

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

Contribución del cociente intelectual premórbido y la edad de inicio de
psicosis al rendimiento cognitivo y recuperación funcional de
individuos con un primer episodio psicótico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Dolores Molina García

DIRECTORES

Marta Rapado Castro
Celso Arango López

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



TESIS DOCTORAL

**Contribución del cociente intelectual premórbido y la edad de inicio de
psicosis al rendimiento cognitivo y recuperación funcional de
individuos con un primer episodio psicótico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

María Dolores Molina García

DIRECTORES

Marta Rapado Castro

Celso Arango López

A mis padres, Lola y Rafa

A mi hermano, Rafa

AGRADECIMIENTOS

Quiero transmitir mi gratitud hacia aquellas personas que me han acompañado durante la realización de esta tesis. En primer lugar, quiero expresar mi agradecimiento a los participantes de los estudios de investigación, por su compromiso y generosidad.

A mis directores. A la Dra. Marta Rapado Castro, por su inagotable paciencia, amabilidad y directrices claras en los momentos críticos. Gracias por creer en este trabajo y ayudarme a mantenerlo a flote hasta llevarlo a buen puerto. Al Dr. Celso Arango López, por brindarme la oportunidad de dar mis primeros pasos en el largo camino de la investigación en un grupo de referencia en el área de salud mental.

De igual forma, también quiero mostrar mi reconocimiento a cada uno de los investigadores que han participado en los estudios CAFEPS y PEPs. En especial a la Dra. Mara Parellada, cuyas aportaciones me ayudaron a apartar los árboles y ver el bosque.

Muchas gracias también a todos y cada uno de mis compañeros del *prefa*/enfermería, de quienes he aprendido que el trabajo científico requiere del ensamblaje de muchas piezas, todas ellas importantes. En especial a mis compañeros y amigos Elena, Javi y Diego, junto a quienes di los primeros pasos de este trabajo y me brindaron momentos de apoyo que recuerdo con gran cariño. A Leti, por la estima y la confianza depositada en mí. A José María Bellón, por su atención clarificadora a mis dudas sobre estadística. Y a Ana Izquierdo, por su compañerismo y sus consejos al final de esta etapa.

Y en especial, a mi familia, que me ha facilitado tanto el trabajo en los últimos meses. A mi madre, compañera de estudio, ejemplo de superación, siempre optimista para que logremos superar lo que nos proponíamos. A mi padre, por su apoyo incondicional y por descubrirme el valor del deporte como herramienta de resiliencia. A mi hermano, cuyos avances y logros hacen que mi interés por superar nuevos retos no decaiga. Me siento afortunada por tener vuestro cariño y por crecer juntos.

A Manu, que ha estado a mi lado desde que hice mi primer análisis exploratorio. Gracias por enriquecer cada día de esta etapa, hacerla más bonita y celebrar cada pequeño logro.

A Puri, por ayudarme a valorar el camino recorrido durante estos años y calmar mi desasosiego en momentos clave, has sido una pieza fundamental para lograr este trabajo.

Y a mis amigos, por su cariño y los respiros tan necesarios que me han dado. A Patri, por las mejores recomendaciones musicales y la mejor noticia en el mes más duro de trabajo. A Laura, compañera de paseos y reflexiones necesarias. Al trío *Bravo Murillo*, Alba, Carolina y Ruth, espectadoras pacientes de las primeras presentaciones de este proyecto mientras cenaban en el salón, gracias por ser una fuente de cariño y humor incondicional. A Cristina, Laura Alba, Ángela, y Mónica, mi cuadrilla, grupo de resistencia frente a cualquier adversidad (ej. pandemia). Y a Irene, Laura H., Ane, Marino, Guido, y Carmen, por ser partícipes y acompañarme con tanto afecto en esta etapa.

GRACIAS, porque no me imagino haberlo podido lograr sin vuestro apoyo.

FINANCIACIÓN

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

PI08/1203. Interacción genotipo-fenotipo y ambiente. Aplicación a un modelo predictivo en primeros episodios psicóticos. PEPs. Investigador Principal (IP): Dr. Miquel Bernardo Arroyo.

Estudio dentro de la Red Temática de Investigación Cooperativa RETIC G03/032 “Estudio Longitudinal de Primeros Episodios Psicóticos en Niños y Adolescentes”, 2003-2006. IP: Dr. Celso Arango López.

Fundación Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno. Beca Predoctoral en Neurociencias. 2016-2020.

ÍNDICE

ÍNDICE

<i>RESUMEN</i>	<i>XXI</i>
<i>SUMMARY</i>	<i>XXIII</i>
<i>ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS</i>	<i>XXVI</i>
1. Introducción	3
1.1. Definición de Psicosis y marco teórico.....	3
1.2. Epidemiología de la psicosis	11
1.2.1. Epidemiología de la psicosis en la infancia y adolescencia.....	13
1.3. Principales manifestaciones clínicas en la psicosis en PEP	13
1.3.1. Fase premórbida y prodrómica	13
1.3.2. Sintomatología clínica	15
1.3.3. Psicosis de inicio temprano.....	17
1.4. Pronóstico clínico y funcional en pacientes con un PEP	20
1.4.1. Heterogeneidad en la recuperación clínica de pacientes con un PEP	20
1.5. Rendimiento cognitivo en individuos con un PEP.....	21
1.5.1. Alteraciones neurocognitivas en la etapa premórbida.....	22
1.5.2. Alteraciones neurocognitivas en el momento del PEP.....	24
1.5.3. Perfil cognitivo en psicosis de inicio temprano vs. psicosis de inicio en la “adultez”.....	25
1.5.4. Curso de los déficits cognitivos en PEP	26
1.5.5. Heterogeneidad en el rendimiento cognitivo en primeros episodios psicóticos.	27
1.5.6. Valor pronóstico del cociente intelectual premórbido.....	29
1.5.7. Relación entre la edad de inicio de psicosis y el cociente intelectual premórbido	33
2. Justificación del Estudio	37
3. Hipótesis	41
4. Objetivos	45
5. Material y Métodos	49
5.1. Contexto del estudio	49
5.1.1. Proyecto Primeros Episodios en Niños y Adolescentes o “CAFEPS” ..	49
5.1.2. Proyecto Primeros Episodios Psicóticos o “PEPs”	50
5.2. Muestra	51
5.2.1. Grupo de pacientes. Criterios de participación.....	51
5.2.2. Grupo control. Criterios de participación	52

5.2.3.	Reclutamiento inicial proyectos CAFEPS y PEPs	53
5.3.	Diseño experimental del presente trabajo	55
5.4.	Técnicas e instrumentos de recogida de datos	56
5.5.	Información sociodemográfica y evaluación clínica.	57
5.6.	Evaluación neuropsicológica.....	62
5.6.1.	Cociente intelectual premórbido	64
5.6.2.	Atención y velocidad de procesamiento	65
5.6.3.	Memoria de trabajo	68
5.6.4.	Memoria y aprendizaje verbal.....	69
5.6.5.	Funciones ejecutivas.....	70
5.6.6.	Transformación de las puntuaciones derivadas de las pruebas neuropsicológicas en puntuaciones z.....	74
5.7.	Aspectos éticos de la investigación	75
5.8.	Análisis de datos.....	75
5.8.1.	Comparación transversal de los subgrupos	76
5.8.2.	Comparación de trayectoria longitudinal de los subgrupos.....	76
5.8.3.	Exploración del valor predictivo del cociente intelectual premórbido y de la edad de inicio de síntomas psicóticos	76
6.	Resultados	81
6.1.	Descripción de la muestra.....	81
6.2.	Características sociodemográficas y clínicas en individuos con un PEP	81
6.2.1.	Diferencias entre la muestra PEP y la muestra control.....	81
6.2.2.	Diferencias entre subgrupos.....	82
6.3.	Características neuropsicológicas. Diferencias entre la muestra de individuos PEP y el grupo control y comparaciones entre subgrupos PEP	86
6.4.	Cambio en el rendimiento cognitivo de participantes con un PEP a los dos años de seguimiento	96
6.4.1.	Trayectoria de cambio en rendimiento cognitivo de la muestra total de individuos con un PEP.....	96
6.4.2.	Trayectoria de cambio en rendimiento cognitivo dentro de cada subgrupo PEP	96
6.4.3.	Trayectoria de cambio en el rendimiento cognitivo de la muestra total de individuos con un PEP, efecto de la interacción “subgrupo” x “tiempo”.....	98
6.5.	Sintomatología, funcionamiento general, remisión de síntomas y tasas de recuperación clínica. Diferencias entre subgrupos	100
6.6.	Evolución de las características clínicas y funcionales a lo largo de dos años de seguimiento. Diferencias entre subgrupos.....	103

6.7. Valor predictivo del cociente intelectual premórbido y la edad de inicio de los síntomas psicóticos sobre el funcionamiento general a los dos años de seguimiento	104
7. Discusión	109
7.1. Rendimiento cognitivo en la muestra PEP y perfil cognitivo, clínico y funcional de los subgrupos PEP	110
7.2. Recuperación funcional en subgrupos de individuos con un PEP	119
7.3. Valor predictivo del CI-p y la edad de inicio de psicosis sobre el funcionamiento general y la recuperación funcional.....	121
7.4. Aportaciones, limitaciones, implicaciones clínicas y líneas de investigación futuras.....	123
8. Conclusiones.....	127
9. Bibliografía	131
Anexos.....	159
Anexo 1. Modelo de consentimiento informado para pacientes.....	161
Anexo 2. Modelo de consentimiento informado para participantes control.....	166
Anexo 3. Equivalencias de antipsicóticos a dosis de clorpromazina en miligramos:	171
Anexo 4. Tabla suplementaria 1	172
Anexo 5. Tabla suplementaria 2	173
Anexo 6. Artículo publicado	176

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Resumen de los criterios para el diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-IV-TR (APA, 2002) y según la CIE-10 (OMS, 1992).....</i>	<i>5</i>
<i>Tabla 2. Trastornos psicóticos en DSM-5 (APA, 2013) y CIE-11 (OMS, 2021)....</i>	<i>7</i>
<i>Tabla 3. Clasificación general de los trastornos que cursan con psicosis.</i>	<i>8</i>
<i>Tabla 4. Síntomas característicos de los trastornos psicóticos agrupados en 4 dimensiones. Adaptado de (Bernardo y Bioque, 2015).</i>	<i>9</i>
<i>Tabla 5. Resumen de estudios que utilizan un criterio a priori con respecto al CI premórbido para subdividir una muestra de primeros episodios psicóticos en subgrupos y comparar variables neuropsicológicas y/o clínicas.</i>	<i>32</i>
<i>Tabla 6. Subescalas que componen la escala PANSS e ítems correspondientes</i>	<i>59</i>
<i>Tabla 7. Dominios cognitivos y las correspondientes pruebas neuropsicológicas</i>	<i>63</i>
<i>Tabla 8. Características sociodemográficas del grupo control y de la muestra total de individuos que han experimentado un PEP y de los subgrupos clasificados como: inicio temprano y CI-p-/bajo, inicio en adultez y CI-p/bajo, inicio temprano y CI-p/promedio, inicio en adultez y CI-p/promedio.....</i>	<i>83</i>
<i>Tabla 9. Características demográficas y clínicas de los participantes con inicio temprano de psicosis clasificados como: adolescentes menores de 14 años y adolescentes de entre 14 y 18 años.</i>	<i>85</i>
<i>Tabla 10. Rendimiento neuropsicológico en los principales dominios cognitivos evaluados y cognición global en la visita basal y en el seguimiento a 2 años de los participantes controles, de la muestra total de individuos PEP y de los subgrupos de individuos con un PEP clasificados como: inicio temprano y CI-p/bajo, inicio en adultez y CI-p/bajo, inicio temprano y CI-p/promedio, inicio en adultez y CI-p/promedio.....</i>	<i>87</i>
<i>Tabla 11. Rendimiento neuropsicológico en las tareas correspondientes a los principales dominios cognitivos evaluados y cognición global en la visita basal y en el seguimiento a 2 años de los participantes controles, de la muestra total de individuos PEP y de los subgrupos de individuos con un PEP clasificados como: inicio temprano y CI-p/bajo, inicio en adultez y CI-p/bajo, inicio temprano y CI-p/promedio, inicio en adultez y CI-p/promedio.</i>	<i>91</i>
<i>Tabla 11. continuación 1.....</i>	<i>92</i>
<i>Tabla 11. continuación 2.....</i>	<i>93</i>
<i>Tabla 12. Características clínicas y funcionales de la muestra de individuos que han experimentado un PEP y diferencias entre subgrupos clasificados como:</i>	

<i>inicio temprano con CI-p-bajo, inicio en adultez con CI-p/bajo, inicio temprano con CI-p/promedio, inicio en adultez con CI-p/bajo.</i>	<i>101</i>
<i>.....</i>	<i>101</i>
<i>Tabla 13. Modelo de regresión lineal múltiple que evalúa la asociación entre la edad de inicio de psicosis y CI-p con las puntuaciones en GAF/c-GAF en la muestra completa de individuos con un PEP en la visita de seguimiento a dos años.....</i>	<i>105</i>
<i>Tabla 14. Modelo de regresión lineal múltiple que predice las puntuaciones en GAF/c-GAF en la visita de seguimiento a dos años a partir de la edad de inicio de psicosis, el CI-p, la interacción de ambas variables y el diagnóstico en la muestra completa de individuos con un PEP.</i>	<i>105</i>
<i>Tabla 15. Modelo de regresión logística sobre la probabilidad de recuperación en la visita de dos años de seguimiento partiendo de la edad de inicio de psicosis y el CI-p, en la muestra completa de individuos con un PEP.....</i>	<i>106</i>
<i>Tabla 16. Modelo de regresión logística sobre la probabilidad de recuperación en la visita de dos años de seguimiento partiendo de la edad de inicio de psicosis, el CI-p y el diagnóstico en la muestra completa de individuos con un PEP.....</i>	<i>106</i>
<i>Tabla S1. Comparación del rendimiento neuropsicológico en los principales dominios cognitivos evaluados y cognición global en la visita basal y en el seguimiento a 2 años de los participantes controles y de los subgrupos de individuos con un PEP clasificados como: inicio temprano y CI-p-bajo, inicio en adultez y CI-p-bajo, inicio temprano y CI-p-promedio, inicio en adultez y CI-p-promedio.</i>	<i>172</i>
<i>Tabla S2. Comparación del rendimiento neuropsicológico en las tareas correspondientes a los principales dominios cognitivos evaluados y cognición global en la visita basal y en el seguimiento a 2 años de los participantes controles y de los subgrupos de individuos con un PEP clasificados como: inicio temprano y CI-p-bajo, inicio en adultez y CI-p-bajo, inicio temprano y CI-p-promedio, inicio en adultez y CI-p-promedio.....</i>	<i>173</i>
<i>Tabla S2. Continuación 1.....</i>	<i>174</i>
<i>Tabla S2. Continuación 2.....</i>	<i>175</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Modelo de las fases tempranas de psicosis. Adaptado de (Fusar-Poli et al., 2014).</i>	14
<i>Figura 2. Esquema del curso de los síntomas negativos y déficits cognitivos asociados a peor funcionamiento en esquizofrenia. Aparecen en fases tempranas, incrementa en severidad en la fase prodrómica y persisten entre los episodios de síntomas positivos.</i>	16
<i>Figura 3. Organización de la Red Temática de Investigación Cooperativa RETIC G03/032.</i>	50
<i>Figura 4. Estructura de los grupos de investigación integrantes del CIBERSAM que participan en el proyecto PEPs.</i>	51
<i>Figura 5. Diagrama de flujo de selección de la muestra de participantes de la presente tesis doctoral.</i>	55
<i>Figura 6. Resumen de variables independientes y variables dependientes del estudio.</i>	56
<i>Figura 7. Ejemplo de ítems del test de ejecución continua (CPT-II). Se pide al sujeto que pulse cada vez que aparezca una letra excepto cuando la letra sea la “X”</i>	65
<i>Figura 8. Test del trazado Parte A (TMT-A)</i>	66
<i>Figura 9. Tarea “Stroop”: parte a) velocidad para leer colores; y b) velocidad para nombrar colores.</i>	67
<i>Figura 10. Test del trazado Parte B (TMT-B)</i>	69
<i>Figura 11. Tarea “Stroop” lámina “efecto stroop” que evalúa la inhibición de una conducta automatizada. El sujeto tiene que nombrar el color de la tinta ignorando la palabra escrita.</i>	72
<i>Figura 12. Tarjetas-estímulo del Test de Clasificación de Cartas Wisconsin que se colocan en frente al sujeto.</i>	73
<i>Figura 13. Cálculo de la puntuación z.</i>	74
<i>Figura 14. Distribución de la muestra total de individuos con un PEP y controles.</i>	81
<i>Figura 15. Puntuaciones promedio en los dominios cognitivos y cognición global de los participantes controles y subgrupos de individuos con un PEP en el momento basal.</i>	89
<i>Figura 16. Puntuaciones promedio en los dominios cognitivos y cognición global de los participantes controles y subgrupos de individuos con un PEP en el seguimiento a 2 años.</i>	89

