos, como lo señalaron Hardy y Gwinn-Hardy en 1998 (Lieberman, 1999). Muchas tienen bases genéticas que involucran varias formas de transmisión. Se cree que el proceso pato fisiológico de estos desordenes afectan selectivamente poblaciones de neuronas vulnerables, así es como se producen los síntomas característicos y las alteraciones neuropatológicas asociadas con cada enfermedad. Estos procesos llevan al escenario en el cual los procesos pato fisiológicos pueden preceder las manifestaciones formales con las cuales la enfermedad es reconocida, y se expresan a partir que el umbral de disfunción es alcanzado.

La esquizofrenia llena claramente muchos de los criterios que definen a las enfermedades neurodegenerativas. Lo que no exhibe son los cambios histopatológicos característicos y la evidencia de muerte celular. Aunque los cuerpos de las pérdidas neuronales no han sido detectadas, otras alteraciones estructurales en el proceso axonal y dendrítico, metabolismo de proteínas, cito esqueleto neuronal, tamaño, y arquitectura sináptica incluyendo la distribución y la función de los receptores, puede desarrollarse como consecuencia pato fisiológica.

En un subgrupo de pacientes de pacientes se encontró que la enfermedad tiene un deterioro más que un curso estático, con múltiples exacerbaciones. Existe la probabilidad que el

deterioro se correlaciona con la duración y el número de períodos con síntomas positivos (Kulhara y Gupta, 2010). Existía un patrón que se creía era característico de los síntomas. Primero los síntomas negativos eran menos comunes y menos severos en las etapas iniciales de la enfermedad y aumentaban en prevalencia y severidad en las etapas ulteriores, como lo señalaban Fenton y McGlashan en 1994 (Lieberman, 1999). En las etapas tempranas los síntomas positivos dominan más las evaluaciones clínicas. La desorganización, el afecto inapropiado y los síntomas motores se presentaban en etapas tardías. Pfohl y Winokur en 1982 (Lieberman 1999) reportaban que si la evolución de los síntomas de un paciente eran de una magnitud suficiente el diagnóstico podría cambiar. Los diagnósticos iniciales como esquizofrenia paranoide y desorganizada, en los pacientes jóvenes y hebefrenia, catatonía y estados deficitarios en los adultos mayores o en etapas más avanzadas.

El tratamiento farmacológico ha permitido disminuir gran parte del progreso de la enfermedad. Un período con una duración mayor de psicosis predice un peor pronóstico, sugiriendo la posibilidad de un efecto adverso neurotóxico de la psicosis no tratada. Un largo período de psicosis no tratado predice mala respuesta a los medicamentos, mayor riesgo de recaída y una asociación con otras medidas pronosticas. Esto indica que el proceso patológico está ocurriendo en el cerebro y el medicamento juega un papel protector. También se encuentra que los pacientes tienen mayor tiempo para la recuperación y muestran menos remisión completa en los episodios sucesivos (Kulhara y Gupta, 2010). Estudios con mayor actualidad fueron señalando que el tratamiento en etapas tempranas podrían disminuir el progreso de la enfermedad, mejorar el pronóstico y permitir una mayor respuesta clínica a los antipsicóticos (Perkins, Gu, Boteva y Lieberman, 2005).

Por definición las enfermedades neurodegenerativas deben tener características histopatológicas particulares y progresión. La ausencia de hallazgos histológicos y gliosis es el argumento más sólido en contra de la neurodegeneración. Y se puede explicar por un proceso patológico de apoptosis, es decir sin gliosis. Los estudios longitudinales de neuroimagen son equívocos y generalmente no muestran deterioro progresivo, las

funciones cognitivas tampoco progresan, en algunos estudios se muestra el progreso. Aún así la evidencia clínica y bioquímica está presente innegablemente.

La hipótesis de la esquizofrenia un trastorno del neurodesarrollo

A partir de la década de los ochentas las teorías pato fisiológicas sobre la esquizofrenia enfatizan el rol de un neurodesarrollo anormal que determinará el establecimiento y el curso de la enfermedad, señalada en estudios de Weinberger 1987, Murray and Lewis 1987 y Bloom 1993. Esta teoría postula que los factores etiológicos y patogénicos ocurren en etapas previas al inicio de la enfermedad (probablemente en la gestación) alterando el curso del desarrollo neural normal, permitiendo que existan alteraciones patológicas en neuronas específicas y en los circuitos que forman resultando en última instancia en un mal funcionamiento.

Los desórdenes del neurodesarrollo implican que el cerebro no se formó normalmente desde el inicio. Una regulación anormal del proceso del neurodesarrollo, puede ocurrir en varias formas, tanto por disrupción o insultos, ocasionando alteraciones morfológicas y de la citoarquitectura que resulten en deficiencias en las capacidades de la modulación de las neuronas (Duncan et al., 1999). La hipótesis sostiene que en la esquizofrenia existiría un trastorno prenatal del desarrollo cerebral que afectaría principalmente a las redes neuronales temporolímbicas y del córtex prefrontal y a sus interconexiones. La causa de esta anomalía sería genética en la mayoría de los casos y afectaría al desarrollo cerebral en el segundo trimestre del embarazo, período en el que tienen lugar fenómenos clave del desarrollo cerebral, como es la migración celular.

El inicio de la clínica, típicamente en la adolescencia tardía, se produciría cuando las estructuras implicadas alcanzan su madurez funcional (mielinización axonal, sinaptogénesis, apoptosis, eliminación o “poda” de neuronas y sinapsis redundantes, etc.) (Mc Glashan y Hoffman, 2000). De hecho, la edad de inicio más frecuente (durante el final de la adolescencia y al principio de la segunda década de la vida) coincide con la época en la que la maduración cerebral alcanza su plenitud (Feinberg, 1983). En este proceso es

probable que participen hormonas esteroides de tipo gonadal y adrenal que actuarían como factores neurotróficos. Estos hechos podrían explicar la aparentemente inexplicable tendencia de la esquizofrenia a comenzar en la adolescencia y en plena maduración sexual. Puesto que la maduración cerebral no termina en la adolescencia sino que continúa durante la edad adulta, la teoría del neurodesarrollo sostiene que la propia actividad psicótica y otros factores ambientales pueden afectar la plasticidad neuronal y provocar efectos neurotóxicos adversos a largo plazo sobre el cerebro. Los hallazgos procedentes de diversas líneas de investigación que constituyen los denominados “pilares” de la hipótesis del neurodesarrollo se pueden resumir en los siguientes:

1. La presencia de alteraciones estructurales y funcionales descritos por la neuroimagen en primeros episodios psicóticos.
2. La ausencia de gliosis (marcador de muerte celular por necrosis en enfermedades neurodegenerativas) y la presencia de desorganización de la citoarquitectura del córtex prefrontal y temporolímbico, señalada recientemente por una nueva generación de estudios neuropatológicos y que constituyen, quizá, la evidencia más sólida de la hipótesis.
3. La presencia de anomalías físicas menores (y de alteraciones clínicas sutiles premórbidas (cognitivas, motoras y conductuales).
4. La implicación de factores no genéticos aportados por la epidemiología, como son la posible participación en la alteración del neurodesarrollo de factores obstétricos (mayor incidencia de complicaciones obstétricas y perinatales), así como la exposición materna a infecciones virales durante el segundo trimestre del embarazo.
5. Los modelos de la esquizofrenia que empiezan a contemplar la genética del neurodesarrollo.
6. Algunos modelos neurológicos y en animales que aportan ejemplos de lesiones congénitas que permanecen silentes hasta la maduración de los sistemas implicados en la clínica, y que apoyan también la hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia.

Hipótesis del neurodesarrollo pregresivo

Ya que existen controversias sobre la propuesta del neurodesarrollo y del trastorno neurodegenerativo surgió la propuesta del neurodesarrollo progresivo. Las bases teóricas del neurodesarrollo progresivo han ido emergiendo y evolucionando, a través de los hallazgos científicos.

Los cuestionamientos sobre la hipótesis del neurodesarrollo es en parte por la presentación clínica, ya que se han encontrado presentaciones tardías de la enfermedad además tiene un curso generalmente progresivo y no estático. Si la enfermedad solo fuera del neurodesarrollo no habría tanto sentido el tratamiento oportuno, pero se ha encontrado que la instauración de antipsicóticos en etapas iniciales puede modificar el curso de la enfermedad a una presentación menos maligna.

La esquizofrenia es un trastorno complejo y único que no puede explicarse solo como un proceso progresivo o del desarrollo. Existe solida evidencia científica de que ambas propuestas son correctas, en cierta medida. Hay hallazgos heterogéneos en diversos estudios clínicos; probablemente por los subgrupos de pacientes que tienen diferentes manifestaciones de la enfermedad. Terapéuticamente ver a la esquizofrenia desde un punto de vista que involucre a ambas hipótesis puede resultar más optimista (Gupta y Kulhara, 2010).

Síntomas en Esquizofrenia

De acuerdo con Andreasen (1996) los síntomas de la esquizofrenia pueden agruparse en positivos y negativos. Entre los primeros figuran los delirios, las alucinaciones, la desorganización del lenguaje y de la conducta. Los negativos, en cambio, son relativamente silenciosos y pueden pasar desapercibidos. Los principales síntomas negativos son la respuesta emocional disminuida, el retraimiento social, la apatía, el desinterés en el entorno, el pensamiento lento y empobrecido, así como la falta de habilidades para el desempeño social. Cabe resaltar que los negativos parecen estar relacionados con un curso menos favorable de la enfermedad, independientemente de la severidad de los síntomas positivos.

Respecto a las intervenciones (Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorder, 2004), éstas se orientan hacia la modificación del pronóstico y varían según la asistencia, el tratamiento oportuno, el abordaje multidisciplinario y la rehabilitación psicosocial que proporcionen. En mayor medida, en la literatura se identifican modelos (Jackson, Kendall, Morrison y Stafford M., 2013) de prevención e intervención temprana que pretenden modificar el curso o evolución de este trastorno. Por lo que resulta de suma importancia llevar a cabo investigaciones sobre la esquizofrenia que favorezcan la consecución de una mejor calidad de vida de los pacientes y aseguren su reincorporación paulatina al entorno social y laboral.

Déficits Cognitivos en Esquizofrenia

Las perspectivas sobre la esquizofrenia son diversas en la medida que ha avanzado dicho campo de estudio, así como variados los factores y las posibles causas examinadas. Hacia mediados del siglo XIX, psiquiatras europeos inician descripciones de trastornos mentales que afectaban típicamente a los jóvenes, mostraban un deterioro crónico y, de los cuales, se desconocían las causas. A éstos, Kraepelin (1909) los denominó “dementia praecox”. Con base en la observación de un amplio número de casos clínicos, Kraepelin ofrece descripciones que exhiben un patrón de curso común que finalmente deriva en un deterioro cognitivo y conductual grave. Los elementos fundamentales que apoyaron el concepto de enfermedad, como una entidad, son los déficits cognitivos y la disfunción ejecutiva, de manifiesto en estados residuales y terminales de la enfermedad.

En la literatura existe consenso respecto a considerar los déficits cognitivos como una característica duradera y relevante de la esquizofrenia. Algunos autores (Gold y Harvey, 1993) mencionan que las alteraciones cognitivas constituyen una propiedad central y deben ser abordados como manifestaciones neuropatológicas de la enfermedad. Particularmente, se observa que los déficits en múltiples dominios de la cognición se presentan de manera previa a la manifestación de síntomas clínicos y son independientes de éstos, es decir, no pueden atribuirse directamente a la medicación, persisten a lo largo del curso de la enfermedad y no se hallan en relación a la duración, mostrando un patrón estable.

Durante un significativo periodo de tiempo, el deterioro cognitivo recibió poca o escasa atención en el estudio de la esquizofrenia. Ahora, éste se considera (McGurk, McHugo, Mueser, Sitzer y Twamley, 2007) un factor de mayor importancia para efectos de la rehabilitación de algunos pacientes a pesar de la remisión de otros síntomas e, incluso, es un objetivo terapéutico clave. Las anormalidades neurobiológicas son identificables desde la fase pre-mórbida y el primer episodio psicótico y la progresión de las mismas resulta incierta. Algunos estudios (Comparelli y colaboradores, 2014) indican que las alteraciones en las habilidades cognitivas representan marcadores de vulnerabilidad para el desarrollo de psicosis subsecuente.

Destaca que los pacientes con esquizofrenia puntúan entre 1.5 y 2 desviaciones típicas por debajo de sujetos 'normales' (sin diagnóstico de algún trastorno mental) en una gran variedad de pruebas neurocognitivas, mostrando déficits más prominentes en tareas de memoria, atención, memoria de trabajo, resolución de problemas, velocidad de procesamiento y cognición social.

Investigaciones recientes señalan (Carlone y colaboradores, 2005) los dominios cognitivos que se encuentran con mayor frecuencia alterados. Particularmente, la memoria y la atención se consideran elementos de gran interés en diversos estudios sobre el deterioro cognitivo en la esquizofrenia. En estudios longitudinales se observa que, desde el inicio de la enfermedad, existen déficits en la atención y la velocidad del procesamiento. La atención permite emprender la memoria de trabajo (Gold, 2008). Mediante nuevas técnicas neurofisiológicas y de neuro-imagen se ha corroborado dicho deterioro, detectándose alteraciones estructurales y funcionales en zonas del córtex pre-frontal, lóbulo temporal medial y diencéfalo. En el funcionamiento de la memoria, se observa que la mayoría de los pacientes con esquizofrenia puntúa significativamente bajo en pruebas de memoria, en contraste con sujetos de grupo control. La memoria de trabajo suele conceptualizarse como un sistema necesario para el almacenamiento y la manipulación de la información que permite la asociación entre la memoria, la atención y la percepción. Se ha señalado (McKenna, 1990) que las disfunciones en la memoria de trabajo están presentes en momentos tempranos del curso de la enfermedad, lo que refleja una consecuencia de la disfunción del córtex pre-frontal. Sin embargo, cabe resaltar que en diversos estudios se

identifica este dominio con menor alteración en el inicio de la enfermedad y es probable que exista un deterioro en el curso de la misma (Badan, Curtis, Merlo y Zanello, 2007).

El concepto mismo de esquizofrenia ha variado y es heterogéneo. Asimismo existen discrepancias sobre las distintas manifestaciones que se generan en tal trastorno y diversidad de criterios no homologados, cuya aplicación se efectúa en diferentes poblaciones de estudio, de manera que al realizar comparaciones muestrales, emergen dificultades peculiares. Específicamente en cuanto a la cronicidad es difícil generalizar resultados debido a la gama tan distinta de posibilidades en la evolución del trastorno y la aplicación de diferentes tratamientos que pueden alterar los resultados. De ahí que el estudio de los pacientes con primer episodio psicótico (PEP) parece prometedor para dar respuesta a algunos problemas en las investigaciones de este corte. La examinación del primer episodio permite disminuir los efectos derivados de la progresión y la cronicidad de la enfermedad y, además, las hospitalizaciones relacionadas con la agudización del trastorno aún pueden no haberse presentado. Adicionalmente, es viable la realización de estudios longitudinales prospectivos para evaluar las alteraciones neurobioquímicas, el curso y el pronóstico del padecimiento (Alzate y colaboradores, 2007).

Previo a la aparición del primer episodio psicótico se presenta el periodo pre-mórbido, en el cual se puede conocer con precisión la funcionalidad psicosocial del individuo mediante la indagación de los antecedentes. En este mismo periodo, la funcionalidad puede medirse junto con la capacidad de adaptación social y el inicio de los síntomas negativos. De esta manera, es factible una aproximación a la gravedad del cuadro agudo y a la determinación de los factores que indican para efectuar la hospitalización pertinente.

Primer Episodio Psicótico

El proceso de procesos de exacerbaciones psicóticas, la falla en el tratamiento y la incompleta recuperación lleva a muchos pacientes hacia un curso crónico de la enfermedad con déficits y alteraciones de la percepción, pensamiento y cognición. En este sentido, los pacientes acumulan morbilidad en la forma de síntomas residuales y persistentes y disminución en la funcionalidad psicosocial, comparando con el status pre morbido. Por ello se había atribuido a la enfermedad características de trastorno deteriorante. Sin

embargo el patrón de deterioro ocurre en diferentes grados con secuencias temporales diferentes. Este proceso de deterioro ocurre predominantemente en las fases iniciales de la enfermedad, estableciendo el tiempo de cronicidad en 5 a 10 años posterior al episodio psicótico inicial. Posteriormente la enfermedad se “estabiliza”, y a pesar que existen recaídas subsecuentes la disminución en la funcionalidad psicosocial y el aumento de los síntomas residuales no continúan (Lieberman y colaboradores, 2001)

El primer episodio psicótico (PEP) hace alusión a la aparición abrupta, por primera vez en la vida de un individuo, de un conjunto de síntomas psicóticos. Se trata de un cuadro de tipo sindromático que se corrobora, como diagnóstico específico, sólo después de dar seguimiento a la evolución clínica. No obstante, una buena proporción de casos reciben, con el tiempo, el diagnóstico de esquizofrenia (Alzate y colaboradores, 2007). En este período existe un síndrome de psicosis franca con ideas delirantes, alucinaciones o conducta desorganizada (los síntomas psicóticos atenuados, como son las ilusiones, las ideas de referencia, el pensamiento mágico, o las supersticiones, preceden y no se considera el inicio del episodio psicótico).