<i>Figura 17. Rendimiento cognitivo de participantes controles y subgrupos de individuos con un PEP en el momento basal.....</i>	<i>94</i>
<i>Figura 18. Rendimiento cognitivo de participantes controles y subgrupos de individuos con un PEP en el seguimiento a 2 años.</i>	<i>95</i>
<i>Figura 19. Cambio en las puntuaciones z correspondientes a atención y velocidad de procesamiento en los subgrupos de pacientes con un PEP desde la visita basal hasta la visita de seguimiento a 2 años.....</i>	<i>98</i>
<i>Figura 20. Cambio en las puntuaciones z correspondientes a “cognición global” en los subgrupos de pacientes con un PEP desde la visita basal hasta la visita de seguimiento a 2 años.....</i>	<i>99</i>
<i>Figura 21. Cambio en las puntuaciones z correspondientes a memoria de trabajo en los subgrupos de pacientes con un PEP desde la visita basal hasta la visita de seguimiento a 2 años.....</i>	<i>99</i>
<i>Figura 22. Tasas de recuperación en subgrupos de pacientes con un PEP a los dos años de seguimiento.....</i>	<i>102</i>
<i>Figura 23. Cambio en los síntomas positivos en subgrupos de pacientes con un PEP desde el inicio hasta el seguimiento de dos años.</i>	<i>103</i>
<i>Figura 24. Cambio en el resultado funcional en subgrupos de pacientes con un PEP desde el inicio hasta el seguimiento de dos años.</i>	<i>104</i>

RESUMEN

Introducción: Existe una gran variabilidad en el perfil de rendimiento cognitivo, la presentación clínica, el curso de los síntomas y el posterior funcionamiento entre individuos con un primer episodio psicótico (PEP). El CI premórbido (CI-p) y la edad de inicio de psicosis son dos factores pronósticos relevantes en la práctica clínica ampliamente explorados por separado en la investigación sobre psicosis (Rajji et al., 2009; Weickert et al., 2000), que podrían ayudar a explicar la heterogeneidad clínica y cognitiva presente en individuos con un PEP. La presencia de CI-p bajo es un factor de riesgo de esquizofrenia (Khandaker et al., 2011) por su asociación con alteraciones en el neurodesarrollo (Cannon, M. et al., 2002a; Sheffield et al., 2018), mientras que un CI-p promedio o alto sería considerado un factor protector relacionado con un mejor pronóstico de psicosis debido a su asociación con la reserva cognitiva (Barnett et al., 2006). En individuos con un PEP, presentar un CI-p inferior a 85 se ha asociado con una probabilidad hasta cuatro veces mayor de que el inicio de psicosis sea temprano (Baeza et al., 2021), y el inicio temprano de psicosis se asocia a una mayor presencia de síntomas negativos y un peor funcionamiento social y ocupacional (Immonen et al., 2017). Por tanto, la presencia de una edad de inicio temprana (<18 años) y un CI-p bajo podría reflejar un curso diferente del neurodesarrollo (Sheffield et al., 2018).

Métodos: El presente estudio observacional longitudinal prospectivo de dos años de seguimiento examina el perfil de rendimiento neurocognitivo, clínico y funcional en 255 individuos con un PEP, mediante un análisis de subgrupos de acuerdo a los siguientes criterios: inicio de psicosis anterior o posterior a los 18 años, y CI-p inferior al promedio (CI-p <85) o dentro del promedio (CI-p ≥ 85). Además, 326 controles conforman el grupo de comparación en la caracterización neurocognitiva longitudinal de los subgrupos PEP.

Dividir la muestra PEP total en subgrupos nos permite examinar si, según hipotetizamos, la presencia de los dos factores de riesgo, inicio temprano de psicosis y CI-p inferior al promedio corresponde a un perfil de paciente con mayor afectación cognitiva, clínica y funcional y menor probabilidad de recuperación, en comparación con los subgrupos que presentan tan solo uno de los factores de riesgo (inicio temprano y CI-p en el promedio o inicio en la etapa adulta y CI-p inferior al promedio), o ninguno (inicio en la etapa adulta y CI-p dentro del promedio).

Objetivos generales: **1.** Evaluar el CI-p estimado y establecer la edad de inicio de los síntomas psicóticos en la visita inicial. **2.** Tanto en la visita basal como a los dos años, estudiar el rendimiento cognitivo de un grupo de pacientes PEP y controles pareados en los dominios cognitivos: atención y velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria verbal y funciones ejecutivas. **3.** Evaluar la sintomatología psicótica y el funcionamiento psicosocial en la visita basal y a los dos años en un grupo de pacientes PEP. **4.** Caracterizar a nivel sociodemográfico, clínico y neurocognitivo los cuatro subgrupos PEP: inicio temprano con CI-p/bajo; inicio adulto con CI-p/bajo; inicio temprano con CI-p/promedio; inicio adulto con CI-p/promedio. **5.** Comparar el rendimiento cognitivo, la afectación clínica y el funcionamiento en los momento basal y dos años. **6.** Comparar las tasas de recuperación funcional de los subgrupos a los dos años.

Resultados: La muestra total de individuos PEP y los subgrupos, mostraron un rendimiento cognitivo inferior al grupo control (cognición global basal: $p < 0,001$ y dos años: $p < 0,001$). Cuando se compara el rendimiento neuropsicológico entre los cuatro subgrupos, se identifica una evidente heterogeneidad asociada al factor CI-p. Los subgrupos con CI-p/bajo, con inicio temprano e inicio adulto, demostraron un peor rendimiento cognitivo (inferior a -1 DT) en comparación con los subgrupos con CI-p/promedio con inicio temprano y adulto (rendimiento dentro de -1 DT), en atención y velocidad de procesamiento ($p < 0,001$), memoria de trabajo ($p < 0,001$), memoria verbal ($p < 0,001$) y funciones ejecutivas ($p < 0,001$) tanto en la evaluación basal como a los dos años. Respecto a la edad, observamos que los subgrupos con inicio adulto en general mantienen estables sus puntuaciones con el tiempo, el subgrupo de inicio temprano y CI-p/promedio mejora sus puntuaciones con el tiempo en atención y velocidad de procesamiento ($p < 0,01$), memoria de trabajo ($p < 0,04$), funciones ejecutivas ($p < 0,005$) y cognición global ($p < 0,01$). Sin embargo, el subgrupo de inicio temprano y CI-p/bajo no demuestra cambios significativos en los déficits cognitivos desde la evaluación basal hasta el seguimiento a dos años.

A nivel clínico, los subgrupos de inicio temprano comparados con los de inicio adulto, debutan con un peor funcionamiento ($p = 0,004 - p < 0,001$) y mayor puntuación de sintomatología positiva ($p = 0,009 - p < 0,001$). En la visita de dos años, el subgrupo de CI-p/promedio no se diferencia significativamente de los subgrupos adultos en funcionamiento o sintomatología psicótica. El subgrupo CI-p/bajo en la visita de dos años presenta mayor sintomatología negativa ($p = 0,005$) y un menor porcentaje de individuos

con recuperación funcional ($p < 0,01$), aunque solo diferenciado significativamente del subgrupo de adultos con CI-p/promedio. Los subgrupos de inicio temprano con CI-p/promedio y de inicio adulto con CI-p/bajo mostraron a los dos años, tasas de recuperación intermedias, significativamente inferiores a los adultos con CI-p/promedio ($p = 0,04$; $p = 0,04$).

Discusión: Nuestros resultados sugieren que la presentación temprana de síntomas psicóticos en pacientes con un CI-p inferior al promedio, se asocia a un perfil de déficit cognitivo global con peor rendimiento en tareas de aprendizaje verbal y memoria, y que, a su vez, presenta una menor tasa de recuperación funcional a los dos años de seguimiento. Dada la considerable heterogeneidad encontrada en el rendimiento cognitivo, y el valor pronóstico de la cognición sobre el funcionamiento (Kahn y Keefe, 2013), la estimación del CI-p en las primeras etapas del trastorno puede ayudar a identificar aquellos individuos que requieran de una intervención temprana de corte neurocognitivo, psicoeducativo u ocupacional desde el debut del PEP (Ayesa-Arriola et al., 2013; Carruthers et al., 2019b).

SUMMARY

Introduction: there is great variability in the cognitive performance profile, clinical presentation, course of symptoms and subsequent functioning among individuals with a first episode of psychosis (FEP). Premorbid IQ (pIQ) (and the age of onset are two important prognostic factors relevant to clinical practice and broadly explored in psychosis research (Weickert et al., 2000; Rajji et al., 2009), which could help to explain heterogeneity in cognitive performance after FEP. The presence of low pIQ is a risk factor for schizophrenia (Khandaker et al., 2011) due to its association with neurodevelopmental alterations (Cannon, M. et al., 2002a; Sheffield et al., 2018), while on the other hand, an average or high pIQ would constitute a protective factor of developing psychosis, due to its association with cognitive reserves (Barnett et al., 2006).. Additionally, recent evidence indicates that, among individuals with a FEP, presenting a pIQ below 85 correlates with almost four times higher probability of having an early psychosis (Baeza et al., 2021) and the early onset of psychosis has been associated with a greater presence of negative symptoms and poorer social and occupational functioning (Immonen et al., 2017). Therefore, an early onset (<18 years old) and a low pIQ could reflect a different course of neurodevelopment (Sheffield et al., 2018).

Methods: The present prospective longitudinal (two-year) observational study examines the neuropsychological and functional performance profiles in 255 individuals with a FEP. It includes subgroup analyses of the following criteria: age of onset, before or after 18 years old, and pIQ below or above 85. This study also evaluates 326 controls as a comparative group in neurocognitive characterization of FEP subgroups.

Dividing the total sample of individuals with a FEP into subgroups allows us to test our hypothesis that populations with both early onset psychosis and below-average pIQ is associated with more cognitive, clinical and functional effects and a lower likelihood of recovery than populations which present only early-onset psychosis and average pIQ or adult-onset psychosis and below-average pIQ, or neither (the subgroup with adult-onset average-pIQ).

General objectives: **1.** To evaluate the estimated pIQ and to establish the age of onset of psychotic symptoms in the baseline. **2.** Both in baseline and at the two-year follow-up, conduct neuropsychological assessment of the cognitive domains of attention and processing speed, working memory, verbal learning and memory, and executive function in a group of FEP patients and paired controls. **3.** To evaluate the psychotic symptomatology and psychosocial functioning in the baseline and at two-year follow-up, in a FEP group of patients. **4.** To characterize the socio-demographic, clinical and neuropsychological profiles of the four subsets of individuals with a FEP: early-onset with low pIQ; adult-onset with low pIQ; early-onset with average pIQ; adult-onset with average pIQ. **5.** To compare these subgroups' neuropsychological performance, clinical symptoms, psychosocial functioning at baseline and at two-year follow-up. **6.** To compare these subgroups' functional recovery rate at two-year follow-up.

Results: The total sample of FEP individuals, as well as each of the subgroups, showed a cognitive performance below that of the control group (baseline: $p < 0,001$ and two-year follow-up: $p < 0,001$ global cognition). We identify heterogeneity in the four subgroups' neuropsychological performance associated with the pIQ factor. The subsets with early-onset and adult-onset low pIQ showed cognitive deficits more than 1 SD below the control mean, and significantly different from early and adult-onset subsets in both the basal evaluation and the two-year follow-up in attention and processing speed ($p < 0,001$), working memory ($p < 0,001$), verbal learning and memory ($p < 0,001$), executive function ($p < 0,001$) and global cognition ($p < 0,001$). Regarding age of onset, the subgroups with adult-onset generally maintain stable scores and the early-onset with

average-pIQ subgroup improves significantly in attention and processing speed ($p < 0,01$), working memory ($p < 0,04$), executive functions ($p < 0,005$) and global cognition ($p < 0,01$). However, the early-onset with low pIQ subgroup does not show significant changes in cognitive deficits.

Regarding clinical profiles, comparing the early-onset subgroups with the adult-onset subgroups, the first showed at baseline worse functioning ($p = 0,004 - p < 0,001$) and higher positive symptoms ($p = 0,009 - p < 0,001$). At two-year follow-up there is no differences between the early-onset with average pIQ subgroup and adults' subgroups in functioning or symptomatology. At two-year follow-up, the early-onset with low-pIQ subgroup showed higher negative symptoms ($p = 0,005$) and a lower rate of functional recovery ($p < 0,01$) compared to the adult-onset with average pIQ subgroup. The early-onset with average pIQ subgroup and the adult-onset with low pIQ subgroup showed intermediate recovery rates at the follow-up, significantly lower than adult-onset with average pIQ subgroup.

Discussion: Our results suggest specifically that the early onset of psychotic symptoms in patients with a below-average pIQ, is associated with a global cognitive impaired profile, with especially altered verbal learning and memory and a worse symptoms remission and functional recovery rate two years after the FEP. Due to the considerable heterogeneity found in the different cognitive domains, and the predicting value of functioning cognition (Kahn y Keefe, 2013), estimating pIQ in the first stage of the disorder can help detect those individuals who require an early and personalized neuropsychological intervention, or psychological and educational or occupational intervention at FEP (Ayesa-Arriola et al., 2013; Carruthers et al., 2019b).

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

ANCOVA: análisis de covarianza.

ANOVA: análisis de la varianza.

APA: Asociación Americana de Psiquiatría

CI: cociente intelectual.

CI-p: cociente intelectual premórbido.

CI-p/bajo: cociente intelectual premórbido < 85.

CI-p/promedio: cociente intelectual premórbido > 85.

CIBERSAM: Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental.

CAFEPS: proyecto *Child and Adolescent First-Episode Psychosis Study*.

CCI: coeficiente de correlación intraclase.

CRD: cuaderno de recogida de datos.

CVLT: *California Verbal Learning Test* o Test de aprendizaje verbal California.

DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales.

DT: desviación típica.

GAF: Escala de evaluación del funcionamiento global.

C-GAF: Escala de evaluación del funcionamiento global en niños.

COWAT: test de asociación controlada de palabras.

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

OMS: Organización Mundial de la salud.

MATRICES: *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*.

PANSS: Escala de síntomas positivos y negativos.

PEPs: proyecto “Interacción Gen-Ambiente en Primeros Episodios Psicóticos”.

SEPNA: Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente.

TAVEC: Test de Aprendizaje verbal España-Complutense.

TMT: *Trail Making Test*.

TEE: trastorno del espectro de la esquizofrenia.

WAIS-III: escala de inteligencia para adultos de Wechsler.

WCST: Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin.

WISC-IV: escala de inteligencia infantil de Wechsler.

Introducción

1. Introducción

1.1. Definición de Psicosis y marco teórico

El término psicosis hace referencia a un síndrome caracterizado por la presencia de síntomas positivos, en referencia a alucinaciones, delirios o trastornos del pensamiento (desorganización de la forma en que se asocian las ideas) y de la conducta (ej. catatonía, actos inmotivados) que indican que la persona está experimentando una pérdida de contacto con la realidad, junto con síntomas negativos (ej. apatía, abulia, anhedonia, retraimiento social), alteración en el procesamiento de la información (déficits cognitivos) y síntomas de disregulación afectiva (ej. depresión, manía, afectividad inapropiada) dando lugar a diferentes cuadros clínicos (Arango et al., 2014; van Os, J. et al., 2009).

La presencia de psicosis se ha relacionado históricamente con el diagnóstico de esquizofrenia y las múltiples definiciones que se han hecho de este trastorno dan cuenta de la complejidad que implica definir el concepto de psicosis (Tandon et al., 2009). El psiquiatra alemán Emil Kraepelin, a finales del siglo XIX, planteó un sistema de clasificación el cual dicotomizaba a los pacientes con trastorno mental grave con síntomas psicóticos en dos categorías basadas en el pronóstico: “dementia praecox” (posteriormente conocida como esquizofrenia) y enfermedad maniaco-depresiva (posteriormente, trastorno bipolar), describiendo algunos síndromes intermedios (parafrenia, paranoia y psicosis mixtas; Kraepelin, 1919). Kraepelin acuñó el término de demencia precoz, al considerar que el deterioro intelectual y el inicio en la primera juventud eran unas de las características más distintivas de estos pacientes que mostraban síntomas que en la actualidad se denominan como negativos y de pensamiento desorganizado, y cuyo curso se caracterizaba por su deterioro funcional crónico. En contraposición, Kraepelin describió una evolución más favorable para los pacientes con trastorno maniaco-depresivo, cuya tasa de mortalidad sería menor (Shorter, 1997).

Dicha dicotomía fue puesta en cuestión por Jacob Kasanin en 1933 al introducir el concepto de trastorno esquizoafectivo haciendo alusión a un tipo de paciente que presentaba síntomas de esquizofrenia y síntomas afectivos y cuya evolución era favorable (Angst, 2002).