Desde la década de los noventa existe un interés creciente en la psicosis en etapas tempranas. En la perspectiva clínica, el proveer un tratamiento en las etapas tempranas del curso de la enfermedad aumenta la posibilidad que se prevenga o reduzca la morbilidad que ocurre en los primeros años de un trastornos psicótico (Birchwood y Jackson, 1998). Y en la perspectiva de investigación, el estudio de las etapas tempranas de la enfermedad permite la oportunidad de identificar las diversas variables biopsicosociales que acompañan, causan o resultan en un deterioro del funcionamiento (Breithorpe, Srihari y Wood, 2009).

En la actualidad no hay un consenso operacional en la definición de lo que se ha referido como “Primer Episodio Psicótico” (PEP). Las definiciones del “primer episodio” caen en tres categorías i) el primer contacto con el tratamiento, ii) duración del uso del medicamento antipsicótico y iii) duración de la psicosis.

La primera definición operacional, se refiere a un individuo con síntomas psicóticos que se presenta a un escenario clínico por primera vez. Esta definición fácil de entender y aplicar con validez y permite una organización clínica para el cuidado en el servicio que ocurre.

Una limitación es el tiempo en el que se recibe tratamiento, regularmente la duración de la psicosis no tratada, o tiempo entre el inicio de los síntomas y el recibir adecuado tratamiento, es en promedio dos años. En ocasiones los pacientes tienen hasta 5 intentos fallidos hasta obtener una ayuda óptima. En la mayor parte de los estudios la duración de la psicosis no tratada es entre 6 semanas y 6 meses, dejando a un lado los pacientes que cursan con 1 año psicóticos.

La segunda definición operacional está basada en el uso del medicamento antipsicótico, un objetivo principal en el tratamiento es reducir el tiempo de duración de la psicosis no tratada. La limitación más clara se encuentra en identificar el tiempo que duran los síntomas psicóticos pero que no han recibido un tratamiento adecuado con antipsicóticos. La duración del tiempo de uso de medicamentos antipsicóticos varía en algunos estudios se sugiere son de 5 semanas hasta 28. Otra limitación, al igual que para la primera definición, son los pacientes que se presentan con síntomas psicóticos previo a un año de evolución (Boteva, Gu, Lieberman y Perkins, 2005).

El tercer acercamiento identifica a individuos que experimentan el PEP si presentó síntomas psicóticos por un tiempo menor a la cantidad previamente especificada, ésta definición es la que constructivamente tiene mayor validez. Desde la perspectiva de investigación limita la inapropiada inclusión de los pacientes “crónicos” que experimentan el primer contacto con el tratamiento, o aquellos que tienen un tiempo prolongado con el medicamento antipsicótico y se encuentran cursando las primeras etapas de la enfermedad. En el ámbito clínico pone como objetivo el rastrear pacientes en etapas iniciales. Sin embargo aun existe dificultad para seleccionar el tiempo del final del primer episodio psicótico.

Existen controversias sobre el punto de corte sobre el final del primer episodio. Aproximaciones señalan que el tiempo del final del primer episodio psicótico se encuentra entre los 2 a 5 primeros años de la enfermedad, en este período se encuentra el mayor deterioro en el funcionamiento psicosocial que acompaña a los trastornos psicóticos, pero la velocidad del deterioro varía entre los individuos.

Algunos estudios encontraron que los períodos de mayor duración de síntomas psicóticos activos previos al inicio del tratamiento estaban asociados a peores resultados. Las relaciones tomaron en cuenta diferentes medidas como son el tiempo y nivel de recuperación del primer episodio, el tiempo y probabilidad de recaídas tras la remisión de los síntomas y el pronóstico global a largo plazo, tras cinco años de iniciar el primer episodio psicótico.

Se han intentado encontrar variables que pudieran ser importantes factores pronósticos para realizar cambios en las intervenciones iniciales. Algunos estudios refieren una asociación entre los largos períodos de la psicosis no tratada y un rango de factores de mal pronóstico. La duración de la psicosis no tratada puede reflejar hasta cierto punto la maleabilidad del deterioro de la enfermedad (Lieberman y colaboradores, 2005). Conocer más de la psicosis no tratada permite entender más sobre el proceso del curso de la enfermedad. Existen sólidos hallazgos que a medida que disminuye el período de la psicosis no tratada también hay menores síntomas psicóticos tras un año de seguimiento y el funcionamiento global mejora a los dos años. Por ello ha convenido estudiar al primer episodio psicótico para obtener la mayor cantidad de variables que puedan intervenir en el curso de la enfermedad y obtener resultados prometedores para las intervenciones oportunas encaminados a un mejor pronóstico de los pacientes.

Deterioro Cognitivo en paciente con primer episodio psicótico.

Una aportación importante en la hipótesis del neurodesarrollo refiere que existen alteraciones cognitivas desde las fases más iniciales de la esquizofrenia. Además, algunos estudios muestran que las alteraciones del inicio se manifiestan y comportan de manera similar a las fases más crónicas de la enfermedad. Los dominios que presentan déficits cognitivos son atención, memoria, funcionamiento motriz y velocidad de procesamiento y el nivel de gravedad se sitúa por 0.5 y 1.5 desviaciones por debajo de los valores normales. Mientras que en estudios longitudinales, con seguimiento a pacientes entre 1 y 2 años, se sugiere una asociación significativa entre el deterioro cognitivo y algunos datos clínicos de la psicopatología de la esquizofrenia, y con el funcionamiento social de los sujetos dentro de la comunidad (Addington y colaboradores, 2005, Csenansky y colaboradores 2004 y Bilder y colaboradores, 2000).

De acuerdo con la observación de déficits cognitivos a nivel global, la función del lenguaje suele mostrarse conservada, la memoria deteriorada, así como déficits ejecutivos y motores. En el curso inicial de la enfermedad también se indica deterioro moderado-severo en velocidad de procesamiento, atención, memoria verbal y flexibilidad cognitiva, mientras que la memoria expresa deterioro de origen multifactorial (Bilder y colaboradores, 2000). En otros casos, se reportan las funciones ejecutivas reducidas, particularmente en planeación y memoria de trabajo. Mientras que los datos sobre la atención son controversiales en tanto que no se presentan alteraciones para mantener la atención. No obstante, sí se registra deterioro mayor en la atención mantenida, visual y auditiva en contraste con sujetos sanos, lo que pudiera considerarse un marcador biogénético para susceptibilidad de esquizofrenia (Gonzalez Blanch, 2005).

Particularmente resulta relevante que se observa disminuida la velocidad de procesamiento en pacientes con PEP, como un elemento característico. De esta forma, la velocidad de procesamiento pudiera contener un valor predictivo en cuando a la funcionalidad y pronóstico debido a que expresa poca variabilidad con pacientes sometidos a tratamiento de larga evolución o con múltiples recaídas, además de que su aparición se sitúa en estadios pre-mórbidos(Dickinson).

A partir de la metodología utilizada para evaluar el deterioro cognitivo se muestran patrones distintos (Napal y cols., 2012). Los estudios transversales han confirmado que los déficits cognitivos aumentan a medida de progresa la enfermedad. El deterioro cognitivo afecta de forma generalizada todas las funciones y se encuentra presente previo a que se presente el Primer Episodio Psicótico. Las cohortes de pacientes con Esquizofrenia Crónica presentan una severidad mayor que los pacientes con PEP. Sin embargo son poblaciones que se han sometido a diferentes variables que pueden alterar el rendimiento cognitivo como la edad avanzada, sexo masculino, mayor número de institucionalizaciones, presencia de mayor sintomatología, bajo nivel de educación, la raza, una edad de inicio más temprana y mayor duración de la enfermedad, sin tener resultados concluyentes sobre la influencia de medicación antipsicóticos.

En el caso de los estudios longitudinales, cuando la enfermedad debuta ya existe deterioro cognitivo que tiende a permanecer estable, cuando no mejora, con el inicio del tratamiento

antipsicótico durante los primeros meses El deterioro en pacientes de primer episodio psicótico es similar al observado en pacientes crónicos: en cuanto al patrón, magnitud y distribución de la severidad. Sin embargo, en etapas tempranas de la enfermedad, la memoria de trabajo y la cognición social se encuentran menos deterioradas, y es probable que el curso de la enfermedad repercute en la disminución del rendimiento en pacientes crónicos. Se concluye que el deterioro se produce entre la fase premórbida y la fase de PEP, seguido por una estabilidad en el déficit global (Napal, 2012).

Una batería de pruebas estandarizada que puede comparar el desempeño de los pacientes en las diferentes fases de la enfermedad es la MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), utilizada de manera más reciente estudios más recientes utilizan esta batería. (McGleery y colaboradores, 2014)

Metodología

Justificación

La esquizofrenia es una enfermedad mental progresiva, grave y crónica, que genera discapacidad funcional y tiene un impacto importante en la vida del afectado. En México tiene una prevalencia del 0.7%, en la población urbana adulta, se presentan 2.5 a 5.2 de nuevos casos por cada 1,000 habitantes. Debido al deterioro en el funcionamiento social y cognitivo de los individuos se ha intentado generar conocimiento acerca de las distintas fases por las que cursa la enfermedad. (Programa Específico de Esquizofrenia, 2002).

Los síntomas de la esquizofrenia se pueden dividir para su estudio clínico, en tres grandes dimensiones: los síntomas psicóticos positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas cognitivos se componen a su vez de distintos dominios. Aquéllos que suelen deteriorarse con más frecuencia son la velocidad de Procesamiento, Atención/Vigilancia, Memoria de Trabajo, Aprendizaje Verbal, Aprendizaje Visual, Razonamiento y Resolución de Problemas y Cognición Social. En las evaluaciones que se realizan dentro del Hospital Psiquiátrico “Fray Bernardino Alvarez”, por parte de los psiquiatras, incluyen

principalmente los cambios clínicos que surgen en la evolución, regularmente en el caso de los pacientes con síntomas psicóticos se descuida el rendimiento cognitivo. Conocer el desempeño de los pacientes en ésta área es primordial porque repercute en el funcionamiento social y laboral del individuo.

En la actualidad se evalúa el rendimiento de estas funciones a través de pruebas neuropsicológicas. La prueba que tiene una calidad óptima para el estudio de estos dominios es la MATRICS CCB con la cual tenemos un marcador general de las funciones de inteligencia global. Para homologar el estudio de las funciones cognitivas en la esquizofrenia se utiliza ésta prueba. A pesar que ésta prueba se utiliza desde hace más de 15 años, en México hay escasos reportes de evaluaciones que utilicen ésta prueba.

Se ha observado que los pacientes en etapas iniciales de la enfermedad tienen rendimiento más bajo en los dominios cognitivos comparativamente que los sujetos controles. El interés en el estudio de los pacientes con Primer Episodio Psicótico es conocer la naturaleza y severidad de las funciones neurocognitivas para evaluar qué tanto deterioro ocurre en la evolución de la enfermedad desde etapas prepsicóticas ya que en varios estudios (24) se demuestra que los déficits cognitivos se mantienen estables.

Es importante demostrar cuáles son los cambios en las funciones cognitivas para implementar las pertinentes medidas terapéuticas. Ya que el Hospital recibe varios pacientes desde etapas iniciales de la Esquizofrenia (en Primer Episodio Psicótico) es importante tener evaluaciones integrales que incluyan las funciones cognitivas.

Planteamiento del Problema

Ha resultado eficiente evaluar pacientes desde etapas tempranas de la enfermedad para conocer si el trastorno presenta déficits cognitivos desde el inicio de la presentación o bien son agregados por la evolución. En nuestra institución, son hospitalizados pacientes tras un Primer Episodio Psicótico y sería adecuada una evaluación que incluya las alteraciones cognitivas, para facilitar mejorías en el pronóstico. Es conveniente conocer cuales déficits se encuentran en nuestro medio, y reconocer cuales dominios cognitivos se mantienen estables en el transcurso de la enfermedad.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son los déficits cognitivos que se presentan desde el Primer Episodio Psicótico, y cuales se mantienen estables en la esquizofrenia?

Objetivo General

- Diferenciar cuáles son los déficits cognitivos que se presentan en el Primer Episodio Psicótico y cuales se mantienen estables con el curso de la enfermedad.

Objetivos Particulares

- Determinar un perfil de las alteraciones neurocognitivas entre las dos poblaciones estudiadas.
- Analizar si los patrones de alteración son los esperados para las poblaciones estudiadas.

Hipótesis

- **H1:** Los pacientes que cursaron un Primer Episodio Psicótico tienen similares déficits cognitivos que los pacientes con esquizofrenia crónica.
- **H0:** Los pacientes que cursaron un Primer Episodio Psicótico tienen diferentes déficits cognitivos que los pacientes con esquizofrenia crónica.

Variables

Cuadro de Operacionalización de Variables

Variable	Definición conceptual	Definición de la medición	Tipo de variable	Dependiente o independiente
Sexo	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Hombre • Mujer 	Nominal	Independientes
Edad	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Años 	Continua	Independientes
Años de escolaridad	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Años 	Continua	Independientes
Diagnóstico del Paciente	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Primer Episodio • Esquizofrenia Crónica 	Nominal	Independiente
Velocidad de procesamiento	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Percentil y Puntaje T 	Continua	Dependiente
Atención	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Percentil y Puntaje T 	Continua	Dependiente
Memoria de trabajo	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Percentil y Puntaje T 	Continua	Dependiente
Aprendizaje y Memoria	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Percentil y Puntaje T 	Continua	Dependiente
Aprendizaje y Memoria Visual	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Percentil y Puntaje T 	Continua	Dependiente
Razonamiento y Solución de Problemas	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Percentil y Puntaje T 	Continua	Dependiente
Cognición Social	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Percentil y Puntaje T 	Continua	Dependiente

Diseño de Investigación

Tipo de Muestra

- Diseño de investigación observacional, transversal y comparativo
- Tipo de muestra no probabilística.

Unidad de Muestra

- Se seleccionaron pacientes del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez que hayan cursado en menos de 24 meses previos, incluyendo el año en curso, con Primer Episodio Psicótico. La selección se realizará en el servicio de hospitalización continua, consulta externa y hospital parcial.
- Además se seleccionaron a pacientes en los mismos servicios, que tengan diagnóstico de Esquizofrenia o trastorno Esquizoafectivo, los cuales hayan tenido por lo menos dos o más episodios psicóticos, con una duración de tres años o más del curso de la enfermedad.
- Tras la evaluación con el clínico que le da seguimiento al caso, se determinó el diagnóstico de Primer Episodio Psicótico utilizando criterios CIE-10, se reevaluaron a los pacientes tras una entrevista clínica, utilizando la MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional
- Los pacientes debían tener un patrón estable de enfermedad, con evaluación de 3 puntos en escala de CGI (*Clinical Global Improvement*, siglas en inglés)

Criterios de Inclusión

- a) Pacientes que hayan cursado con un episodio psicótico de reciente evolución, en un período no mayor a 23 meses.
 - a. Rango de edad entre 17 a 35 años.
 - b. Los pacientes deben recibir tratamiento y seguimiento en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez, intra o extrahospitalario.

- c. Evaluación de CGI mayor o igual 3.

- b) Pacientes que cuenten con diagnóstico de Esquizofrenia, de más de 3 años de evolución.
 - a. Con múltiples recaídas (episodios psicóticos).
 - b. Rango de edad entre 17 a 40 años.
 - c. Evaluación de CGI mayor o igual a 3.

Criterios de Exclusión

- a) Antecedentes de intoxicación por sustancias (alcohol, cocaína, anfetaminas o inhalantes) menor a tres meses de evolución.
- b) Padecer alguna enfermedad neurológica.
- c) Padecer retraso mental

Criterios de Eliminación

- a) Quienes no firmen el consentimiento informado.
- b) Quienes no deseen continuar con el protocolo.

Instrumento de Medición

- Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS)

La aplicación de la batería tiene una duración de 65 minutos hasta 90 minutos.

Las diferentes pruebas incluidas en la MCCB, agrupadas por dominios cognitivos son:

1. Velocidad de procesamiento:
 - Subtest de codificación de símbolos de la BACS; evalúa las variables correctas

- Trail Making Test(TMT), parte A; tiempo en que se complete la prueba
 - Fluidez verbal semántica: animales; puntúa el total de número de animales mencionados en un minuto
2. Atención/vigilancia:
 - Continuous Performance Test-Identical Pairs (CPT-IP); puntaje global
 3. Memoria de trabajo:
 - Spatial Span de la escala de memoria Wechsler-III; suma de los marcadores en condiciones anterogradas y retrogradadas.
 - Letter-NumberSpan(LNS); cantidad de respuestas correctas
 4. Aprendizaje y memoria verbal:
 - Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R); puntúa la cantidad de palabras recordadas en tres rondas de la prueba
 5. Aprendizaje y memoria visual:
 - Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR); puntúa total de figuras recordadas en tres rondas de la prueba.
 6. Razonamiento y solución de problemas:
 - Subtest de laberintos de la Neuropsychological Assessment Battery(NAB); marcador global de la prueba
 7. Cognición social:
 - Control emocional del test de inteligencia emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT); la calificación final por consenso general ⁽²³⁾.

Procedimiento

El proceso inició con la aprobación del proyecto de Tesis por parte del Comité de Ética en Investigación y de Investigación del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez.