Bleuler posteriormente, renombró al trastorno de “demencia precoz” como grupo de “esquizofrenias”, haciendo alusión a lo que este autor consideraba la característica

esencial del trastorno: la escisión de la psique o ruptura de los procesos asociativos del pensamiento que permiten organizar o interrelacionar las ideas relevantes y distinguirlas de aquellas irrelevantes (Bleuler y Zinkin, 1959). En base a su amplia experiencia clínica, Bleuler cuestionó que el trastorno de esquizofrenia comenzara siempre en la primera juventud o evolucionase siempre hacia la demencia y postuló que los pacientes a los que hacía referencia Kraepelin se trataban de un subgrupo de pacientes de mayor gravedad dentro de la esquizofrenia (Bleuler y Zinkin, 1959). Bleuler, al igual que Kraepelin, también puso de relieve los síntomas negativos (bloqueo y/o aplanamiento afectivo, ambivalencia, alteraciones de la voluntad) como síntomas fundamentales de la esquizofrenia y adoptó una visión del trastorno más amplia al considerar la existencia de un continuo de enfermedad desde la esquizotipia a la esquizofrenia (Jablensky, 2010). Tanto Kraepelin como Bleuler, consideraron accesoria a la sintomatología positiva por aparecer solo en momentos agudos de la enfermedad y por estar presentes en otros trastornos.

Otro autor fundamental en el desarrollo del concepto de esquizofrenia fue Kurt Schneider, quien realizó un estudio pormenorizado de los delirios y las alucinaciones, clasificándolos según sus características fundamentales (ej. pensamiento audible, voz que comenta la conducta del sujeto, experiencia de interferencia o influencia sobre la voluntad, etc.) y les asignó el estatus de “síntomas de primer rango” por considerar que eran fundamentales en la definición del trastorno o porque su presencia era suficiente para el diagnóstico de la esquizofrenia (patognomónicos; Schneider y Hamilton, 1959).

En la actualidad, los principales sistemas de clasificación diagnóstica de uso más extendido, la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1992) y el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA, 1994), han integrado al constructo de esquizofrenia las aportaciones fundamentales de Kraepelin, mediante la concepción de un trastorno de inicio en la adolescencia y primera juventud, que cursa con deterioro cognitivo y funcional, de posible cronicidad y de entidad diferente y separada al trastorno bipolar. Así mismo, algunas de las aportaciones de Bleuler que están presentes en las clasificaciones actuales son el término de “esquizofrenia” y la inclusión, entre los criterios diagnósticos, de los síntomas de desorganización o trastorno del pensamiento. Por otra parte, de Schneider, se ha heredado la preponderancia de los síntomas de primer rango en la realización del diagnóstico de esquizofrenia (Valle, 2020).

En la CIE y el DSM, la definición de síntomas psicóticos, se encuentra dentro del capítulo que describe el grupo de trastornos que requieren de la presencia de dichos síntomas para el diagnóstico. Concretamente, en la CIE-10 (OMS, 1992) y CIE-11(OMS, 2021) se denominan como “fenómenos psicopatológicos de Esquizofrenia” y en el DSM-IV-TR (APA, 2002) y DSM-5 (APA, 2013) como el “criterio A para la esquizofrenia”. En la Tabla 1 se resume esta definición de síntomas psicóticos dentro del encuadre de los criterios diagnósticos de esquizofrenia.

Tabla 1. Resumen de los criterios para el diagnóstico de esquizofrenia según el DSM-IV-TR (APA, 2002) y según la CIE-10 (OMS, 1992).

DSM-IV-TR. Criterios para el diagnóstico de esquizofrenia	CIE-10. Criterios para el diagnóstico de esquizofrenia
Criterio A	
Dos o más de los siguientes síntomas característicos, cada uno de ellos presente durante una parte significativa de un período de 1 mes (o menos si ha sido tratado con éxito):	Presencia la mayor parte del tiempo durante un periodo de un mes o más:
1. Ideas delirantes.	1. Al menos uno los siguientes síntomas:
2. Alucinaciones.	(a) Eco, robo, inserción o difusión del pensamiento.
3. Lenguaje desorganizado (ej., descarrilamiento frecuente o incoherencia).	(b) Delirios de ser controlado, de influencia o de pasividad, referidas al cuerpo o los pensamientos o las acciones y percepción delirante.
4. Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado.	(c) Alucinaciones auditivas de voces que comentan la conducta del paciente o discuten entre ellas.
5. Síntomas negativos (por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia).	(d) Delirios persistente bizarros (imposibles)
<i>Nota:</i> sólo se requiere un síntoma del Criterio A si las ideas delirantes son extrañas, si las alucinaciones consisten en una voz que comenta continuamente los pensamientos o el comportamiento del sujeto, o si se trata de dos o más voces conversan entre ellas.	2. O al menos 2 de los siguientes síntomas:
	(e) Alucinaciones persistentes de cualquier modalidad cuando se acompañan de delirios.
	(f) Neologismos, bloqueos o interrupciones en el curso del pensamiento, que dan lugar a incoherencia o lenguaje divagatorio.
	(g) Conducta catatónica.
	(h) Síntomas “negativos” (apatía, pobreza del lenguaje, aplanamiento o incongruencia afectiva).
Criterio B	
Disfunción social/laboral durante una parte significativa del tiempo desde el inicio de la alteración, claramente por debajo del nivel previo al inicio del trastorno.	No es necesario el criterio B
Criterio C	
Alguna manifestación del trastorno al menos durante 6 meses	No es necesario el criterio C

En relación al diagnóstico de esquizofrenia, es oportuno realizar una breve mención de los cambios relevantes que se han introducido en las últimas versiones de los sistemas de clasificación DSM-5 y CIE-11, con respecto a las versiones DSM-IV-TR y CIE-10, los cuales han supuesto un cambio del enfoque categorial hacia una concepción más dimensional de los trastornos del espectro de la esquizofrenia. En primer lugar, se ha

abandonado la distinción de subtipos de esquizofrenia (paranoide, desorganizado, catatónico, indiferenciado y residual) recogidos en las ediciones previas, DSM-IV-TR y CIE-10, por tratarse de subcategorías de baja estabilidad diagnóstica en el seguimiento longitudinal (Deister y Marneros, 1993). Ambas clasificaciones en sus últimas versiones prescinden de la preeminencia que se había otorgado en versiones previas a los síntomas de primer rango de Schneider, dando a los síntomas positivos (alucinaciones y delirios) la misma valoración que al resto de criterios diagnósticos para la esquizofrenia (lenguaje desorganizado, comportamiento catatónico, síntomas negativos). Además, ambos sistemas de clasificación han introducido en sus versiones más recientes una aproximación dimensional de la evaluación de la sintomatología. La versión CIE-11 al respecto, añade especificadores dimensionales tanto de los síntomas (síntomas positivos, negativos, depresivos, maníacos, psicomotores y cognitivos) como del curso del trastorno (primer episodio, múltiple episodios o curso continuo; actualmente sintomático, en remisión parcial, en remisión total), permitiendo de esta forma evaluar el perfil de sintomatología de una forma más detallada y determinar el estatus clínico actual (OMS, 2021). El DSM-5 por su parte, también permite la evaluación dimensional que recoge la gravedad de los síntomas: delirios, alucinaciones, lenguaje desorganizado, comportamiento psicomotor anormal y síntomas negativos, deterioro cognitivo y de la presencia de patología afectiva de depresión y manía (APA, 2013).

La implementación de estos cambios en las versiones DSM-5 y CIE-11 plantea el estudio de la psicosis desde un modelo híbrido que combina los enfoques categorial y dimensional para ampliar la capacidad de dar respuesta a los problemas de alta heterogeneidad presente entre las personas que experimentan psicosis, con respecto al tipo de síntomas y su gravedad (Guloksuz y van Os, 2018). Esta evolución por parte del DSM y la CIE hacia una aproximación dimensional, está en sintonía con la iniciativa de investigación del National Institute of Mental Health (NIMH) Research Domain Criteria (RDoC; Cuthbert, 2020), que persigue construir un nuevo sistema de clasificación basado una conceptualización dimensional de la salud mental (Cuthbert y Insel, 2010).

De entre las actualizaciones anteriormente mencionadas, destaca la incorporación del especificador de alteración cognitiva, no recogido en versiones previas y que, sin embargo, está presente en gran parte de las personas con trastornos psicóticos y aporta información importante de cara al pronóstico, dado el papel que cumplen los déficits neuropsicológicos en la recuperación funcional de los pacientes (Green et al., 2004). Además, la incorporación del especificador “primer episodio” en la CIE-11, evidencia el

creciente interés científico en las últimas décadas por el estudio de los cuadros psicóticos desde sus estadios iniciales (Fusar-Poli et al., 2017).

El diagnóstico de esquizofrenia, como trastorno paradigmático de la psicosis, representa el 30% de un espectro psicótico amplio y heterogéneo (Guloksuz y van Os, 2018). Sin embargo, los síntomas psicóticos están presentes en diferente grado en los diagnósticos pertenecientes al grupo de trastornos denominado por diferentes autores como “trastornos del espectro de la esquizofrenia” (Segarra, 2014). Concretamente, la reciente versión CIE-11 denomina a este capítulo como “Esquizofrenia y Otros Trastornos Psicóticos Primarios” (OMS, 2021), y por su parte, el DSM en su quinta edición (DSM-5) introduce el concepto de continuo psicótico mediante la denominación “Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos” (APA, 2013). En la Tabla 2 se recogen las categorías diagnósticas incluidas en este apartado del DSM-5 y la comparación con las categorías que incluye la CIE-11.

Tabla 2. Trastornos psicóticos en DSM-5 (APA, 2013) y CIE-11 (OMS, 2021).

DSM-5. Espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.	CIE-11. Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios
Trastorno esquizotípico (en el capítulo “Trastornos de personalidad”)	Trastorno esquizotípico
Trastorno delirante	Trastorno delirante
Trastorno psicótico breve	Trastorno psicótico agudo y transitorio
Trastorno esquizofreniforme	
Esquizofrenia	Esquizofrenia
Trastorno esquizoafectivo	Trastorno esquizoafectivo
Trastorno psicótico inducido por sustancias	Recogido en el apartado de Trastornos debidos al consumo de sustancias
Trastorno psicótico debido a otra condición médica	Recogido en los trastornos mentales orgánicos.
Catatonía: - Asociada con otro trastorno mental (especificador de catatonía) - Debido a otra afección médica - Catatonía no especificada	Recogido en el subapartado “Catatonía”, a parte del apartado de Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos primarios.
Otro trastorno especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	Otra esquizofrenia u otros trastornos psicóticos primarios especificados.
Otro trastorno no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos	Esquizofrenia u otros trastornos psicóticos primarios sin especificación.

Además, los síntomas psicóticos pueden estar presentes en otros cuadros clínicos de índole psiquiátrica no orgánica, de origen orgánico o como consecuencia del abuso de sustancias. Una clasificación general de los trastornos que cursan con psicosis se puede observar en la Tabla 3.

Desde un enfoque dimensional de la psicosis no orgánica debida a causa psiquiátricas (Angst, 2002), diferentes autores sugieren que la esquizofrenia y las psicosis afectivas

Tabla 3. Clasificación general de los trastornos que cursan con psicosis.

Cuadros clínicos que cursan con psicosis de índole psiquiátrica no orgánica		
Trastornos del Espectro de la Esquizofrenia: Trastorno de esquizofrenia Trastorno esquizofreniforme Trastorno esquizoafectivo Trastorno psicótico breve Trastorno delirante	Trastornos del humor: Trastorno bipolar tipo I y tipo II que cursa con síntomas psicóticos. Trastorno depresivo mayor que cursa con síntomas psicóticos.	Otros trastornos psiquiátricos que pueden cursar con síntomas psicóticos: Ej. el trastorno de ansiedad y el trastorno de estrés posttraumático, trastorno de la personalidad: paranoide, esquizotípico, esquizoide, límite.
Trastorno psicótico debido a una enfermedad médica u orgánica: por ejemplo, cuadros metabólicos (ej. déficit de vitamina B12, hipoglucemia), endocrinos (ej. enfermedad de Cushing) o infecciosos (ej. encefalitis herpética), cuadros neurológicos (ej. traumatismos craneales, tumores, epilepsia).		
“Psicosis tóxicas”: síntomas psicóticos que aparecen como consecuencia del abuso de sustancias, la más común es el cannabis.		

(trastornos del humor con síntomas psicóticos) se ubicarían en dos polos extremos de un mismo continuo (Möller, 2003; Reininghaus et al., 2016; Shevlin et al., 2016; Tamminga et al., 2013), situándose el trastorno esquizoafectivo en una posición intermedia (Mancuso et al., 2014). La dicotomía entre trastornos del espectro de la esquizofrenia y trastornos del espectro afectivo (trastorno bipolar y trastorno depresivo) planteada por Kraepelin, se ha mantenido hasta la actualidad por medio de los sistemas de clasificación DSM y CIE hasta el punto de ser diagnósticos mutuamente excluyentes (Peralta y Cuesta, 2009). Sin embargo, la concepción de continuo de psicosis se apoya en la literatura existente al respecto de las similitudes entre la esquizofrenia y el trastorno bipolar en relación a las manifestaciones clínicas (Kaymaz et al., 2007; Krabbendam et al., 2005; Van Os, et al., 2000), la predisposición genética (Lee et al., 2013; van Os, et al., 2017; Van Snellenberg y de Candia, 2009), los posibles correlatos neuroanatómicos (Goodkind et al., 2015; Ivleva et al., 2013) y el perfil de rendimiento cognitivo (Bora et al., 2009; Hill et al., 2013).

No obstante, el concepto de continuo en psicosis es compatible con el reconocimiento de factores no compartidos que se relacionarían con los síntomas específicos de cada grupo o trastorno (Murray et al., 2004). En esta dirección, el estudio de Peralta y Cuesta (2007) demuestra que los trastornos situados en los extremos del continuo (esquizofrenia, trastorno depresivo con síntomas psicóticos) se diferencian significativamente entre sí con una relación dosis-respuesta de forma significativa (Peralta y Cuesta, 2007) con respecto a factores de riesgo, de características clínicas y variables pronósticas.

En definitiva, el marco conceptual de los primeros episodios psicóticos se puede concebir como un grupo heterogéneo de síndromes que comparten la presencia de una constelación de síntomas (ver Tabla 4) categorizados como: a) Positivos: que reflejan la aparición de fenómenos que no estaban presentes con anterioridad (ej. delirios, alucinaciones), desorganizados (ej. comportamientos o lenguaje extraño); b) Negativos o de déficit: que representan la pérdida de una capacidad adquirida o característica adaptativa (ej. anhedonia, abulia). Esta sintomatología psicótica puede aparecer en concomitancia con síntomas de disregulación afectiva (depresión o manía) y/o alteraciones cognitivas (ej. atención, memoria de trabajo, memoria verbal, funciones ejecutivas) que conlleva a diferentes grados de deterioro funcional y de las relaciones sociales, y que incluye posiblemente los más graves entre los cuadros psiquiátricos (Molina, 2012). La mayoría de estos cuadros clínicos, van a pertenecer al grupo o *cluster* de trastornos del espectro de la esquizofrenia, un porcentaje inferior responde a trastornos del espectro afectivo y en menor medida, ciertas formas de psicosis breves y/o atípicas (Peralta y Cuesta, 2009).

El **primer episodio psicótico (PEP)**, hace alusión a la primera vez que tiene lugar la presencia de sintomatología psicótica definida como la presencia de delirios y alucinaciones o sospecha clínica de los mismos (por ejemplo, debido a desorganización conductual, desorganización del lenguaje, catatonía) independientemente del tiempo de evolución de los síntomas (Arango et al., 2015).

Tabla 4. Síntomas característicos de los trastornos psicóticos agrupados en 4 dimensiones. Adaptado de (Bernardo y Bioque, 2015).

Síntomas positivos	Síntomas negativos
<ul style="list-style-type: none"> • Alucinaciones: alteraciones de la percepción. <ul style="list-style-type: none"> ○ Auditivas, son las más frecuentes (ruidos, música, voces amenazantes, o que conversan entre ellas) ○ Visuales ○ Táctiles, gustativas, olfatorias (las menos frecuentes) • Ideas delirantes • Trastornos formales del pensamiento: incoherencia, descarrilamiento, tangencialidad, ilogicalidad, bloqueos, asociación laxa de ideas, neologismos, circunstancialidad • Conducta extravagante o desorganizada: deterioro de la conducta personal y social, actos inmotivados, auto y heteroagresividad, inadecuación sexual • Catatonía: mutismo, negativismo, rigidez, flexibilidad cérea, estupor o agitación catatónica. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pobreza del lenguaje y pensamiento (alogia) • Bloqueos del pensamiento • Embotamiento o aplanamiento afectivo • Retraimiento social • Escaso autocuidado • Apatía • Anhedonia • Abulia (pérdida de motivación)
	Síntomas afectivos
	<ul style="list-style-type: none"> • Manía • Depresión • Afectividad inapropiada
Alteraciones cognitivas	
Déficit atencional, en velocidad de procesamiento, en memoria y aprendizaje verbal, memoria visual, memoria de trabajo verbal y visual. Alteración de funciones ejecutivas de planificación y abstracción.	

La variabilidad en los perfiles de afectación clínica, funcional y neurocognitiva se asocia a una influencia indeterminada de mecanismos genéticos y neurobiológicos en el desarrollo cerebral que precede al inicio del PEP en un momento crítico para el desarrollo cognitivo y cerebral como es la adolescencia y primera juventud (Kahn et al., 2015).

En la actualidad, la investigación dentro del amplio marco de los trastornos psicóticos, postula que la esquizofrenia es el resultado de alteraciones en el neurodesarrollo, basada en la presencia de alteraciones cerebrales estructurales, déficits motores y/o cognitivos observables en individuos con un diagnóstico de esquizofrenia (Murray y Lewis, 1987). Se trata de un modelo fisiopatológico, a su vez encuadrado en el modelo de diátesis-estrés, que postula una relación dinámica entre factores hereditarios (diátesis) y factores ambientales (estrés; Lewis y Levitt, 2002). Estudios que exploran los posibles mecanismos etiopatogénicos durante el desarrollo, apoyan el planteamiento de que la esquizofrenia resulta de la combinación de factores genéticos y ambientales (como, por ejemplo, las complicaciones obstétricas pre y perinatales) los cuales interrumpen el curso normal del neurodesarrollo en la vida temprana, y conducen hacia diferentes trayectorias evolutivas que confluyen en el fenotipo clínico psicótico (Lewis y Levitt, 2002). En relación a esta hipótesis, se justifica que una buena parte de los pacientes con psicosis, presenten signos neurológicos menores (Barkus et al., 2006) y un cociente intelectual inferior al promedio de forma temprana (Woodberry et al., 2008). Esta hipótesis ha sido apoyada, además, por estudios que asocian las complicaciones obstétricas con un mayor riesgo de padecer esquizofrenia en la edad adulta (Cannon, M. J. et al., 2002b; Matheson et al., 2011), y por trabajos que evidencian un retraso en la adquisición de hitos madurativos entre personas con un diagnóstico de esquizofrenia (Sørensen et al., 2010). Así mismo, estudios recientes, sugieren que los diferentes patrones de complicaciones obstétricas (asociadas al embarazo, asociadas al desarrollo del feto o derivadas del parto) que se dan en individuos que posteriormente desarrollan un trastorno psicótico, podrían contribuir a la compleja heterogeneidad que existe entre los pacientes con esquizofrenia (Davies et al., 2020; Mezquida et al., 2018).

Con respecto a visión de *continuum* de los trastornos psicóticos desde la hipótesis del neurodesarrollo, Murray et al. (2004) proponen la existencia de un sustrato genético compartido por los individuos que desarrollan esquizofrenia y aquellos con diagnóstico de trastorno bipolar, postulando que en el caso de la esquizofrenia, estarían interviniendo también, genes adicionales o factores ambientales adversos tempranos, que

determinarían una trayectoria diferente de alteración en el neurodesarrollo. En este sentido, estudios recientes en hijos de pacientes con esquizofrenia e hijos de pacientes con trastorno bipolar, aportan evidencia con respecto a un potencial *continuum* en las alteraciones que tienen lugar en el neurodesarrollo entre el trastorno de esquizofrenia y el trastorno bipolar (Sugranyes et al., 2015; Sugranyes et al., 2017)

Otros factores ambientales identificados en relación a la psicosis son la “urbanicidad” (Krabbendam y Van Os, 2005), con un mayor riesgo de padecer psicosis en áreas urbanas que en rurales; pertenecer a una minoría étnica (Cantor-Graae y Selten, 2005); haber sufrido trauma (Kraan et al., 2018) y/o adversidad en la infancia (Trotta et al., 2015b; Varese et al., 2012); y el consumo de cannabis (Arango et al., 2021; Henquet et al., 2005). En resumen, la psicosis parece ser resultado de procesos fisiopatológicos cuyo origen se encuentra en una compleja interacción entre factores genéticos y epigenéticos y factores ambientales.

1.2. Epidemiología de la psicosis

Los trastornos psicóticos, entendidos como un grupo heterogéneo de síndromes multidimensionales, suelen presentarse en la adolescencia y primera juventud y afecta en torno a un 3% de la población general (Perälä et al., 2007), con un 0.87% para la esquizofrenia, 0.32% para el trastorno esquizoafectivo, 0.07% para el trastorno esquizofreniforme, 0.18% para el trastornos por ideas delirantes, 0.24% para el trastorno bipolar tipo I, 0.35% para el trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos, 0.42% para los trastornos psicóticos inducidos por el consumo de sustancias tóxicas y 0.21% para los trastornos psicóticos derivados de patología médica (Perälä et al., 2007). En una revisión sistemática de 83 estudios publicados en Inglaterra a lo largo de 60 años (1950-2009) sobre pacientes que experimentan un PEP -incluyendo psicosis no afectivas, esquizofrenia, trastorno bipolar y depresión con síntomas psicóticos y psicosis inducida por sustancias- entre los 16 y 64 años, se calculó una tasa de incidencia general de 31.7 casos por 100,000 habitantes, con 23.2 casos por 100,000 habitantes para las psicosis no afectivas, 15.2/100,000 habitantes para esquizofrenia y 12.4/100,000 habitantes para las psicosis afectivas (Kirkbride et al., 2012a). Otro estudio desarrollado en Inglaterra identifica para una muestra de un rango de edad entre 16 y 35 años una tasa de incidencia de los primeros episodios de psicosis más elevada, en torno al 24.6/100,000 habitantes (Kirkbride et al., 2012b). La esquizofrenia, el trastorno psicótico más común, es una de las once causas de discapacidad del mundo en 2013 (Global Burden of

Disease Study 2013 Collaborators., 2015). Un reciente trabajo que estudió la incidencia de primeros episodios psicóticos en 6 países entre los que se encuentra España y los factores de riesgo asociados, ha identificado que la incidencia de psicosis es mayor en personas jóvenes, con el 68% de los hombres y el 51% de las mujeres debutando antes de los 35 años (Jongsma et al., 2018). Concretamente, este estudio confirma que pertenecer a un grupo étnico/racial minoritario y ser hombre en edad joven se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar un PEP (Jongsma et al., 2018).

En España, en 2015, los trastornos mentales han sido la octava causa más frecuente de morbilidad hospitalaria entre los 15 y los 34 años, presentan la mayor media de estancia hospitalaria entre todas las enfermedades (26,26 días de estancia media frente a 6,66 en el resto de causas), con una media superior (34,36 días) en el caso de los trastornos psicóticos (Movimiento Rethinking, 2018).

El estudio de la psicosis es de gran relevancia por el deterioro de la calidad de vida de las personas que experimentan un PEP y de sus familias que también supone un coste económico elevado para la sociedad (Insel, 2010; Millan et al., 2016). En Europa, los costes asociados a la psicosis en 2010 se estimaron en 94 mil millones de euros, afectando a 5 millones de personas (Olesen et al., 2012). En España, según el estudio de Oliva-Moreno (2006), el coste sanitario asociado a la atención a la esquizofrenia como diagnóstico principal supuso en 2002 el 2,7% (aproximadamente 1.970 millones de euros) del presupuesto sanitario total de España (38.653 millones de euros). Así mismo, las personas que experimentan psicosis suelen tener dificultades en el desarrollo sociolaboral por lo que la psicosis está asociada a la pérdida de productividad tanto de la persona con psicosis como de sus familiares (Gore et al., 2011; Rabinowitz et al., 2013).

Por otra parte, el riesgo de mortalidad asociado a los trastornos psicóticos es el doble que en la población general (Walker et al., 2015) y en el caso de las personas con diagnóstico de esquizofrenia, se ha evidenciado que su esperanza de vida es de aproximadamente 20 años menor que en la población general (Laursen et al., 2014; Saha et al., 2007). Todo ello justifica la relevancia y la necesidad de investigar sobre cómo mejorar el pronóstico de las personas que han experimentado psicosis y en especial de aquellas diagnosticadas de esquizofrenia (Fusar-Poli et al., 2017).

1.2.1. Epidemiología de la psicosis en la infancia y adolescencia.

El 11-18% de las personas que experimentan un PEP de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos lo hace antes de los 18 años (Amminger et al., 2011; Schimmelmann et al., 2007). Con respecto a la prevalencia de los trastornos psicóticos en el caso de niños y adolescentes, el Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido (NICE, del inglés *National Institute for Health and Care Excellence*) estima que un 0,4% de los niños y adolescentes con edades entre 5 y 18 años experimenta un trastorno psicótico, con una mayor incidencia desde los 14 años de edad (Ulloa et al., 2000). La prevalencia de esquizofrenia de inicio temprano posterior a los 12 años es de 1 caso por cada 10.000 (Renschmidt et al., 1994) y en niños hasta los 12 años se sitúa en menos de 1 caso por 10.000 niños (Renschmidt y Theisen, 2005). Boeing et al., (2007) en un estudio llevado a cabo en Escocia, hallaron una prevalencia de los trastornos psicóticos de 5,9 de cada 10.000 adolescentes, siendo el 65% de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia, el 11% de trastorno esquizoafectivo, el 3% de trastorno bipolar con síntomas psicóticos y el 21% de otros trastornos psicóticos (Boeing et al., 2007). La esquizofrenia en niños y adolescentes entre 10 y 18 años representa el 24,5% de las admisiones en psiquiatría (Arango et al., 2015) y los trastornos neuropsiquiátricos, entre los que se encuentran la esquizofrenia y los trastornos afectivos es una de las tres principales causas que más contribuye a la pérdida de años debido a la discapacidad en adolescentes y adultos jóvenes (de 10 a 24 años) en todo el mundo (Gore et al., 2011). La aparición de síntomas psicóticos de forma temprana en un momento de enorme relevancia para el desarrollo neurobiológico y psicosocial puede causar una mayor repercusión sobre la capacidad de recuperación funcional y social en algunos pacientes, por lo que el estudio de factores de riesgo asociados a una pobre evolución es de especial relevancia en esta población (Díaz-Caneja et al., 2015).

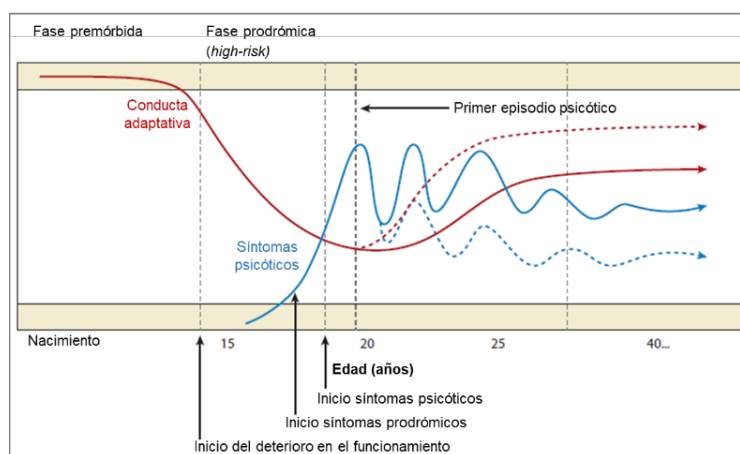
1.3. Principales manifestaciones clínicas en la psicosis en PEP

1.3.1. Fase premórbida y prodrómica

A día de hoy, es comúnmente aceptado que el debut de un cuadro psicóticos, está precedido por una fase prodrómica en la cual pueden estar presentes síntomas psicóticos atenuados o subumbral, junto con otros de carácter depresivo, negativo y cognitivo (Yung y McGorry, 1996). Esta fase prodrómica que puede tener una duración de meses o incluso años antes de la aparición específica de la fase psicótica aguda estaría asociada a manifestaciones tempranas de potenciales alteraciones en el

neurodesarrollo que posteriormente conducirán al trastorno (Millan et al., 2016). La fase premórbida comprende un periodo de relativa normalidad subsindrómica, hasta que se manifiesta de un modo franco la psicopatología junto a un deterioro funcional asociado al debut de los síntomas agudos de psicosis (Fusar-Poli et al., 2014). En la Figura 1 se describe gráficamente la ocurrencia temporal de las diferentes fases, premórbida, prodrómica y psicótica. En individuos con diagnóstico de esquizofrenia de inicio temprano (aquellos que cumplen criterios de trastorno de esquizofrenia con anterioridad a los 18 años) (McClellan y Stock, 2013), diferentes estudios identifican anomalías durante el período premórbido como retraso en el desarrollo psicomotriz, alteraciones en el lenguaje (Vourdas et al., 2003) o un menor cociente intelectual (Cannon, T. D. et al., 2000; Dickson et al., 2012).

Figura 1. Modelo de las fases tempranas de psicosis. Adaptado de (Fusar-Poli et al., 2014).



Nota: Las líneas discontinuas señalan posibles cursos de la conducta adaptativa y de la sintomatología tras el tratamiento del trastorno.

El período de tiempo que comprende desde la aparición de los primeros síntomas y el primer tratamiento apropiado se conoce como duración de la enfermedad no tratada (DUP, por sus siglas en inglés *duration of untreated psychosis*). La DUP se ha relacionado positivamente con una peor respuesta al tratamiento, mayor dificultad para el control de sintomatología y peor resultado en el funcionamiento psicosocial (Murru y Carpiniello, 2018). Un reciente meta-análisis, concluye que el DUP no está significativamente relacionado con una pérdida de habilidades cognitivas, excepto por un pequeño efecto con la capacidad de planificación/resolución de problemas ($r = -0.09$) (Bora et al., 2018).

1.3.2. Sintomatología clínica

La identificación de un caso frecuentemente comienza por la identificación de síntomas psicóticos positivos en su fase aguda. Entre las personas con un PEP, existe heterogeneidad en la trayectoria de síntomas positivos, aunque en términos generales siguen un patrón que tiende a la reducción y estabilización de los mismos con el tiempo (Austin et al., 2015). Los tratamientos farmacológicos disponibles están dirigidos principalmente a la reducción de dichos síntomas a través del bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 con diferentes grados de afinidad. Los antipsicóticos disminuyen los síntomas positivos a través del bloqueo de receptores D2 mesolímbico, aunque también se asocia efectos secundarios por el bloqueo dopaminérgico a otros niveles (extrapiramidales por el bloqueo a nivel nigroestriado y secreción de prolactina por bloqueo a nivel tuberoinfundibular).

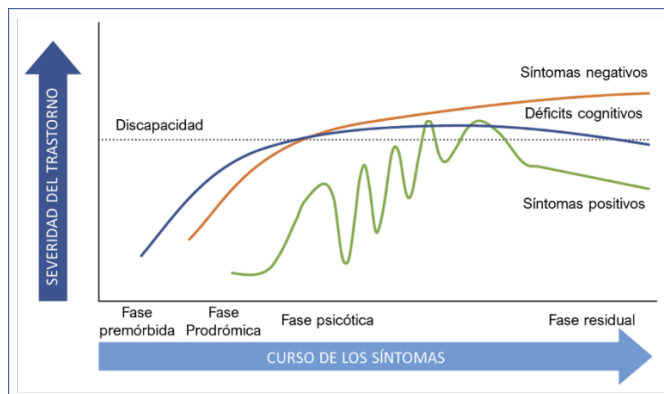
Los síntomas positivos se han asociado a alteraciones cognitivas en esquizofrenia, en atención sostenida y en razonamiento y resolución de problemas (Ventura et al., 2010). Si se subdividen en dos categorías: a) alucinaciones y delirios; b) trastornos del pensamiento y desorganización conceptual; la presencia del segundo grupo de síntomas se ha relacionado con un mayor deterioro del funcionamiento atencional y ejecutivo (O'Leary et al., 2000). De manera similar, en PEP se encuentra una relación entre la dimensión positiva de desorganización y todos los dominios cognitivos ($r=-.23$), siendo más débil entre el componente de distorsión de la realidad y cognición ($r=-.04$; Ventura et al., 2010).

Con respecto a los síntomas negativos, es frecuente que estén presentes desde la fase prodrómica, con anterioridad al PEP agudo (Galderisi et al., 2018). Sin embargo, su identificación es más compleja porque los pacientes no suelen mostrar inquietud debido al impacto de los síntomas negativos (Carbon y Correll, 2014a). La evidencia acumulada coincide en considerar los síntomas negativos, como un componente central de la psicosis debido al impacto negativo que ejercen sobre el funcionamiento psicosocial en personas con diagnóstico de esquizofrenia (Correll y Schooler, 2020; Galderisi et al., 2018) y en primeros episodios psicóticos (Bucci et al., 2020; Chan et al., 2020; Rammou et al., 2017; ver Figura 2)

En el estudio longitudinal de una cohorte de 469 individuos con un PEP de Austin et al. (2015), encontraron que los síntomas negativos mostraron un patrón más estable a lo

largo de los 10 años y con menor cambio asociado al tratamiento farmacológico que los síntomas positivos, que tendían a la reducción y estabilización.

Figura 2. Esquema del curso de los síntomas negativos y déficits cognitivos asociados a peor funcionamiento en esquizofrenia. Aparecen en fases tempranas, incrementa en severidad en la fase prodrómica y persisten entre los episodios de síntomas positivos. Adaptado de Correll y Schooler (2020).



Dentro de la descripción general de “síntomas negativos” se hace una distinción entre síntomas primarios, aquellos que se consideran consecuencia de la patofisiología de psicosis (afectividad restringida, reducido repertorio emocional, alogia, intereses restringidos, aislamiento social, abulia; Cohen et al., 2007), y síntomas secundarios, aquellos que se entienden como resultado de la presencia de síntomas positivos, síntomas afectivos o son atribuidos a efectos secundarios al tratamiento farmacológicos (Correll y Schooler, 2020). Esta clasificación permite distinguir dentro del trastorno de esquizofrenia, el síndrome deficitario, que ha sido propuesto como un trastorno caracterizado por la presencia persistente (durante doce meses o más) de al menos dos de los síntomas negativos primarios o idiopáticos (Buchanan et al., 1990; Carpenter et al., 1988; Kirkpatrick, et al., 2001). Al contrario de lo que ocurre con los síntomas positivos, que pueden ser manejados mediante agonistas parciales de dopamina, las opciones de tratamiento farmacológico son más limitadas para el caso de los síntomas negativos, por lo que su abordaje es un desafío (Fusar-Poli et al., 2015).