Se necesitó un entrenamiento para la capacitación en la aplicación de la prueba, la cual se impartió en el Laboratorio GABIPROS y continuó en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, en el laboratorio de Psiquiatría Experimental. En el primer laboratorio se entrenó al aplicador para poder realizar cada una de las pruebas con la descripción descrita en el manual de entrenamiento. En el segundo se continuó con la capacitación del

aplicador, además de recibir el entrenamiento para la calificación de las pruebas y la interpretación.

Se solicitó autorización al Dr. Camilo de la Fuente Sandoval autorización para el uso de la batería MATRICS CCB, quien a su vez proporcionó el material.

Las evaluaciones se llevaron a cabo durante el periodo comprendido entre Abril-Mayo del 2015. En los servicios de Hospitalización Continua y Servicios Ambulatorios se entregó la carta para solicitud del permiso para efectuar las evaluaciones clínica y las pruebas, donde cada jefe de servicio autorizó. Se utilizaron los espacios permitidos en cada servicio. Se realizaron las evaluaciones a cada paciente seleccionado con previo consentimiento informado leído y firmado. Tras las evaluaciones clínicas se inició la aplicación de la prueba con el instrumento medición MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB).

Tras la calificación de cada una de las pruebas, se realizó la interpretación de resultados con el apoyo del Servicio de Neuropsicología en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Análisis Estadístico

- Para el análisis de datos se utilizó el SPSS 20
- Con la ayuda de este programa se calculó la estadística descriptiva, la correlación estadística.

Consideraciones Bioéticas

Este trabajo partió de principios éticos que buscan evitar el daño a los participantes, particularmente en cuanto al malestar, dolor y riesgos, así como el no costo en la participación del estudio. El trato otorgado a los participantes es digno y respetuoso, asegurando la confidencialidad de la información relativa al estudio propuesto.

Los principios éticos apropiados para el ejercicio del presente estudio refieren:

1. Beneficencia: el interés central del trabajo pretende determinar formas oportunas de prevención sobre una enfermedad crónica y deteriorante para el paciente.
2. No maleficencia: durante la realización del estudio se resguarda a los participantes del no perjuicio y el respeto de derechos humanos fundamentales.
3. Autonomía: los participantes están, durante todo el estudio, en libertad de elegir participar y/o no continuar en la investigación.
4. Justicia: los participantes que cubren los criterios de selección están en libertad de elegir participar sin discriminación por credo religioso, condición social, raza, género u orientación sexo-genérica.

Según el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación (Diario Federal de la Nación, 1983), este estudio se considera como:

“II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por

punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 Ml. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación.”

Resultados

En el estudio se incluyó un total de 34 pacientes, un grupo de 17 pacientes con Primer Episodio Psicótico y el otro grupo de 17 pacientes con Esquizofrenia Crónica.

El primer grupo tuvo una distribución de 9 hombres (52.1%) y 8 mujeres (47.9%) con Primer Episodio Psicótico, cuya edad promedio fue de 24.24 años (DE± 5.093) y escolaridad promedio de 11.53 años.

El segundo grupo, de pacientes con Esquizofrenia, participaron 12 hombres (70.6%) y 5 mujeres (24.4%), cuya edad promedio fue de 28.65 años (DE± 6.010) y escolaridad promedio de 11.71 años.

La edad y escolaridad promedio se comportan de forma homogénea para ambas poblaciones de estudio y todos los pacientes se encuentran bajo tratamiento psiquiátrico.

El análisis de los resultados de la MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) permite obtener puntajes en cada sub-prueba Neuropsicológica (en puntuación T y Percentil), así como por dominio cognitivo (en puntuación T y percentil), dicho análisis se efectuó para cada grupo de pacientes.

RESULTADOS POR PRUEBA NEURO-PSICOLÓGICA

Todas las pruebas de la batería se calculan por desempeño en puntuación T. Las medias de las pruebas y las significancia para comparar ambos grupos se pueden consultar en el cuadro 1

Relación entre las medias (en Puntuación T) por prueba neurocognitiva de paciente con Primer Episodio Psicótico y Esquizofrenia Crónica

PRUEBA	Medias en Puntuación T Primer Episodio Psicótico	Medias en Puntuación T Esquizofrenia Crónica	Significancia a dos colas (Bilateral)
TMT	29.12	26.76	0.648
BACS	32.12	27.94	0.391
HVLT	38.82	35.29	0.192
WMS	41.71	38.53	0.557
LNS	34.59	30.94	0.394
NAB	43	42.65	0.92
BVMT	37.76	34.24	0.45
FLUENCY	45.29	39.47	0.103
MSCEIT	32.94	31.94	0.763
CPT	25.35	25.65	0.951

Cuadro 1.

Tuvieron mejor desempeño en todas las pruebas en el puntaje T por prueba, la población de Primer Episodio Psicótico por prueba no existen diferencias significativas comparativamente entre los grupos. La prueba FLUENCY es la que mostró mayor diferencia entre los grupos.

RESULTADOS POR DOMINIO COGNITIVO

Los resultados sobre los dominios cognitivos por población se resumen en el Cuadro 2.

Relación entre las medias (en puntuación T) por dominio cognitivo de pacientes con diagnóstico de Primer Episodio Psicótico y Esquizofrenia Crónica.

DOMINIO	Medias en Puntuación T	Media en Puntuación T	Significancia a dos colas (Bilateral)
	Primer Episodio Psicótico	Esquizofrenia Crónica	
VELOCIDAD DE PROCESAMIENTO	31	25.76	0.27
ATENCIÓN/VIGILANCIA	25.35	25.65	0.951
MEMORIA DE TRABAJO	35.88	31.71	0.443
APRENDIZAJE VERBAL	38.82	35.29	0.192
APRENDIZAJE VISUAL	37.76	34.24	0.455
RAZONAMIENTO Y RESOLUCION DE PROBLEMAS	43	42.65	0.92
COGNICIÓN SOCIAL	32.94	31.94	0.763

Cuadro 2

Los pacientes con PEP muestran promedios muy similares a los pacientes con Esquizofrenia Crónica en todos los dominios cognitivos. La velocidad de procesamiento, atención y vigilancia, memoria de trabajo, aprendizaje visual, aprendizaje verbal, razonamiento y resolución de problemas y cognición social son comparativamente

similares entre los dos grupos de pacientes estudiados. Para el grupo con PEP, el dominio de velocidad de procesamiento es el único que se encuentra con un promedio mayor en contraste con aquéllos con esquizofrenia crónica, sin embargo, no es estadísticamente significativo.

PERFIL COGNITIVO DE PACIENTES CON PRIMER EPISODIO PSICÓTICO

El perfil neurocognitivo de los pacientes con Primer Episodio Psicótico fue calculado separando cada dominio cognitivo, con puntajes de T promedio como sigue: Velocidad de Procesamiento de 31 (DE+-14.97), Atención/Vigilancia de 25.35 (DE+-14.61), Memoria de Trabajo de 35.88 (14.76), Aprendizaje Verbal de 38.82 (DE+-7.85), Aprendizaje Visual de 37.76 (DE+-13.6), Razonamiento y resolución de problemas de 43 (DE+-9.97), y Cognición social de 32.94 (DE +-6.86).

El puntaje T más bajo obtenido se encontró en el dominio cognitivo de Atención/Vigilancia por debajo de 30. El resto de los puntajes T por dominio cognitivo se encontraron por encima de 30, siendo Razonamiento y Resolución de Problemas el puntaje más alto con 43. La figura 1 muestra los promedios de cada uno de los dominios para los pacientes con PEP.

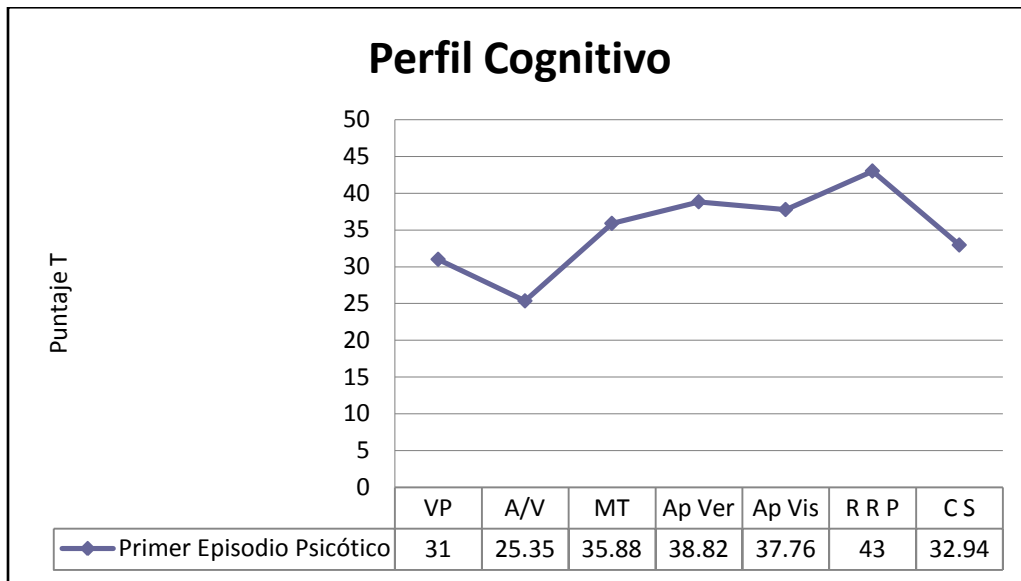


Figura 1

Nota: VP: Velocidad de Procesamiento, A/V: Atención y Vigilancia, MT: Memoria de Trabajo, Ap Ver: Aprendizaje Verbal, Ap Vis: Aprendizaje Visual, R R P: Razonamiento y Resolución de Problemas y C S: Cognición Social