Hay algunos estudios que indican que la relación entre la presencia de síntomas negativos y la alteración del funcionamiento general es independiente del rendimiento neurocognitivo (Milev et al., 2005; Peña et al., 2012; Ventura et al., 2009) y de los síntomas positivos (Rabinowitz et al., 2012). No obstante, aunque se trate de dominios de afectación diferentes, hay autores que sugieren que la afectación en una esfera puede reforzar la otra (Foussias et al., 2013). Por ejemplo, el déficit ejecutivo puede contribuir a la abulia debido a la dificultad para establecer conductas dirigidas a una meta, y las

dificultades en memoria podrían acentuar o subyacer a la alogia o la pobreza en el comportamiento social que conlleve al aislamiento (Marder y Galderisi, 2017). En esta dirección, el estudio de Puig et al. (2017), informa de que la presencia de síntomas negativos persistentes (evaluados según criterios de Galderisi et al., 2013) durante el primer año después del PEP se asocia a un déficit cognitivo selectivo en funciones ejecutivas, así como a un funcionamiento psicosocial global inferior a aquellos pacientes con un PEP que no presentan síntomas negativos persistentes, lo que refuerza la idea de que tanto los síntomas negativos como los déficits cognitivos están muy estrechamente relacionados con el funcionamiento psicosocial en psicosis. Por tanto, es posible que la dimensión psicosocial se vea beneficiada tanto de intervenciones psicosociales dirigidas a tratar los síntomas negativos y de intervenciones de corte neuropsicológico dirigidas a los déficits cognitivos del paciente (Correll y Schooler, 2020).

Por su parte, los síntomas de la esfera afectiva, se solapan en ocasiones a nivel terminológico con la esfera negativa, lo que hace que su evaluación sea compleja, y la formulación de un diagnóstico en el momento del PEP cuando la presentación sugiere síntomas del espectro afectivo, un desafío (Arango et al., 2015). No obstante, su evaluación ha ido cobrando una mayor relevancia debido a su valor predictivo con respecto a la remisión clínica (Fraguas et al., 2021).

1.3.3. *Psicosis de inicio temprano*

El término de psicosis de inicio temprano o precoz engloba a los niños y adolescentes que presentan un PEP con anterioridad a los 18 años, siendo denominado como psicosis de “inicio muy temprano” (*very early onset*) cuando el debut ocurre con anterioridad a los 13 años (McClellan y Stock, 2013; Werry, 1992). En contraposición, cuando el cuadro psicótico irrumpe a partir de los 18 años en adelante, es considerado de “inicio en la juventud-adulterez”, “inicio al principio de la edad adulta” o en la “adulterez temprana” o simplemente “inicio adulto” (Coulon et al., 2020). La edad de 18 años como punto de corte para definir el inicio temprano/inicio en adulterez, es el más comúnmente utilizado en los estudios publicados sobre psicosis en la infancia y adolescencia (Reichenberg et al., 2002) y además es el límite empleado en la mayoría de los servicios clínicos asistenciales.

Aunque las primeras descripciones de esquizofrenia formuladas por los psiquiatras Kraepelin (1899) y Bleuler (1972) ya identificaran su inicio en niños y adolescentes, la

definición de este subgrupo homólogo al adulto se ha realizado en las últimas décadas del pasado siglo, cuando tuvo lugar la separación de los trastornos generalizados del desarrollo de los trastornos psicóticos en la infancia en base a las investigaciones de Kolvin (1971) y Rutter (1972), y a raíz de que se demostrara la validez del uso de criterios diagnósticos de la esquizofrenia aplicados a adultos, cuando el inicio de psicosis tenía lugar en la infancia y en la adolescencia (Hollis, 2000).

El diagnóstico de niños y adolescentes implica dificultades como, por ejemplo, la presencia de solapamiento entre síntomas psicóticos y afectivos y el inicio insidioso de síntomas prodrómicos (Hollis, 2003) que afecta al rendimiento académico, al comportamiento y normalmente conlleva aislamiento social (Werry et al., 1991). Además, la evidencia sugiere que cuando el inicio es temprano destaca la presencia de síntomas negativos (Dominguez et al., 2010; Rammou et al., 2017) sobre la sintomatología delirante estructurada, siendo los cuadros clínicos frecuentemente menos floridos que en los adultos (Betancor et al., 2014; Kyriakopoulos y Frangou, 2007).

Varias líneas de investigación en consonancia con la hipótesis del neurodesarrollo (Rapoport y Gogtay, 2011) sugieren que el inicio temprano de los síntomas psicóticos está relacionado con una forma más grave del trastorno, como resultado de una mayor influencia de procesos patofisiológicos derivados de la interacción de variables genéticas (Ahn et al., 2016) y ambientales (O'Donoghue et al., 2015). En esta línea, el inicio temprano de psicosis se asocia a mayores dificultades en la etapa premórbida (Ballageer et al., 2005; Hollis, 2003; Luoma et al., 2008), en comparación con el inicio de psicosis en la etapa adulta (Parellada et al., 2017), en la que destacan dificultades en el desarrollo del lenguaje y la psicomotricidad (Nicolson et al., 2000; Vourdas et al., 2003), así como un rendimiento inferior en el ámbito escolar (Vyas y Gogtay, 2012) que conlleva a un peor pronóstico funcional (Amminger et al., 2011; Hollis, 2000; Rapoport y Gogtay, 2011; Remschmidt y Theisen, 2012; Schmidt et al., 1995).

La revisión sistemática de Clemmensen et al., (2012) analiza el pronóstico funcional en individuos con esquizofrenia de inicio temprano a través de 21 estudios longitudinales publicados desde 1980, y concluye que la esquizofrenia y la psicosis que tiene origen en la niñez y adolescencia en promedio conlleva a un peor curso en comparación al funcionamiento longitudinal de pacientes con inicio de psicosis en la adultez (Haro et al., 2011; Hegarty et al., 1993; Jobe & Harrow, 2005). En esta dirección, el estudio de Puig et al. (2017) informan de que, en individuos con un PEP el inicio temprano de psicosis

umenta el riesgo de presentar síntomas negativos persistentes, el cual se asocia a su vez a un mayor déficit cognitivo que en pacientes con inicio adulto y síntomas negativos persistentes.

Los estudios que comparan un grupo de individuos con psicosis de inicio temprano con un grupo de inicio en la adultez, informan de forma consistente de que el inicio temprano se asocia a mayor presencia de sintomatología negativa (Ballageer et al., 2005; Dominguez et al., 2010), especialmente de sintomatología primaria (Ballageer et al., 2005; Schimmelmänn et al., 2013), con una mayor prevalencia de pacientes con síntomas negativos persistentes después de un año del PEP cuando el inicio es temprano (Puig, 2017). Además, parece más probable que presenten una mayor DUP (Joa et al., 2009; Schimmelmänn et al., 2007), asociada a que los síntomas negativos enmascaren la sintomatología positiva y dificulten la detección temprana. En este sentido, en una revisión sistemática que incluye 75 estudios realizados en población con inicio temprano de psicosis, los predictores de peor pronóstico clínico, funcional y peor rendimiento cognitivo más replicados fueron las dificultades premórbidas y la gravedad de los síntomas, especialmente la de los síntomas negativos (Díaz-Caneja et al., 2015). Un reciente trabajo en el que examinan predictores clínicos de transición a psicosis en población de alto riesgo adolescente y adulta, destaca en esta misma dirección, que los síntomas negativos son el mejor predictor de conversión a psicosis en adolescentes, a diferencia de los adultos, en cuyo caso, los síntomas positivos son la característica clínica que mejor predice la transición a psicosis (Zhang et al., 2021)

En consonancia con la evidencia procedente de trabajos que evalúan las diferencias entre grupos de individuos con psicosis de inicio temprano vs. de inicio en la adultez, el metaanálisis de Immonen (2017), en el cual se incluyeron 81 artículos de seguimiento longitudinal (al menos dos años de seguimiento) que contaran con muestras con un amplio rango de edad (muestras no restringidas a un rango específico) y analizaron el efecto que ejerce la edad de inicio de psicosis sobre los resultados de funcionamiento global y remisión clínica, informa de una correlación negativa estadísticamente significativa entre la edad de inicio de psicosis y un mayor número de hospitalizaciones, mayor número de recaídas, mayor presencia de síntomas negativos, y una relación positiva entre la edad de inicio de psicosis y el funcionamiento social y ocupacional (Immonen et al., 2017).

En este sentido, **el estudio de grupos definidos según su edad de inicio ayudar a identificar subgrupos de individuos más homogéneos dentro de los trastornos psicóticos**, que permita la detección de necesidades específicas que puedan optimizar el abordaje terapéutico en aras de conseguir aplicar intervenciones basadas en la medicina de precisión (Coulon et al., 2020).

1.4. Pronóstico clínico y funcional en pacientes con un PEP

1.4.1. Heterogeneidad en la recuperación clínica de pacientes con un PEP

Entre los individuos con un PEP, existe una gran variabilidad en la presentación clínica, el curso de los síntomas (Austin et al., 2015; Martinuzzi et al., 2019) y el posterior deterioro clínico y / o funcional (Carbon y Correll, 2014b; Fusar-Poli et al., 2017; Millan et al., 2016; van Os et al., 2010; Velthorst et al., 2017). Según la literatura, entre el 50% y el 78% de las personas que han experimentado un primer episodio de psicosis logran la remisión sintomática tras el tratamiento integral, que incluye servicios de intervención temprana y tratamiento antipsicótico (Cassidy et al., 2010; Lieberman et al., 1993; Tohen et al., 2000). Conseguir un adecuado funcionamiento psicosocial, es menos frecuente, con tasas que a lo sumo llegan al 51% (González-Blanch et al., 2010a; Klærke et al., 2019; Menezes et al., 2006; Verma et al., 2012). Y alcanzar la recuperación funcional, un concepto que implica tanto la remisión sintomática como un buen funcionamiento psicosocial (Schrank y Slade, 2007), ocurre incluso con menos frecuencia (alrededor del 40%; Lally et al., 2017).

Dada la variabilidad existente en el curso de los trastornos psicóticos, **el estudio de predictores de recuperación en el momento del primer episodio de psicosis es fundamental para identificar y caracterizar a los pacientes con menor probabilidad de recuperación funcional a largo plazo**. Dos predictores comúnmente utilizados tanto en la práctica clínica como en la investigación, son la **edad de aparición de los síntomas psicóticos** (DeLisi, 1992; Hui et al., 2014; Kao y Liu, 2010; McClellan y Stock, 2013; Veru et al., 2016) y el **cociente intelectual premórbido** (CI-p; Khandaker et al., 2011; Leeson et al., 2011; Wang et al., 2016; Wells et al., 2015; Zammit et al., 2004). Estos aspectos son notablemente variables: el inicio de la psicosis varía desde la niñez hasta la edad adulta (Ballageer et al., 2005), y la función cognitiva premórbida varía desde el deterioro grave hasta el rendimiento promedio (Joyce et al., 2005). En el apartado anterior se ha expuesto evidencia que sugiere que el estudio de grupos de edad definidos según su

edad de inicio de psicosis puede arrojar luz sobre las particularidades de grupos más homogéneos dentro de los trastornos psicóticos. A continuación, se desarrollará y argumentará cuál es la importancia del estudio de los déficits cognitivos en primeros episodios psicóticos, específicamente en la etapa premórbida. Se hará una revisión de la literatura que explora el valor pronóstico del CI-p, qué relación puede tener el CI-p con la edad de inicio de psicosis y qué implicaciones podría tener esta relación entre el CI-p y la edad de inicio de psicosis para el rendimiento cognitivo y pronóstico funcional posterior.

1.5. Rendimiento cognitivo en individuos con un PEP

Los trastornos psicóticos han sido definidos tradicionalmente en las diferentes versiones de los sistemas de clasificación CIE y DSM en base a los síntomas psicóticos positivos y negativos, dejando a un lado los procesos cognitivos básicos o considerándolos como síntomas periféricos (Heinrichs et al., 2013). Sin embargo, esta situación ha cambiado y desde hace dos décadas la cognición se considera un dominio central de la investigación en psicosis y una vía prometedora de intervención (Kahn y Keefe, 2013). Este interés por los déficits cognitivos se ha reflejado en la incorporación de un especificador que posibilita la evaluación dimensional de la alteración cognitiva, en las últimas versiones CIE-11 (OMS, 2021) y DSM-5 (APA, 2013), que, aun siendo insuficientes, al menos representa un avance con respecto al lugar que ocupa la cognición en los sistemas diagnósticos previos.

La evidencia acumulada sugiere que los déficits cognitivos son un fenotipo de la psicosis debido a su relación con el genotipo psicótico, la estabilidad en el tiempo, su relativa independencia del curso de los síntomas y del tratamiento farmacológico (Zabala y Balanzá, 2014). Además, una de las principales razones por la cual es relevante entender el perfil de afectación neurocognitiva en primeros episodios psicóticos es por ser una variable pronóstica asociada al funcionamiento psicosocial y, en definitiva, a la gravedad del trastorno (Fett et al., 2011; Malhi et al., 2007). Por tanto el rendimiento cognitivo deficitario constituye una diana terapéutica especialmente relevante por no ser posible, a día de hoy, tratarla con las terapias farmacológicas disponibles (Keefe et al., 2013).

Artículos de revisión han identificado que los déficits cognitivos explican proporciones significativas de la varianza en habilidades sociales, independencia en la comunidad y adquisición de nuevos aprendizajes en pacientes que se encuentran en programas de

rehabilitación (Green et al., 2000; Green et al., 2004a). Algunos estudios indican que los déficits en el funcionamiento están más fuertemente relacionados con déficits cognitivos que con los síntomas positivos o negativos (Keefe y Fenton, 2007).

1.5.1. Alteraciones neurocognitivas en la etapa premórbida

El rendimiento cognitivo inferior al promedio, detectable en la infancia y adolescencia, se ha considerado una de las primeras manifestaciones del trastorno que preceden a la manifestación de cualquier otro signo prodrómico o síntoma psicótico franco (Kahn y Keefe, 2013). Los estudios prospectivos que se han llevado a cabo en cohortes de niños que posteriormente (en la juventud o adultez) han desarrollado esquizofrenia (Cannon, T. D. et al., 2000; Meier et al., 2014; Niendam et al., 2003; Reichenberg et al., 2010; Schulz et al., 2014), trastorno esquizofreniforme (Cannon, M. et al., 2002a; Cannon, M. et al., 2006) o trastorno bipolar (Agnew-Blais et al., 2015; Lewandowski et al., 2011), evidencian déficits neuropsicológicos en la etapa premórbida, aunque no haya consenso con respecto a los dominios de afectación concretos (Sheffield et al., 2018). El meta-análisis de Dickson et al. incluye veintitrés estudios de investigación prospectiva de cohortes de recién nacidos de alto riesgo genético y concluye que el grupo de adolescentes que desarrollaron un trastorno del espectro de la esquizofrenia muestra un cociente intelectual significativamente inferior a los adolescentes que no desarrollaron el trastorno a la edad de trece y dieciséis años (Dickson et al., 2012). El cociente intelectual inferior al promedio del grupo control de referencia se ha informado consistentemente en individuos que posteriormente desarrollan esquizofrenia (Aylward et al., 1984; Khandaker et al., 2011; Mollon et al., 2018; Woodberry et al., 2008). Con respecto al trastorno bipolar con síntomas psicóticos, la evidencia de afectación del CI-p no es tan clara (Parellada et al., 2017; Reichenberg et al., 2002; Trotta et al., 2015a), aunque hay ejemplos de estudios que informan de ello (Daban et al., 2006; Payá et al., 2013). Una limitación al respecto es que no hay estudios que comparen individuos con trastorno bipolar con psicosis e individuos con trastorno bipolar sin psicosis, sin embargo, hay consenso en que los déficits cognitivos en la etapa premórbida constituyen también un factor de riesgo para el diagnóstico de trastorno bipolar (Parellada et al., 2017).

Por otra parte, durante la fase prodrómica de la psicosis (individuos de alto riesgo o riesgo clínico para psicosis), se ha identificado también la presencia de marcadas alteraciones neurocognitivas (Seidman et al., 2010). Así, en individuos considerados de

alto riesgo clínico de psicosis, se ha identificado déficit neuropsicológico en casi todos los dominios cognitivos con un rendimiento inferior a en torno a -0.5 DT con respecto al grupo control (Catalan et al., 2021). Además, dentro de este grupo, las personas que posteriormente debutan con un trastorno psicótico manifiestan un mayor déficit cognitivo (en torno a -0.3 DT) en comparación con aquellos que no desarrollan psicosis. No obstante, la magnitud de los déficits cognitivos en sujetos de riesgo es menor que el presente en individuos que acaban de experimentar un PEP (Catalan et al., 2021; Hou et al., 2016; Simon et al., 2007). Un estudio reciente que estudia el perfil cognitivo de niños y adolescentes que cumplen criterios de riesgo de psicosis, también informa de un rendimiento neuropsicológico general inferior al grupo control (Tor et al., 2020).

Dentro de los individuos de alto riesgo de psicosis, existen diferencias diagnósticas, con algunos estudios que evidencian un funcionamiento cognitivo superior al promedio asociado con el desarrollo de trastorno bipolar (MacCabe et al., 2010). En concreto, en un estudio retrospectivo en el que evaluaron el funcionamiento cognitivo premórbido en individuos que desarrollan trastorno bipolar con características psicóticas, el 22,9% de los individuos mostraron afectación cognitiva con un perfil de déficits intermedio entre el grupo de individuos con diagnóstico de esquizofrenia y el grupo control (Seidman et al., 2013). Sin embargo, en conjunto, la evidencia acumulada sugiere un funcionamiento cognitivo global premórbido deficitario en el trastorno bipolar con síntomas psicóticos, aunque parece ser menos acusado que en los trastornos psicóticos del espectro no afectivo (Sheffield et al., 2018).

Por otro lado, hay también trabajos que demuestran la presencia de un cociente intelectual bajo y déficits cognitivos atenuados en familiares de primer grado no afectados de psicosis, de pacientes con esquizofrenia. (de la Serna et al., 2011; Kahn y Keefe, 2013; Sugranyes et al., 2017). El grupo de de la Serna et al. (2017) identifican dificultades en memoria visual tanto en hijos de pacientes con esquizofrenia como en hijos de pacientes con trastorno bipolar, lo que sugiere que algunos déficits cognitivos pueden considerarse un endofenotipo común entre ambos trastornos. En esta misma dirección, estudios genéticos recientes como el de Knowles et al. (2021), confirman un solapamiento genético entre el riesgo de desarrollar un trastorno psicótico y el de presentar déficits en el rendimiento neuropsicológico en un amplio rango de dominios cognitivos, incluyendo el cociente intelectual. La evidencia acumulada sugiere de esta forma, que existe susceptibilidad genética a la presencia de déficits cognitivos en los

trastornos psicóticos y que estos pueden ser considerados un marcador de alteración en el neurodesarrollo en el contexto de riesgo genético (Rapoport et al., 2012).

Así, los déficits cognitivos premórbidos dan soporte a la teoría de la alteración del neurodesarrollo en los trastornos psicóticos (Agnew-Blais et al., 2015), siendo las dificultades de rendimiento neuropsicológico uno de los signos más tempranos de desviación en el desarrollo (Mollon et al., 2018).

1.5.2. Alteraciones neurocognitivas en el momento del PEP

Los estudios que informan de cómo es el rendimiento cognitivo en el momento del primer episodio franco de psicosis ofrecen una información de gran valor, ya que se trata de mediciones previas al tratamiento de larga duración con antipsicóticos y a cualquier proceso asociado a la evolución del trastorno (Kirkpatrick, Brian et al., 2008). En este sentido, un gran cuerpo de estudios da cuenta de la presencia de déficits neuropsicológicos cuando se trata de un primer episodio del espectro de la esquizofrenia (Addington y Addington, 2002; Fioravanti et al., 2012; Heinrichs y Zakzanis, 1998). El metaanálisis de Mesholam-Gately et al. que incluye 47 estudios (en torno a 2000 individuos con un PEP) identificó déficits significativos de efecto medio-alto en los individuos con un PEP a través de 10 dominios cognitivos que incluyen, memoria inmediata verbal, atención, memoria no verbal, capacidad cognitiva general, función verbal, capacidad visoespacial, memoria verbal demorada, aprendizaje de estrategias, funcionamiento ejecutivo, cognición social y destreza motora (Mesholam-Gately et al., 2009). Adicionalmente, diferentes metaanálisis identifican que el déficit promedio en dichos dominios es de aproximadamente una desviación estándar por debajo de la media (Dickinson, 2008; Fioravanti et al., 2012; Mesholam-Gately et al., 2009) y hay autores que señalan que el déficit neurocognitivo es generalizado, aunque mayor en velocidad de procesamiento y en memoria verbal (Heinrichs et al., 2013). Con respecto al curso de los déficits cognitivos, los estudios longitudinales de pacientes con primer episodio de esquizofrenia, sugieren en general un curso estable del perfil cognitivo, con entorno a un 10% de pacientes que demuestran mejorías o empeoramiento (Sánchez-Torres et al., 2018).

Dentro del continuo psicótico, las diferencias en el perfil neuropsicológico entre distintos diagnósticos son cuantitativas y no cualitativas (Reichenberg et al., 2008; Stefanopoulou et al., 2009), con un incremento gradual de la gravedad de los déficits desde las psicosis afectivas (menor afectación) hasta los trastornos del espectro de la esquizofrenia

(Krabbendam et al., 2005; Zanelli et al., 2010). No obstante, cuando se trata de individuos con un PEP diferentes trabajos describen un perfil de rendimiento cognitivo similar independientemente del diagnóstico (Barrett et al., 2009; Bora et al., 2010; Demmo et al., 2016; Dickerson et al., 2011; Trisha et al., 2018; Zanelli et al., 2010).

1.5.3. Perfil cognitivo en psicosis de inicio temprano vs. psicosis de inicio en la “adulterz”

El inicio temprano del PEP en esquizofrenia (anterior a los 18 años) tradicionalmente se ha asociado a un déficit general en el CI-p más pronunciado que en el caso de la esquizofrenia de inicio adulto (Khandaker et al., 2011; Rajji et al., 2009).

El metaanálisis de Rajji, (2009) en el que revisaron 109 publicaciones, de las cuales 23 eran relativas a inicio temprano de esquizofrenia y 78 a individuos con PEP de inicio en la adulterz, evidenciaron que los individuos con inicio temprano de esquizofrenia mostraron mayor déficit en CI, velocidad de procesamiento, la tarea *Trail Making Test* partes A y B, memoria verbal y en la ejecución en el test *Wisconsin* que evalúa funciones ejecutivas.

En este sentido, los estudios que han caracterizado pacientes con un PEP de inicio temprano en comparación con controles describen déficits en todos los dominios evaluados -atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas y memoria y aprendizaje verbal- (Mayoral et al., 2008), con algunos estudios, en primeros episodios de esquizofrenia que informan de un déficit especialmente marcado en el dominio de memoria y aprendizaje (Frangou, 2013). Así mismo, en población pediátrica con trastorno bipolar se encuentran déficits similares a los identificados en esquizofrenia de inicio temprano en los dominios de velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, funciones ejecutivas y memoria y aprendizaje verbal, aunque los déficits son menores que en pacientes con esquizofrenia de inicio temprano (Nieto y Castellanos, 2011).

Con respecto a los estudios que comparan directamente el rendimiento cognitivo entre un grupo de individuos con psicosis de inicio temprano y un grupo de individuos con psicosis inicio en la adulterz, los hallazgos son escasos (de la Serna et al., 2021). Tres estudios han comparado directamente grupos de pacientes con esquizofrenia de inicio temprano e inicio en la adulterz.

1. Biswas et al., comparan el rendimiento cognitivo de tres grupos de pacientes con esquizofrenia según su inicio fuera en la niñez (<14 años; n= 15), en la

adolescencia (14-18 años; n= 20), o en la adultez (>18 años; n=20) y observaron que los niños presentaban puntuaciones menores que los grupos de inicio en la adolescencia y la adultez en CI, memoria y habilidades preceptivo-motoras (Biswas et al., 2006).

2. White et al. por su parte, compara una muestra de 49 pacientes con inicio temprano de esquizofrenia con 130 pacientes con inicio en la adultez y dos grupos control, un grupo de adolescentes (n=32) y un grupo de adultos (n=204). En esta comparación, el grupo de inicio temprano demostró un rendimiento cognitivo menor que el grupo de inicio en la adultez en memoria de trabajo, lenguaje y habilidades motoras (White et al., 2006). Sin embargo, los adolescentes control también mostraron significativamente peores resultados en tareas de memoria de trabajo y lenguaje en comparación con los adultos, por lo que concluyeron que las únicas diferencias entre los pacientes de inicio temprano e inicio en la adultez se encontraban en las habilidades motoras (White et al., 2006).
3. El estudio de Holmen et al. que compara el rendimiento en el dominio de funciones ejecutivas de pacientes con diagnóstico de esquizofrenia según su inicio de psicosis fuera temprano o en la adultez, no encuentra diferencias entre los dos grupos de pacientes (Holmén et al., 2012).

Una de las limitaciones que presentan los tres estudios mencionados, es el estar realizados tras una duración prolongada de la evolución del trastorno. En primeros episodios del grupo de psicosis en general, el reciente trabajo de De la Serna et al., (2021) encuentra diferencias en las puntuaciones correspondientes a los dominios de atención sostenida, funciones ejecutivas y en puntuaciones de rendimiento cognitivo global entre un grupo de inicio temprano de psicosis (≤ 18 años) y los grupos de inicio en la juventud/adulthood temprana (19-24 años) y en la adultez (≥ 25 años).

1.5.4. Curso de los déficits cognitivos en PEP

En cuanto a la evolución de los déficits cognitivos en PEP, en general la evidencia señala que no hay un deterioro significativo asociado al tiempo en el rendimiento cognitivo cuando se evalúa en individuos con un PEP como grupo. Diferentes estudios que examinan el curso de los déficits cognitivos en individuos PEP durante el seguimiento a 2 años informan de estabilidad o mejora en la mayoría de los dominios cognitivos

(Addington et al., 2005; Becker et al., 2010). Bozikas y Andreou (2011) en su revisión sistemática en la que resumen los hallazgos de 26 estudios que evalúan el curso longitudinal de los déficits cognitivos en individuos PEP, concluyen que los déficits cognitivos presentes en el momento del PEP se mantienen estables por períodos de tiempo de hasta diez años, a excepción de los déficits en memoria verbal, para el que se evidencia un deterioro del rendimiento con el paso del tiempo en algunos estudios.

En el estudio de seguimiento a 3 años de Rodríguez-Sánchez, (2013) en una muestra de individuos con un PEP no afectivo, (n=155 edad media = 29.1, rango de edad = 16-58) informan de una mejora del rendimiento de los pacientes de forma similar a la mejora observada en el grupo control, a excepción de la memoria verbal y visual. Además, detectaron cierta heterogeneidad en el perfil cognitivo de los individuos PEP al identificar un subgrupo de pacientes (n= 34) que experimentó un empeoramiento de los déficits cognitivos junto con una peor funcionalidad y una menor mejora de los síntomas negativos.

En el seguimiento a los cuatro años de pacientes con inicio temprano de esquizofrenia, también se ha informado de estabilidad en el déficit cognitivo global evidenciado en el debut del trastorno, con deterioro del rendimiento en memoria verbal (Frangou, et al., 2008). Así mismo, otro estudio en individuos PEP con inicio temprano de psicosis, también ha evidenciado estabilidad en los déficits cognitivos en los dominios de atención y memoria de trabajo, acompañados de una mejoría de los déficits en aprendizaje verbal y memoria y funciones ejecutivas dos años después del PEP (Bombin et al. 2013). Los autores, al respecto de la mejora en el rendimiento en memoria verbal y funciones ejecutivas hipotetizan que el cambio podría estar asociado al momento evolutivo y de desarrollo cerebral en el que se encuentra esta población, por tratarse de funciones que no alcanzan su máximo desarrollo hasta la adultez temprana (Bombin et al., 2013).

1.5.5. Heterogeneidad en el rendimiento cognitivo en primeros episodios psicóticos.

Aunque, tal como hemos señalado anteriormente, los déficits cognitivos son considerados una característica central de la psicosis, en las dos últimas décadas, la evidencia acumulada ha señalado de manera consistente la existencia de cierta heterogeneidad en el perfil de rendimiento neurocognitivo de los individuos con psicosis (Carruthers et al., 2019a).

Alrededor de los años 80s de forma eventual, algunos trabajos pusieron de manifiesto la identificación de un pequeño porcentaje de pacientes con esquizofrenia que mostraban un rendimiento cognitivo relativamente normal (Golden et al., 1982; Silverstein y Zerwic, 1985). Desde entonces, **han aumentado progresivamente los trabajos que van más allá de investigar la presencia de déficits cognitivos en los trastornos psicóticos como un único grupo en comparación con un grupo control, y se centran en caracterizar la variabilidad cognitiva presente en los trastornos psicóticos.** En la actualidad, un amplio número de estudios proponen diferentes “subgrupos cognitivos”, caracterizados mediante el uso de diferentes técnicas estadísticas y evaluaciones neuropsicológicas, que además sugieren una diferenciación significativa en términos de resultados a nivel clínico, funcional o neuroanatómico (Gilbert et al., 2014; Van Rheenen et al., 2017; Weinberg et al., 2016; Wells et al., 2015)

Hay un gran número de trabajos que para subtipificar la muestra de individuos con psicosis, establecen una puntuación criterio según su rendimiento sea más o menos deficitario en una prueba específica (Heinrichs et al., 2017; Vaskinn et al., 2008) o en un índice cognitivo general (Ayesa-Arriola et al., 2018; Ruiz et al., 2007). Por otra parte, hay estudios que emplean técnicas “guiadas por datos” como un análisis *cluster* exploratorio (Amoretti et al., 2021; Goldstein, 1990; Goldstein y Shemansky, 1995; Sauvé et al., 2018; Solé et al., 2018), de lo que se han extraído un número variable de subgrupos de individuos del espectro psicótico con perfil cognitivo homogéneo (de 2 a 5 subgrupos).

Carruthers et al. (2021), en su reciente revisión sistemática sostiene que, en líneas muy generales, y a pesar de la gran variabilidad metodológica entre los estudios incluidos (n=52), es posible distinguir a través de los estudios que subdividen la muestra en base al rendimiento cognitivo actual (mediante la aplicación de un criterio o aplicando análisis *cluster*), tres subgrupos cognitivamente distintos: un primer grupo relativamente intacto (~20%), cuyo rendimiento cognitivo se encuentra dentro de 0.5 DT en la comparación con el grupo control; un segundo grupo intermedio (~36%), caracterizado por presentar un déficit moderado en el funcionamiento cognitivo general en combinación con puntos fuertes y débiles de rendimiento cognitivo (aproximadamente entre 0.5 a 1.5 DT en comparación con los controles); y un tercer subgrupo, caracterizado por un déficit cognitivo global y grave (~44%; Carruthers et al., 2021; Carruthers et al., 2019a). Sin embargo, **los factores determinantes de la variabilidad cognitiva presente en los trastornos psicóticos todavía no son conocidos.**

1.5.6. Valor pronóstico del cociente intelectual premórbido

El rendimiento intelectual premórbido, asociado a alteraciones en el neurodesarrollo, parece ser un factor explicativo de la heterogeneidad en el rendimiento cognitivo tras el PEP (Sheffield et al., 2018). Hay estudios que señalan el valor pronóstico del CI premórbido con respecto al rendimiento cognitivo posterior (Mollon y Reichenberg, 2018; van Winkel et al., 2006). Además, algunos autores postulan que los individuos con un CI-p bajo son más proclives a experimentar trastorno del pensamiento o realizar inferencias delirantes de sus experiencias, y que, por el contrario, un CI-p promedio o alto constituiría un factor protector del desarrollo de psicosis debido a su asociación con la reserva cognitiva (Barnett et al., 2006).

En esta dirección, Khandaker et al., (2011) examinaron a través de un metaanálisis basado en estudios poblacionales la presencia del déficit en inteligencia premórbida en casos que fueron posteriormente diagnosticados de esquizofrenia y encontraron una relación dosis-respuesta con un incremento del 3,7% en el riesgo de diagnóstico de esquizofrenia por cada punto que disminuye el CI-p, siendo más del doble en individuos con un CI-p bajo (entre 70 y 85). Además, estos autores sugieren que el impacto del CI premórbido como factor de riesgo de desarrollar esquizofrenia es mayor en adolescentes cuyo debut de los síntomas psicóticos tendría lugar con anterioridad a los 18 años, en consonancia con la hipótesis de la esquizofrenia como trastorno del neurodesarrollo (Khandaker et al., 2011). De forma similar, un estudio que hace seguimiento a una gran muestra de jóvenes evaluados a la edad de 18-20 años, concluye que el CI evaluado en la adolescencia tardía puede ser un factor de riesgo de esquizofrenia importante, aumentando en un 3,8% por cada punto que disminuye el CI (Kenneth et al., 2015).

Diferentes estudios han utilizado un criterio de clasificación *a priori* sobre la puntuación de CI premórbido de los sujetos con psicosis para conformar subgrupos de un perfil más homogéneo en su rendimiento cognitivo premórbido (ej. CI-p-bajo vs. CI-p-promedio) y examinar las diferencias entre estos subgrupos en su rendimiento actual en tareas que evalúan diferentes dominios neuropsicológicos. Dentro de los estudios que han utilizado un criterio apriorístico sobre la puntuación del el CI premórbido para subdividir una muestra de pacientes con trastornos psicóticos se puede distinguir dos tipos de estudios: 1) Los que caracterizan subgrupos en base a las diferencias entre el CI premórbido y el CI actual 2) los que crean subgrupos a través del establecimiento de un criterio *a priori*

de puntuación en el CI premórbido y examinan la variabilidad en el rendimiento cognitivo actual entre los subgrupos conformados.