PERFIL COGNITIVO DE LOS PACIENTES CON PRIMER EPISODIO PSICÓTICO CON PACIENTES CON ESQUIZOFRENIA CRÓNICA (PUNTAJE T)

Para cada uno de los grupos de pacientes, con PEP y esquizofrenia crónica, se obtuvieron las medias de los puntajes t por cada dominio. En ambas poblaciones, todos los puntajes T por dominio se hallan por debajo del rango de 50. El comportamiento de ambos perfiles es muy parecido, sin diferencias significativas.

Los pacientes con PEP puntúan más alto en 6 dominios en contraste con aquéllos con esquizofrenia: velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, aprendizaje verbal, aprendizaje visual, razonamiento y resolución de problemas y cognición social. Sin embargo, pacientes con esquizofrenia crónica puntúan ligeramente mayor en atención-vigilancia. Por otra parte, cabe destacar que el dominio con mayor puntaje es razonamiento y resolución de problemas, por encima de los 40 puntos, seguida del aprendizaje verbal con 38.82 puntos en pacientes con primer episodio psicótico y 35.29 en pacientes con esquizofrenia crónica. En el caso de PEP, los pacientes obtienen una media por encima de los 35 puntos para aprendizaje verbal y visual, sin embargo, para aquéllos con esquizofrenia crónica sólo es así en aprendizaje verbal.

En el cuadro 3 se muestran los puntajes para cada uno de los dominios contrastando medias y desviaciones estándar de ambos pacientes, con PEP y esquizofrenia crónica. En la figura 2 se señalan el puntaje T por dominio comparando ambos grupos de pacientes.

Dominio Cognitivo	Primer Episodio Psicótico		Esquizofrenia Crónica	
	Medias	Desviación Estándar	Medias	Desviación Estándar
Velocidad de Procesamiento	31	14.97	25.76	12.06
Atención/Vigilancia	25.35	14.61	25.65	12.93
Memoria de Trabajo	35.88	14.76	31.71	16.54
Aprendizaje Verbal	38.82	7.85	35.29	7.57
Aprendizaje Visual	37.76	13.6	34.24	13.58
Razonamiento y Resolución de Problemas	43	9.97	42.65	10.31
Cognición Social	32.94	6.86	31.94	11.7

Cuadro 3

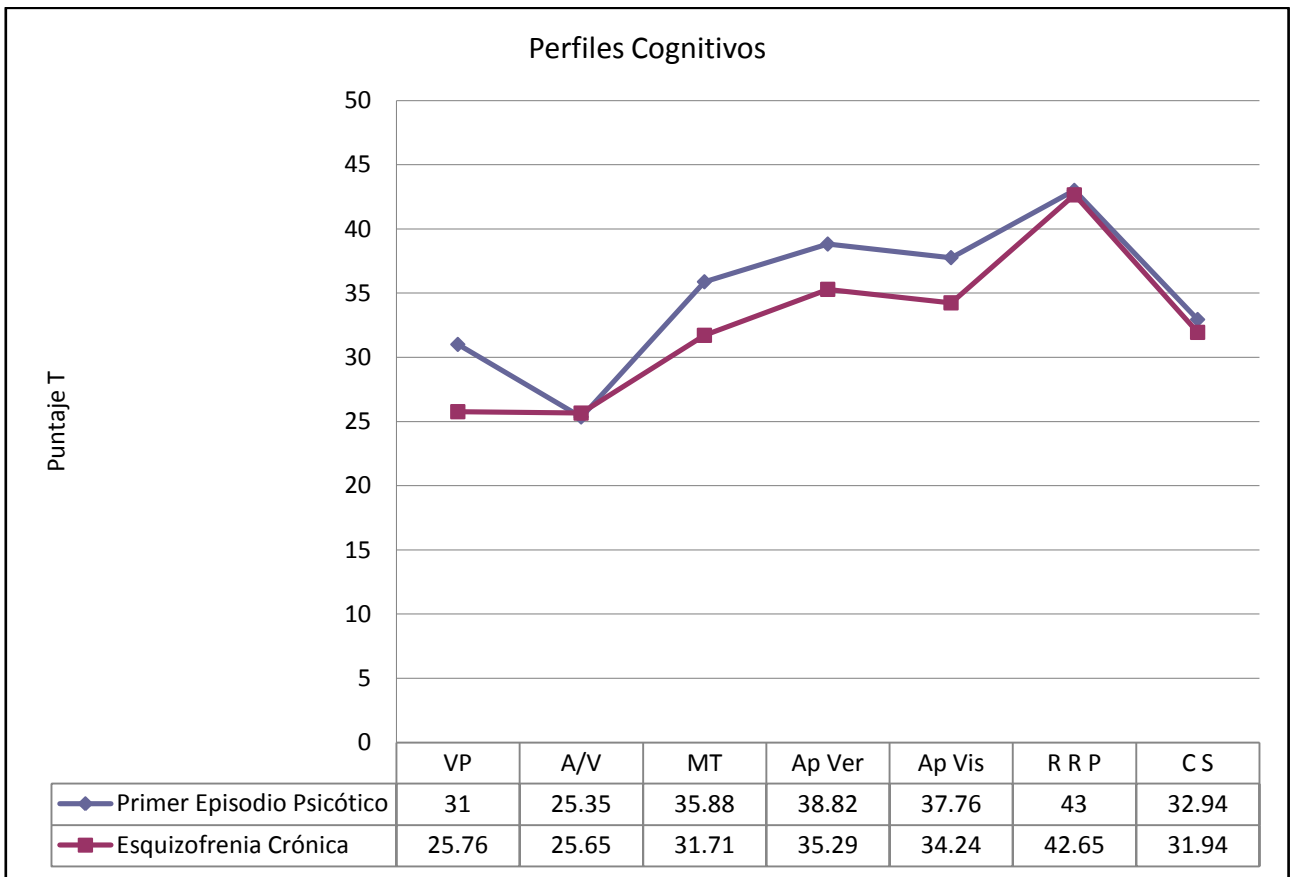


Figura 2.

DISCUSIÓN

El déficit cognitivo es una de las características distintivas y duraderas de la esquizofrenia. Generalmente, las alteraciones en la neuro-cognición se asocian a un pronóstico desfavorable lo que propicia una funcionalidad empobrecida. Es por ello que se ha señalado que la enfermedad puede conceptualizarse como un desorden de la cognición. En la práctica clínica es común que, tras múltiples evaluaciones, se observen con mayor detalle los síntomas positivos de la enfermedad o el síndrome negativo, sin otorgar mayor atención a la cognición. Sin embargo, la cognición tiene un valor tan importante como el resto de la sintomatología, ya que de ésta depende la funcionalidad general de los pacientes.

La evaluación de pacientes que se hallan al inicio de la enfermedad ha resultado de gran interés en la investigación en la materia. Particularmente se han centrado los esfuerzos en la identificación de los déficits que se manifiestan en fases tempranas y los cambios que se suceden a lo largo del tiempo, sobre todo tomando en consideración las asociaciones de los déficits con los medicamentos antipsicóticos y las institucionalizaciones (Csernansky, 2004).

La teoría del neurodesarrollo resulta de gran relevancia debido a que replantea la concepción de la generación de deterioro cognitivo a medida que avanza la enfermedad. Se sostiene que el deterioro cognitivo se expresa como una característica relativamente estable de la esquizofrenia. Con el propósito de identificar los déficits en fases tempranas o los factores que inciden en la disminución del rendimiento cognitivo, se han realizado evaluaciones con los familiares de primer grado, de pacientes con esquizofrenia, con alto riesgo de psicosis y adolescentes con personalidad pre-mórbida en aras de descifrar el origen de los déficits cognitivos. Diversos estudios indican una magnitud similar en el déficit cognitivo en pacientes con PEP y los que han tenido años de evolución con el diagnóstico de Esquizofrenia Crónica (Ojeda y colaboradores, 2012).