El primer grupo de estudios, investiga diferentes supuestas trayectorias cognitivas desde la etapa premórbida hasta el momento posterior al inicio del trastorno, con tres trayectorias identificadas en primer lugar por Weickert (2000) y replicadas posteriormente a través de estudios independientes (Ammari et al., 2014; Joyce et al., 2005; Kremen et al., 2008; Weickert et al., 2000; Wells et al., 2015): 1) trayectoria “comprometida”, caracterizada por la presencia de déficits en el rendimiento cognitivo general presentes antes y después del inicio de psicosis (~21% de participantes con trastorno del espectro de la esquizofrenia); 2) trayectoria “deteriorada”, en la que el funcionamiento premórbido se sitúa en el promedio, pero tras el inicio de psicosis se identifican déficits en el rendimiento cognitivo de una afectación que va de moderada a grave (~41%); 3) trayectoria “preservada”, caracterizada por presentar un nivel de funcionamiento cognitivo aproximado al promedio, tanto en la fase premórbida como después del inicio de psicosis (~33%; Carruthers et al., 2019a). Diferentes estudios coinciden en encontrar que el grupo preservado se diferencia significativamente del grupo deteriorado en el rendimiento intelectual general y en el rendimiento cognitivo correspondiente a casi todos los dominios (Ammari et al., 2014; Joyce et al., 2005; Kremen et al., 2008; Weickert et al., 2000; Wells et al., 2015). El estudio de Kremen et al., (2008) identifica, además, que los pacientes que presentan una trayectoria “preservada” demuestran un rendimiento equivalente al de los participantes control en aritmética, atención, fluidez, aprendizaje verbal y capacidad visoespacial. De forma similar, otros autores no han encontrado diferencias entre el grupo de pacientes de trayectoria intelectual “preservada” y el grupo control con respecto al cociente intelectual, funciones ejecutivas, aprendizaje verbal y memoria de trabajo (Kremen et al., 2008; Potter y Nestor, 2010), aunque esta ventaja del grupo “preservado” puede disiparse si se compara con un grupo control emparejado por cociente intelectual (Ammari et al., 2014).

Dentro de esta línea de estudios, el trabajo de Wells et al. (2015) realiza además una comparación de las características clínicas y del funcionamiento de los tres subgrupos. Con respecto al rendimiento cognitivo en primer lugar, identifica que el grupo de trayectoria preservada mantiene un rendimiento cognitivo dentro de -1 DT en comparación con el rendimiento medio del grupo control, el grupo de trayectoria “deteriorada” se sitúa por debajo de -1 DT en comparación con la media del grupo control a excepción del CI premórbido y en la capacidad visoespacial (que están dentro

de -1DT), y el grupo con trayectoria “comprometida” se sitúa por debajo de -1,5 DT en todos los dominios cognitivos en comparación al grupo control (Wells et al., 2015). Con respecto al fenotipo clínico de estos perfiles cognitivos, identifica que el grupo “comprometido” muestra significativamente mayor sintomatología negativa ($d = 0.3 - 0.5$), mayor presencia de alucinaciones ($d = 0.47$) y peor funcionamiento global en comparación con el grupo “preservado” (Wells et al., 2015).

El segundo grupo de estudios, emplean un criterio *a priori* de puntuación en el CI premórbido para examinar subgrupos de rendimiento cognitivo premórbido alto, promedio o bajo. En la Tabla 5 se resumen los estudios revisados que utilizan un criterio apriorístico de CI premórbido para subdividir la muestra en subgrupos y compararlos en variables neuropsicológicas y/o clínicas.

El estudio longitudinal prospectivo de seguimiento a 3 años de Ayesa-Arriola et al. (2018), examinó las diferencias sociodemográficas, neuropsicológicas, premórbidas y clínicas entre tres subgrupos de individuos con un PEP basados en su puntuación estimada de CI premórbido: CI-p bajo (CI-p < 90), CI-normal (CI-p 90 - 110) o CI-p alto (CI-p > 110). Su principal hallazgo fue en relación al grupo de CI-p-bajo, asociado a una mayor probabilidad de tener peor ajuste premórbido, pertenecer a un entorno familiar de estatus socioeconómico bajo, tener menos años de educación, ser más joven, y presentar déficits mayores en velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y rendimiento cognitivo global.

Por otra parte, encontramos estudios focalizados en el estudio del perfil de rendimiento cognitivo superior en pacientes con trastornos del espectro de la esquizofrenia, desde la etapa premórbida. Por ejemplo, en el trabajo de Černis et al. (2015), encuentran que el subgrupo de pacientes con CI-p excepcionalmente alto (CI-p >120) muestra significativamente menos síntomas negativos y de desorganización que los pacientes con un CI-p promedio, y en esta línea MacCabe et al. (2012), identifican que el subgrupo de pacientes con un CI-p >120, muestra un rendimiento en todos los dominios cognitivos indistinguible del grupo control.

Tabla 5. Resumen de estudios que utilizan un criterio *a priori* con respecto al CI premórbido para subdividir una muestra de primeros episodios psicóticos en subgrupos y comparar variables neuropsicológicas y/o clínicas.

Estudio	Tipo de estudio	Estimación de CI premórbido/ evaluación cognitiva	Criterio definición subgrupos CI premórbido	Subgrupos N (%)	Edad (Media ±DT)	Diagnóstico	Resultados principales
(Ayesa-Arriola et al., 2018)	Longitudinal Prospectivo (3 años)	Clp: Subtest de Vocabulario WAIS-III Cognición: -Memoria verbal y visual -Memoria de trabajo -Funciones ejecutivas -Velocidad de procesamiento -Atención.	Bajo Clp <90 Normal Clp 90-110 Alto Clp > 110	1. PEP Clp-Alto: 30 (10) 2. PEP Clp-Normal: 178 (61) 3. PEP Clp-Bajo: 84 (29) A. Control Clp-Alto: 24 (12) B. Control Clp-Normal: 146 (73) C. Control Clp-bajo: 29 (15)	1. 32.9 ±11.18 2. 30.8 ±10.12 3. 26.6 ±6.94 A. 27.9 ±6.37 B. 28.9 ±8.06 C. 29.1 ±7.07	PEP (N = 292) Control (N= 199)	No diferencias en rendimiento cognitivo entre: – PEP/ Clp alto vs. Control/Clp alto – PEP/ Clp-normal vs. control/Clp-normal PEP/Clp-bajo vs. control/Clp-bajo: – Difieren en todos dominios evaluados excepto aprendizaje visual y memoria de trabajo. PEP/Clp-bajo vs. PEP/Clp-medio y PEP/Clp-alto: – No difiere en severidad clínica, – Mayor déficit cognitivo generalizado en Clp-bajo con diferencias significativas en velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas.
(Černis et al., 2015)	Transversal	Clp: Test de lectura para adultos NART Cognición: CI actual: WAIS-III	Clp Alto ≥115 Alto “intacto”: disminución <10puntos en CI actual “Alto-reducido”: disminución > 10 puntos en CI actual. CI típico = Clp< 110	1. Clp-Alto “intacto”: 10 (23) 2. Clp-Alto “reducido”: 19 (44) 3. Clp “típico”: 14 (33)	1. 36.5 ±8.0 2. 41.6 ±10.8 3. 35.0 ±10.9	Esquizofrenia (N=43)	– Los pacientes con un Clp-Alto mostraron puntuaciones significativamente menores en síntomas negativos y desorganizados, mejor funcionamiento global y mejor “insight” que los pacientes con CI premórbido “típico”.
(MacCabe et al., 2012)	Transversal	Clp: Test de lectura para adultos NART Cognición: -CI actual: WAIS-III -Funciones ejecutivas -Memoria verbal -Fluidez verbal -Memoria de trabajo	Clp Alto ≥115 Alto “intacto”: disminución <10puntos en CI actual “Alto-reducido” : disminución > 10 puntos en CI actual. CI típico = Clp< 110	1. Clp-Alto “intacto”: 10 (20) 2. Clp-Alto “reducido”: 24 (48) 3. Clp “típico” 16 (32) A. Controles Clp Alto: 19 (100)	1. 36.5 ±8.0 2. 42.5 ±11.2 3. 34.5 ±10.3 A. 36.8 10.9	Esquizofrenia (N= 43) esquizoafectivo (N= 7) Control (N= 19)	– Pacientes/Clp “alto-intacto” mostró un rendimiento cognitivo similar al del grupo control, – los pacientes /Clp “alto-reducido” demostraron un rendimiento cognitivo inferior a pacientes “alto-intacto” y difieren de controles en memoria verbal y memoria de trabajo espacial. – El grupo de pacientes/Clp “típico fue el que peor rendimiento cognitivo mostró.
(Wang et al., 2016)	Transversal	Clp: Test de lectura WRAT-RT Cognición: Puntuación general BACS	Mediana en el Test de lectura WRAT-RT. Clp bajo = WRAT-RT < 50 Clp alto = WRAT-RT ≥ 50	1. Clp-Alto: 45 (56) 2. Clp-Bajo: 36 (44)	Pacientes: 30.44 ±8.03 Controles 32.49 ±10.03	Primer episodio esquizofrenia (N=81)	– El grupo de Clp-Alto mostró un mejor rendimiento cognitivo comparado con el grupo Clp-Bajo. – Una mayor DUP predijo significativamente el rendimiento cognitivo bajo en el subgrupo de Clp-Bajo.

Por último, otro estudio reciente, el grupo de Wang et al. (2016) evidenció un mejor rendimiento cognitivo general en el grupo CI-p-alto, en comparación con el grupo CI-p-bajo. Además, sugieren que la variable DUP predice significativamente el rendimiento cognitivo en el subgrupo de CI-p-bajo, lo cual no ocurre en el subgrupo de pacientes con CI-p-alto (Wang et al., 2016).

1.5.7. Relación entre la edad de inicio de psicosis y el cociente intelectual premórbido

Algunos estudios sobre la relación entre la edad de inicio de los síntomas psicóticos y el CI premórbido sugieren que la presencia de un CI premórbido bajo es un factor de riesgo para un inicio más temprano y un peor funcionamiento (Joyce et al., 2005; Wells et al., 2015). Así mismo, la evidencia reciente indica que, entre los individuos con un PEP, **presentar un CI premórbido menor de 85 correlaciona con una probabilidad hasta casi cuatro veces mayor de que el inicio de psicosis sea temprano o anterior a los 18 años** (Baeza et al., 2021). Por tanto, la presencia de una edad de inicio temprana y un CI-p premórbido bajo pueden reflejar un curso diferente del neurodesarrollo del trastorno psicótico (Sheffield et al., 2018).

En esta dirección, dos trabajos que estudian subgrupos de individuos con trastornos del espectro de la esquizofrenia en base a su CI premórbido, identifican que el grupo de pacientes que presenta un CI premórbido bajo, muestra una edad de inicio más temprana en comparación con el subgrupo de pacientes que muestra un CI premórbido en el promedio (Kremen et al., 2008; Wells et al., 2015). Sin embargo, hay una falta de estudios que exploren subgrupos de individuos con un PEP en base a su CI premórbido, que además realice una comparación entre grupos de inicio temprano de psicosis y grupos de inicio en la etapa adulta. La estrategia metodológica de crear subgrupos en base a ambas características, escogidas por su valor predictivo, podría ser una vía de identificación de tipos de pacientes más homogéneos desde el punto de vista cognitivo que revele información relevante con respecto al rendimiento cognitivo, al fenotipo clínico y funcional y que permita identificar a aquellos sujetos que tienen mayor o menor probabilidad de recuperación funcional.

Justificación del Estudio

2. Justificación del Estudio

Existe una gran variabilidad en el perfil de rendimiento neuropsicológico, la presentación clínica, el curso de los síntomas y el posterior deterioro clínico y / o funcional entre los individuos con un PEP. El presente estudio busca dar respuesta a la heterogeneidad que existe entre los individuos con un PEP en relación a los déficits cognitivos, la presencia de psicopatología y el grado de deterioro funcional. Para tal propósito, se plantea el estudio y caracterización de diferentes subgrupos de pacientes con un PEP, que nos permita explorar la variabilidad asociada a las variables predictoras: edad de inicio de síntomas psicóticos (< 18 o ≥18) y CI-p (CI-p/promedio o CI-p/bajo).

La evidencia acumulada sugiere que tanto el CI-p como la edad de inicio de psicosis podrían ayudar a explicar la heterogeneidad presente tanto en el perfil de rendimiento cognitivo como en la recuperación funcional de individuos con un PEP. Se trata de dos factores pronósticos relevantes en la práctica clínica ampliamente explorados en la investigación sobre psicosis (Rajji et al., 2009; Weickert et al., 2000) que implican una gran variabilidad en sí mismos, dado que el inicio de los síntomas psicóticos varía desde la niñez hasta la edad adulta (DeLisi, 1992) y el rendimiento cognitivo premórbido en pacientes con un PEP evaluado en forma de CI premórbido puede oscilar estar entre 1.5 - 2 desviaciones estándar por debajo del promedio hasta situarse en el promedio (Khandaker et al., 2011). El inicio temprano de psicosis se ha asociado a un peor pronóstico funcional (Clemmensen et al., 2012; Immonen, 2016). Por otra parte, la presencia de CI-p bajo se considera un factor de riesgo de esquizofrenia (Khandaker et al., 2011) por su asociación con alteraciones en el neurodesarrollo (Cannon, M. et al., 2002a; Sheffield et al., 2018), mientras que un CI-p promedio o alto sería considerado un factor protector relacionado con un mejor pronóstico de psicosis debido a su asociación con la reserva cognitiva (Barnett et al., 2006).

En el presente trabajo, se estudia la relación de los predictores edad de inicio y CI premórbido con el rendimiento cognitivo, la sintomatología y el funcionamiento psicosocial a través de una estrategia de comparación de subgrupos especificados *a priori* según el inicio de psicosis de los sujetos ocurriera antes o después de los 18 años, y según el CI premórbido se sitúe por debajo o por encima de una puntuación de 85, punto de corte que estudios previos han señalado que se asocia con una probabilidad hasta casi cuatro veces mayor de que el inicio de psicosis sea temprano (<18 años;

Baeza et al., 2021). El enfoque metodológico de comparación de subgrupos, nos permite examinar el efecto de presentar dos factores de riesgo (edad de inicio de psicosis temprana y Clp/bajo) en comparación con presentar únicamente uno de los dos factores o con no presentar ninguno (cuando el inicio de psicosis ocurre en la edad adulta y Clp se encuentra dentro del promedio), sobre el rendimiento neuropsicológico, la sintomatología y el funcionamiento psicosocial.

Además, a través de esta estrategia metodológica, el presente trabajo tiene el propósito de caracterizar a los subgrupos de pacientes con un PEP con respecto a la tasa remisión sintomática y recuperación funcional en el seguimiento a dos años, de forma que sea posible discriminar subgrupos de peor o mejor pronóstico clínico y funcional.

Hipótesis

3. Hipótesis

Hipótesis 1: Los sujetos con un PEP tendrán un CI-p más bajo que sus controles homólogos.

Hipótesis 2: El subgrupo de participantes con un PEP que presente una edad temprana de inicio de síntomas psicóticos (<18 años) y un CI-p bajo (CI-p <85) presentará un funcionamiento cognitivo general y en los dominios de atención y velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, funciones ejecutivas y memoria y aprendizaje verbal por debajo de otros subgrupos de PEP con mayor edad de inicio (>18 años) o mayor CI-p (CI-p \geq 85), tanto en la visita basal como en la visita de seguimiento a dos años.

Hipótesis 3: El subgrupo de participantes con un PEP que presente una edad temprana de inicio de síntomas psicóticos y un CI-p bajo mostrará una mayor gravedad de síntomas en la visita basal y en el seguimiento a los dos años, en comparación con otros subgrupos PEP con mayor edad de inicio (>18 años) o mayor CI-p (CI-p \geq 85), tanto en el momento de presentación del PEP (la visita basal) como en la visita de seguimiento a dos años.

Hipótesis 4: El subgrupo de participantes con un PEP que presente una edad temprana de inicio de síntomas psicóticos y un CI-p bajo mostrará un peor funcionamiento general en la visita basal y en el seguimiento a los dos años, en comparación con otros subgrupos PEP con mayor edad de inicio (>18 años) o mayor CI-p (CI-p \geq 85).

Hipótesis 5: El subgrupo de participantes con un PEP que presente una edad temprana de inicio de síntomas psicóticos y un CI-p bajo mostrará una menor tasa de recuperación funcional a los dos años de seguimiento, en comparación con otros subgrupos PEP con mayor edad de inicio (>18 años) o mayor CI-p (CI-p \geq 85).

Objetivos

4. Objetivos

Objetivo 1: Estudiar el rendimiento intelectual premórbido en un grupo de pacientes con PEP y en un grupo control homólogo para lo cual se compararán las puntuaciones obtenidas por cada grupo en el CI-p estimado.