En el presente estudio se comparó el perfil neurocognitivo de dos grupos de pacientes: uno con PEP y otro con esquizofrenia crónica, mediante la prueba MATRICS CCB. Dicha prueba evalúa los dominios que con mayor magnitud resultan alterados en la enfermedad. Los dominios evaluados son Velocidad de Procesamiento, Atención/Vigilancia, Memoria

de Trabajo, Aprendizaje Verbal, Aprendizaje Visual, Resolución y Razonamiento de Problemas y Cognición Social.

En el estudio se pretendía demostrar que no había diferencias entre los perfiles cognitivos evaluados de los pacientes con Esquizofrenia Crónica a lo largo del tiempo, es decir que el deterioro cognitivo se mantiene estable con el curso de la enfermedad. Por ello se seleccionaron dos muestras, pacientes con Prime Episodio Psicótico y Esquizofrenia Crónica. En varias investigaciones se ha comparado los dominios de la prueba MCCB en ambas poblaciones y regularmente la evidencia marca que la magnitud y el patrón de deterioro cognitivo es similar entre los pacientes con PEP y los pacientes con EC. A pesar que ambas poblaciones tienen un rendimiento similar en la prueba MCCB en la puntuación general, existen algunas diferencias específicas cuando se compara el rendimiento por cada dominio (Nuechterlein y colaboradores 2014).

Recientes meta análisis muestran que los pacientes con esquizofrenia tienen mayor déficit en velocidad de procesamiento sobre otros dominios cognitivos (Dickinson y colaboradores, 2007). Los pacientes con PEP están entre 1.5 y 2 desviaciones estándar por debajo de la media. Tras evaluar este dominio se encuentra que hay alteraciones previas al inicio de los síntomas psicóticos. Una propuesta, a través de evaluaciones en familiares de primer grado de los pacientes con esquizofrenia, es que este dominio pudiera ser un endofenotipo (Dickinson y colaboradores, 2007). El dominio también se encuentra asociado al funcionamiento psicosocial global, a las habilidades y destrezas de competencia interpersonal, las destrezas a los problemas cotidianos y a las capacidades en el trabajo. Algunos estudios demuestran que controlando la velocidad de procesamiento disminuye el efecto de otros déficits cognitivos. La velocidad de procesamiento muestra un deterioro marcado, en varios estudios. Considerando la relación jerárquica entre los dominios se cree que este dominio influye en la variabilidad de otros dominios, como son el aprendizaje verbal y visual, la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas. En este estudio se encontró que la velocidad de procesamiento ya tiene un marcado déficit desde etapas tempranas y que durante el curso se mantiene estable este déficit (Ojeda y colaboradores, 2012). La evaluación de este dominio se realiza con tres pruebas diferentes, y por ello es

relevante aclarar que a medida que hay más mediciones de un mismo dominio tenderá a tener menor puntaje que si se realizará solo una prueba.

Algunos dominios cognitivos se correlacionan con el nivel de adaptación en la infancia y los índices de funcionamiento global, sugiriendo un origen que algunos déficits se presentan desde etapas tempranas del desarrollo y son duraderos. Los déficits en la atención y vigilancia es uno de los dominios que se asocia fuertemente al ajuste pre mórbido de los pacientes y a los resultados en el funcionamiento social y laboral en dos años previos a los estudios. Además se relaciona con las habilidades adquiridas para la resolución de problemas sociales (Lieberman y colaboradores, 2000). Existen asociaciones entre un peor rendimiento en la atención/vigilancia con un puntaje alto en los síntomas positivos, específicamente con las alucinaciones (Csernansky, 2004). Para ambas poblaciones en este estudio se encuentra en rangos bajos señalando que existe un deterioro moderado, en ambas muestras. Es probable que el funcionamiento previo de los pacientes haya sido bajo y que este dominio ya tenga déficit desde las etapas tempranas de la enfermedad.

Los déficits en las funciones ejecutivas son uno de los mayores predictores del deterioro en los índices de funcionamiento global y peor pronóstico (Lieberman, 2000). El dominio de resolución y razonamiento de problemas (que evalúa las funciones ejecutivas) se asocia al rendimiento del comportamiento social, involucrando habilidades y destrezas sociales. Esta función permite analizar los problemas y la correcta toma de decisiones a través del juicio en cada contexto social. Las funciones ejecutivas predice fuertemente el pronóstico de los pacientes (Czajkowski, Mohn, Rund, y Torgalsbøen, 2015). En la presente muestra ambas poblaciones no muestran un deterioro cognitivo solo presentan un rendimiento bajo. Este hallazgo es compatible con un estudio realizado a pacientes con PEP, tras la estabilización de los síntomas psicóticos, en el cual el rendimiento de la resolución y razonamiento de problemas solo se encontró con déficits de 0.3 a 1.0 desviaciones estándar. (Lieberman, 2000) De ello se toma la hipótesis que en algunos pacientes no existirá un patrón hacia la progresión ni a la cronicidad. Sin embargo en este estudio es probable que se mantenga estable y que se tenga que seleccionar una prueba que evalúe con más detalle este dominio.

El presente estudio tiene algunas limitaciones, una de ellas son la escasa cantidad de pacientes que se encuentran en cada muestra. Algunos pacientes contaban con

medicamentos que pueden alterar la neurocognición como son los medicamentos anticolinérgicos y no se pudo seleccionar solo pacientes que tuvieran como medicamento de mantenimiento antipsicóticos atípicos, por lo que se espera un rendimiento alterado en las pruebas.

No se tomaron en cuenta varias variables como son la duración de la psicosis no tratada, el grado de los síntomas positivos y negativos ni tampoco el nivel de funcionamiento previo a la psicosis y posterior a ésta. En el caso de los síntomas negativos se ha asociado a que un marcado grado de estos síntomas arroja una correlación con el nivel neurocognitivo por ello resultaría importante evaluar estos síntomas. A pesar que los pacientes debían tener una calificación de 3 en la prueba CGI, aún se contaban con síntomas que pueden alterar el rendimiento en algunos dominios, como son alucinaciones auditiva, la desorganización del pensamiento y los síntomas catatónicos, que impiden un adecuado desempeño motor y un retardo en la velocidad de los movimientos importantes para las actividades que se solicitan en la prueba. En algunos estudios mencionados no hay una relación entre síntomas positivos y la cognición sin embargo en el caso específico de las alucinaciones auditivas puede alterar la atención y vigilancia de los pacientes. Otra limitación es que el estudio no es longitudinal y no permite un análisis directo en la evaluación de los déficits cognitivos.

Conclusiones

Claramente se necesitan estudios prospectivos para la evaluación del funcionamiento cognitivo en los sujetos que cursan las primeras etapas de la esquizofrenia que incluyan variables social y clínico. Estos estudios permitirán implicaciones inmediatas y significativas para la planeación del tratamiento y el pronóstico de los pacientes con esquizofrenia. En un inicio es importante recabar mayor información demográfica en los pacientes para tener algunos factores que puedan intervenir con el pronóstico del funcionamiento psicosocial y laboral de los pacientes.

En la población del Hospital Psiquiátrico regularmente tomamos para las evaluaciones y seguimiento de los pacientes gran interés en los síntomas positivos y negativos de la enfermedad y el nivel de funcionamiento psicosocial y laboral global, sin embargo es necesario para mejorar la calidad en la atención la evaluación del rendimiento cognitivo de

los pacientes. Conocer como es el desempeño desde las etapas tempranas de la enfermedad en la población que atendemos y señalar cuales con las metas para la remediación cognitiva que pudieran influir en el pronóstico de los pacientes.

La evaluación de dos poblaciones en diferentes etapas del curso de la enfermedad permite hacer inferencias para la mejoría del abordaje multidisciplinar en el seguimiento de los casos. De esta forma podríamos conocer que variables van a influir en el deterioro de los pacientes y cuales se mantienen estables, con la intención de modificar el tratamiento.

Bibliografía

- Addington J, Saeedi H y Addington D. **The course of cognitive functioning in first episode psychosis: Changes over time and impact on outcome.** Schizophrenia Research 2005; 78 (1): 35-43.
- Addington A., Addington J y Van Mastrigtan S. **Duration of untreated psychosis: impact on 2-year outcome.** Psychological Medicine, 2004, 34, 277–284.
- Alvir J.M.A., Bates J., Bell L., Bilder R., Geisler S., Goldman R.S., Kane J.M., Lieberman J.A., Reiter G., Pappadopulos E., Robinson D., Willson D.F., y Woerner M., **Neuropsychology of First-Episode Schizophrenia: Initial Characterization and Clinical Correlates** Am J Psychiatry 2000; 157:549–559.
- Aretouli, Elizagarate, E., Ezcurra J., Gutierrez E., Ojeda N., Pena, J., Sanchez, P., y Schretlen. **Hierarchical structure of the cognitive processes in schizophrenia: the fundamental role of processing speed.** Schizophr. Res. (2012) 135 (1–3), 72–78.
- Bilder RM, Goldman RS, Robison D, Reiter G, Bell L, Bates JA, et al. **Neuropsychology of first episode schizophrenia: Initial characterization and clinical correlates.** The American Journal of Psychiatry 2000; 157 (4): 549-559.
- Breitborde N. J, Srihari V. y Woods S.W. **Review of the operational definition for first-episode psychosis.** Early Intervention in Psychiatry 2009; 3: 259–265
- Birchwood M, Todd P, Jackson C. **Early intervention in psychosis: the critical period hypothesis.** Br J Psychiatry 1998; 172 (Suppl. 33): 53–9.
- Boteva K., Gu H., Lieberman J. y Perkins D. **Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and metaanalysis.** Am J Psychiatry 2005; 162: 1785–804.
- Calkins M.E., Dickinson D., Gold J.M, Gur R.C. y Ragland. **A comparison of cognitive structure in schizophrenia patients and healthy controls using confirmatory factor analysis** Schizophr. Res., 85 (1–3) (2006), pp. 20–29

- Cano F, Fierro-Uresta M, Venegas C, Alzate M, Olarte A, Cendales R, et al. **Factores Pronóstico de Esquizofrenia en Primer Episodio Psicótico.** Revista Salud Pública 2007; 9 (3): 455-464
- Comparelli A., Corigliano V., Curto M., De Carolis A., Dehning J., De Pisa E., Di Pietro S., Donato N., Girardi P. y Trovini G. (2014). **Neurocognition in schizophrenia: From prodrome to multi-episode illness.** Psychiatry Research 220 (2014) 129–134
- Cools R, Brouwer WH, de Jong R, y Slooff C. **Flexibility, inhibition and planning: frontal Dysfunctioning in schizophrenia.** Brain and Cognition 2000; 43 (1-3): 108-112.
- Csernansky JG. DeLisi LE, Heydebrand G, Hoff A L, Rabinowitz J, y Weiser M, **Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia.** Schizophrenia Research 2004, 68 (1): 1-9.
- Czajkowski N., Mohn C., Rund B.J., y Torgalsbøen A. B. R. **Relationship between neurocognition and functional recovery in first-episode schizophrenia: Results from the second year of the Oslo multi-follow-up study.** Psychiatry Research 227 (2015) 185–191
- Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. **Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia.** Archives of General Psychiatry 007; 64 (5): 532-542.
- Feinberg I. **Schizophrenia: Caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence?** J Psychiatr Res 1983;17:319-34.
- Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti, M A, y Clare L. **A meta-analysis of cognitive deficits in adults with diagnosis of schizophrenia.** Neuropsychology Review 2005; 15(2): 73-95.
- Gonzalez Blanch C, Crespo Facorro B, Alvarez Jimenez M, Rodriguez Sanchez JM, Pelayo JM, Perez Iglesias R, y Vazquez Barquero JL. **Cognitive dimensions in first episode schizophrenia spectrum disorders.** Journal of Psychiatric Research 007; 41 (11): 968-977.
- Green M.F., Gretchen-Doorly L., Helleman G.S, Kern R.S., McCleery A., Nuechterlein K.H. Subotnik K.L. y Ventura J. **Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment.** Schizophrenia Research 157 (2014) 33–39.

- Gupta, S. y Kulhara P. **What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or combination of both? A Critical analysis.** Indian Journal of Psychiatry, Jan-Mar 2010, v.52 (1): 21-27
- Haas GL, Sweeney JA. **Premorbid and onset features of first episode schizophrenia.** Schizophrenia Bulletin 1992;18 (3): 373-386
- Harrison, P.J **The neuropathology of Schizophrenia: A critical review of the data and their interpretation.** Brain 1999; 122: 593-624
- Hoff P. **Kraepelin and degeneration theory** Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci (2008) 258 [Suppl 2]:12–17
- Jablensky A. **The diagnostic concept of schizophrenia: Its history, evolution, and future prospects.** Dialogues in Clinical Neuroscience 2010;12 (3): 271-287.
- Jackson H., Kendall T., Morrison A. y Stafford M.. **Early interventions to prevent psychosis: systematic review and meta-analysis.** *BMJ* 2013; 346: f185 doi: 10.1136/bmj.f185 (Published 18 January 2013).
- Keshavan MS, Schooler NR. **First Episode Studies in schizophrenia: criteria and characterization.** Schizophrenia Bulletin 1992; 18 (3): 491-513.
- Kirch DQ, Keit SJ, Matthews SM. **Research on First- Episode Psychosis: Report on National Institute of Mental Health Workshop.** Schizophrenia Bulletin 1992;18 (2): 179-184.
- Lieberman J., Perkins D., Belger A., ChakosM., Jarskog F., Boteva K. y Gilmore J. **The Early Stages of Schizophrenia: Speculations on Pathogenesis, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches.** Biol Psychiatry 2001; 50: 884–897.
- Luck, S.J. and Gold, J.M. **The construct of attention in schizophrenia.** Biol Psychiatry. 2008; 64: 34–39.
- McCleery A, Ventura J, Kern RS, Subotnik KL, Gretchen-Doorly D, Green MF. **Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) Profile of Impairment.** Schizophrenia Research 2014; 157: 33-39.
- McGlashan TH, Hoffman RE. **Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity.** Arch Gen Psychiatry 2000;57:637-48.
- McGurk S., McHugo G., Mueser K., Sitzer D. y Twamley E. (2007) **A Meta-Analysis of Cognitive Remediation in Schizophrenia.** Am J Psychiatry. 2007 December ; 164(12): 1791–1802. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07060906.

- McKenna PJ, Tamlyn D, Lund CE, Mortimer AM, Hammond S, Baddeley AD. **Amnesic syndrome in schizophrenia.** Psychological Medicine. 1990; 20: 967-972.
- Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. **Neurocognition in first- episode schizophrenia: A meta analytic review.** Neuropsychology 2009; 23 (3): 315-336.
- Napal O, Ojeda N, Sanchez P, Elizagárate E, Peña J, Ezcurra J y Gutierrez M. **Curso evolutivo de la esquizofrenia y su impacto en la cognición: una revisión de la literatura.** (2012) Actas Esp Psiquiatr; 40 (4):198-220.
- Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS, Baade LE, Barch DM, Cohen JD, Essock S, Fenton WS, Frese FJ, Gold JM, Goldberg T, Heaton RK, Keefe RS, Kraemer H, Mesholam-Gately R, Seidman LJ, Stover E, Weinberger Dr, Young AS, Zalcman S, y Marder SR. **The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity.** (2008). The American Journal Psychiatry, 165 (2), 203-213.
- Nuechterlein K, Barch D, Gold M, Godlberg T E, Green MF, Heaton R. **Identification of separable cognitive factors in schizophrenia.** Shizophrenia Research 2004; 72: 29-39.
- Rodríguez-Jiménez R, BagnéyA, Moreno-Ortega M, García-NavarroC, Aparicio AI, López-Antón R, et al. **Déficit cognitivo en la esquizofrenia: MATRICS ConsensusCognitiveBattery.**(2012) Rev Neurol; 55:549-55.
- Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines Team for the Treatment of Schizophrenia and Related Disorder (2004). **Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia and related disorders.** Melbourne: Autor.
- Southard EF. **On the topographical distribution of cortical lesions and anomalies in dementia praecox, with some account of their functional significance.** American J Insanity 1915;71:603-71.
- Servicios de Salud Mental. **Programa Específico de Esquizofrenia.** Primera Edición 2002. Secretaría de Salud.
- Weiden P, Buckley P, Grody M. **Understanding and Treating “First –Episode” schizophrenia** (2007) Psychiatr Clin N Am 30 (2007) 481–510.
- Zanello A, Curtis L, Badan M, Merlo M. **Working memory impairments in first episode psychosis and chronic schizophrenia.** Psychiatric Research 2007;165:10 18.

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

- I. Yo: _____
Declaro que se me propone participar en el proyecto de investigación con el fin de estudiar mi desempeño en la prueba MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia).
- II. Se me ha informado que se me aplicará una prueba sencilla y un cuestionario de antecedentes médicos.
- III. Se me explicó que los instrumentos de prueba son totalmente inofensivos, no representan ningún riesgo a mi salud o estado emocional y los resultados no tendrán repercusiones en mi salud.
- IV. Que los resultados de dichas pruebas ayudarán a determinar déficits cognitivos y que los resultados se utilizarán con fines estadísticos.
- V. Se me ha asegurado que puedo preguntar todo lo relacionado con el estudio y mi participación.
- VI. Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida.
- VII. Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantendrá el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad. Los resultados de mi desempeño en las pruebas son totalmente confidenciales.

Firma de Autorización del Paciente

Firma del Investigador

Firma del primer Testigo

Firma del Segundo Testigo

México DF., a _____ de _____ del _20____.