Objetivo 2: Estudiar el efecto de la edad de inicio y el CI-p sobre las variables de estudio. Para tal fin, se establecerá si la edad de inicio de los síntomas psicóticos fue temprana (anterior a los 18 años) u ocurrió en la etapa adulta (a partir de los 18 años) a través de la evaluación del perfil de evolución clínica. Por otra parte, se determinará si el CI-p estimado es inferior al promedio (CI-p <85) o se sitúa en el promedio (CI-p \geq 85). Se comparará los subgrupos obtenidos (inicio temprano con CI-p/bajo, inicio adulto con CI-p/bajo, inicio temprano con CI-p/promedio, inicio adulto con CI-p/promedio) en las variables de estudio relativas a las esferas cognitiva, clínica y funcional.

Objetivo 3: Estudiar el perfil de rendimiento cognitivo general y el rendimiento en los dominios de atención y velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria y aprendizaje verbal y funciones ejecutivas, tanto en el momento basal como a los dos años de seguimiento, en un grupo de pacientes con PEP y en un grupo control homólogo de referencia, y en los cuatro subgrupos PEP basados en la edad de inicio de psicosis y el CI-p en los dos momentos temporales.

Objetivo 4: Analizar el perfil clínico y funcional del grupo PEP y de los correspondientes subgrupos. Para ello, se recabarán los datos sociodemográficos y se evaluará la sintomatología psicótica y el funcionamiento general en la visita basal y la visita de seguimiento a dos años del grupo de pacientes con un PEP.

Objetivo 5: Estudiar el perfil de recuperación funcional en la visita de seguimiento a los dos años en los subgrupos de pacientes con un PEP. Para ello, se calcularán las tasas de recuperación funcional.

Material y Métodos

5. Material y Métodos

5.1. Contexto del estudio

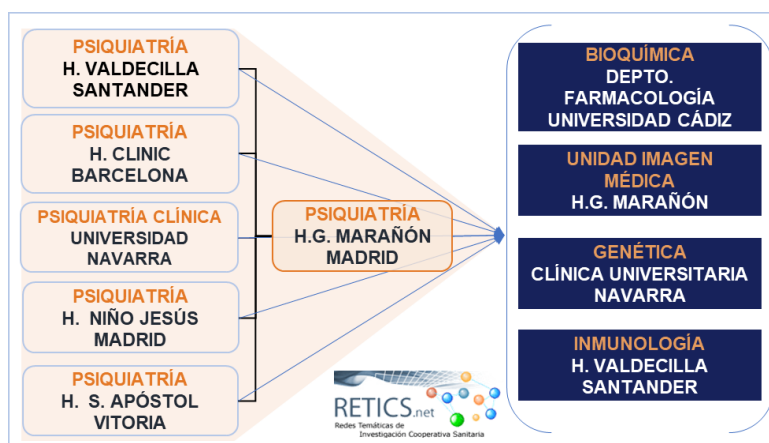
La presente tesis doctoral se enmarca dentro de la línea de investigación “Bases neurobiológicas y psicológicas de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos” del Servicio de Psiquiatría del Niño y del Adolescente (SEPNA), Instituto de Psiquiatría y Salud Mental, Instituto de Investigación Gregorio Marañón (IISGM), Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM; Salagre et al., 2019), a la que se encuentra adscrita la doctoranda. En concreto, los datos extraídos para la realización de esta tesis doctoral proceden de dos estudios multicéntricos, naturalísticos, prospectivos y longitudinales realizados en España, con metodología y objetivos equivalentes en los cuales, tanto el SEPNA como la doctoranda ha liderado y/o participado con el reclutamiento activo y evaluación de sujetos: 1) “Estudio Longitudinal de Primeros Episodios en Niños y Adolescentes o *Child and Adolescent First-Episode Psychosis Study* (CAFEPS; Castro-Fornieles et al., 2007); 2) “Interacción Gen-Ambiente en Primeros Episodios Psicóticos” (PEPs; Bernardo et al., 2013). Se trata en ambos casos, de proyectos de estructura colaborativa e interdisciplinaria coordinada, en los que participan diferentes centros de investigación clínica y/o biomédica y universidades ubicados por todo el territorio español con una amplia experiencia en la evaluación diagnóstica, la administración de escalas clínicas, la evaluación neuropsicológica y el tratamiento y explotación de datos, así como en la traslación de resultados, todos ellos pertenecientes al consorcio CIBER de Salud Mental, CIBERSAM. Ambas cohortes, han recibido financiación competitiva pública del *Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación* (PI02/1248, PI03032, PI05/0678, PI08/0208 PI09/01442, PI11/00325, PI12/1303, PI14/00612, PI15/00723, PI17/009977, PI18/00753) y privada (Fundación Familia Alonso y Fundación Alicia Koplowitz).

5.1.1. Proyecto Primeros Episodios en Niños y Adolescentes o “CAFEPS”

El proyecto CAFEPS (Castro-Fornieles et al., 2007) es un estudio multicéntrico sobre psicosis de inicio temprano (aquella que acontece antes de los 18 años) realizado bajo el amparo de la “Red temática de Investigación Cooperativa G03/032” (RETICS), cuyo coordinador es el Dr. Celso Arango López (HGUGM, Madrid). El objetivo general de la

Red, es la identificación de factores pronósticos en los trastornos del espectro psicótico de inicio en la infancia y la adolescencia, que puedan ser abordados de forma temprana mediante intervenciones eficaces. El diseño del estudio incluye la evaluación de diferentes marcadores relacionados con la psicosis: clínicos, neuropsicológicos, bioquímicos, genéticos, inmunológicos y de neuroimagen. Los centros clínicos reclutadores, se encuentran en Madrid, Barcelona, Vitoria, Santander y Pamplona (ver Figura 3).

Figura 3. Organización de la Red Temática de Investigación Cooperativa RETIC G03/032.

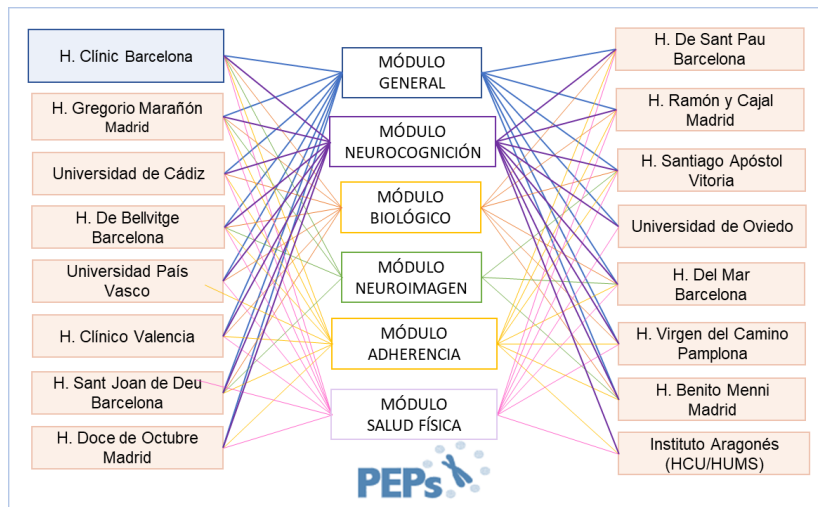


Nota: La estructura de la RETIC G03/032 incluye 6 centros clínicos (en naranja) y 4 centros de investigación básica (en azul). El Hospital General Universitario Gregorio Marañón ejerce de nodo central de coordinación.

5.1.2. Proyecto Primeros Episodios Psicóticos o “PEPs”

El proyecto PEPs (Bernardo et al., 2013; Bernardo et al., 2017; Bernardo et al., 2019) es un estudio multicéntrico realizado por el CIBERSAM, que evalúa las variables clínicas, neuropsicológicas, bioquímicas, genéticas y de neuroimagen en una muestra de individuos con un amplio rango de edad (7-35 años) y un PEP en España. El objetivo general que persigue es realizar una caracterización clínica e identificar factores pronósticos funcionales y cambios fisiopatológicos cerebrales durante los 2 primeros años tras experimentar un episodio psicótico. El proyecto está integrado por 16 grupos de investigación reclutadores (ver Figura 4) entre los cuales se encuentran hospitales y centros universitarios, y cuyo coordinador es el Dr. Miquel Bernardo Arroyo (Hospital Clínic, Barcelona).

Figura 4. Estructura de los grupos de investigación integrantes del CIBERSAM que participan en el proyecto PEPs.



Nota: El Hospital Clínic de Barcelona (en azul) ejerce de nodo central de coordinación. El resto de centros (en naranja) son los hospitales universitarios o centros universitarios que participan en el proyecto. Las líneas indican los centros participantes en cada módulo, las líneas gruesas señalan los módulos explotados en la presente tesis. Todos los grupos participaron en el módulo general (evaluación sociodemográfica y clínica completa).

Las dos cohortes de estudio se sometieron a las mismas evaluaciones clínicas y neuropsicológicas en la visita basal y en la visita de seguimiento a dos años. Una descripción detallada de las características, metodología y variables principales de los proyectos CAFEPS y PEPs están disponibles en Castro-Fornieles et al. (2007) y Bernardo et al. (2013) correspondientemente.

5.2. Muestra

5.2.1. Grupo de pacientes. Criterios de participación.

Los participantes del grupo de pacientes debían cumplir los siguientes **criterios de inclusión**:

- (1) Edad entre 7 y 17 años en el momento de la primera evaluación en el estudio CAFEPS y entre 7 y 35 años en el estudio PEPs.
- (2) Presencia de síntomas psicóticos positivos, como delirios o alucinaciones, cuya evolución no fuera superior a 6 meses en el estudio CAFEPS y en el caso del

estudio PEPs, que durase menos de 12 meses en el contexto de un primer episodio de psicosis.

- (3) Hablar y comprender la lengua española con un nivel que les permita realizar la entrevista, la evaluación neuropsicológica y completar los test y las escalas del estudio.
- (4) Firma del consentimiento informado (ver Anexo 1). En el caso de los participantes menores de 18 años, el consentimiento informado firmado por el padre, la madre o el tutor legal y el asentimiento informado firmado por el menor.

Los **criterios de exclusión** para los pacientes fueron:

- (1) La presencia de cualquier otro trastorno del Eje I en el momento de la evaluación que pudiera explicar los síntomas psicóticos (como abuso de sustancias*, trastornos del espectro autista, trastorno de estrés postraumático o trastorno de estrés agudo).
- (2) Discapacidad intelectual según los criterios del DSM-IV (que incluyen no solo un coeficiente intelectual por debajo de 70, sino también un funcionamiento alterado o un trastorno generalizado del desarrollo (American Psychiatric Association, 1994).
- (3) Presencia de trastornos neurológicos y enfermedades orgánicas con impacto en la salud mental.
- (4) Antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia.
- (5) Embarazo.

*El consumo ocasional de sustancias psicoactivas no fue un criterio de exclusión si los síntomas positivos persistían durante más de dos semanas después de un resultado negativo en la analítica de orina.

5.2.2. Grupo control. Criterios de participación

Los participantes del grupo control debían cumplir con los siguientes **criterios de inclusión**:

- (1) Edad equivalente a los sujetos PEP; entre 7 y 17 años en el momento de la primera evaluación en el estudio CAFEPS y entre 7 y 35 años en el estudio PEPs.

- (2) Ausencia de diagnóstico psiquiátrico DSM-IV.
- (3) Perfil sociodemográfico similar al grupo de pacientes (sexo, nivel educativo y nivel socioeconómico).
- (4) Hablar y comprender la lengua española con un nivel que les permita realizar la entrevista, la evaluación neuropsicológica y completar los test y las escalas del estudio.
- (5) Firma del consentimiento informado (ver Anexo 2). En el caso de los participantes menores de 18 años, el consentimiento informado firmado por el padre, la madre o el tutor legal y el asentimiento informado firmado por el menor.

Los **criterios de exclusión** para los participantes control fueron:

- (1) Presencia de trastorno psicótico en el pasado o el momento de entrar en el estudio, depresión mayor o discapacidad intelectual según los criterios del DSM-IV (que incluye, además de cociente intelectual por debajo de 70, funcionalidad alterada).
- (2) Antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida del conciencia o enfermedad orgánica con impacto en la salud mental.
- (3) Tener un familiar de primer grado con historial de trastorno psicótico.

5.2.3. Reclutamiento inicial proyectos CAFEPS y PEPs

En ambos proyectos, los pacientes han sido reclutados desde recursos de asistencia ambulatoria, consultas externas o desde unidades de hospitalización en salud mental, tras consultar con el facultativo responsable. El reclutamiento de controles sanos se ha realizado por otra parte, mediante la difusión del estudio a través de anuncios colocados en centros de salud y centros educativos dentro del área geográfica cercana a los centros clínicos de reclutamiento de los pacientes.

El proyecto CAFEPS, desde los seis centros clínicos que componen la Red RETICS, consiguió identificar a 116 pacientes con PEP que cumplieron criterios de inclusión. Sin embargo, 6 pacientes fueron excluidos: 3 pacientes debido a discapacidad intelectual y 3 debido al rechazo de los padres a dar su consentimiento informado y participar (Castro-Fornieles et al., 2007). La muestra final original para el proyecto CAFEPS,

reclutada y evaluada durante tres años (2003-2006), consta de 110 pacientes con un PEP de entre 9 y 17 años, y a 98 controles sanos procedentes de las mismas áreas geográficas, pareados por edad, sexo y nivel socioeconómico parental.

Por otra parte, el proyecto PEPs, desde los 16 centros clínicos integrantes del proyecto consiguió reclutar y realizar la evaluación basal entre los años 2009 y 2011, a una muestra total de 335 pacientes con un PEP con un rango de edad de 7 a 35 años, y 250 controles sanos emparejados por edad, sexo y nivel socioeconómico.

5.2.4. Selección de los participantes para la presente tesis doctoral.

La presente tesis doctoral plantea un análisis comparativo de características neuropsicológicas, clínicas y de funcionamiento general entre subgrupos de pacientes con un PEP. Los participantes procedieron de las dos cohortes mencionadas, con el objetivo de contar con un tamaño muestral amplio que nos permitiera la realización de subgrupos. En concreto, se seleccionaron aquellos participantes que cumplían con las siguientes premisas:

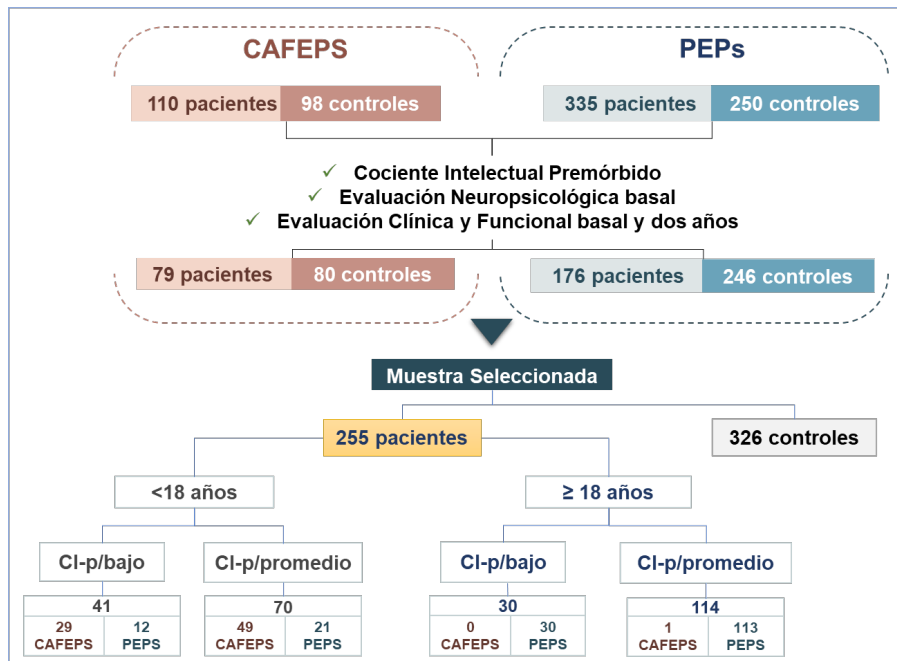
- (1) Edad de inicio de psicosis de 10 a 35 años.
- (2) Haber realizado la evaluación del CI-p estimado,
- (3) Haber realizado las evaluaciones clínicas y de funcionamiento general tanto en la visita basal como en la visita de seguimiento a 2 años.
- (4) Evaluación neuropsicológica en visita basal, en la visita de seguimiento a 2 años o ambas.

Con respecto al grupo control, se seleccionó a aquellos participantes que reunían las siguientes premisas:

- (1) Edad: 10 a 35 años.
- (2) Disponer de CI-p estimado
- (3) Haber realizado la evaluación neuropsicológica en la visita basal, en la visita de seguimiento a 2 años o ambas.

Como resultado, analizamos los datos de una submuestra de un total de 255 individuos que habían experimentado un PEP con un rango de edad de 10 a 36 años (79 de ellos derivados del CAFEPS y 176 del estudio PEPs) y 326 controles sanos (ver Figura 5)

Figura 5. Diagrama de flujo de selección de la muestra de participantes de la presente tesis doctoral.



Nota: CI-p/bajo = CI-p < 85; CI-p/promedio = CI-p > 85.

5.3. Diseño experimental del presente trabajo

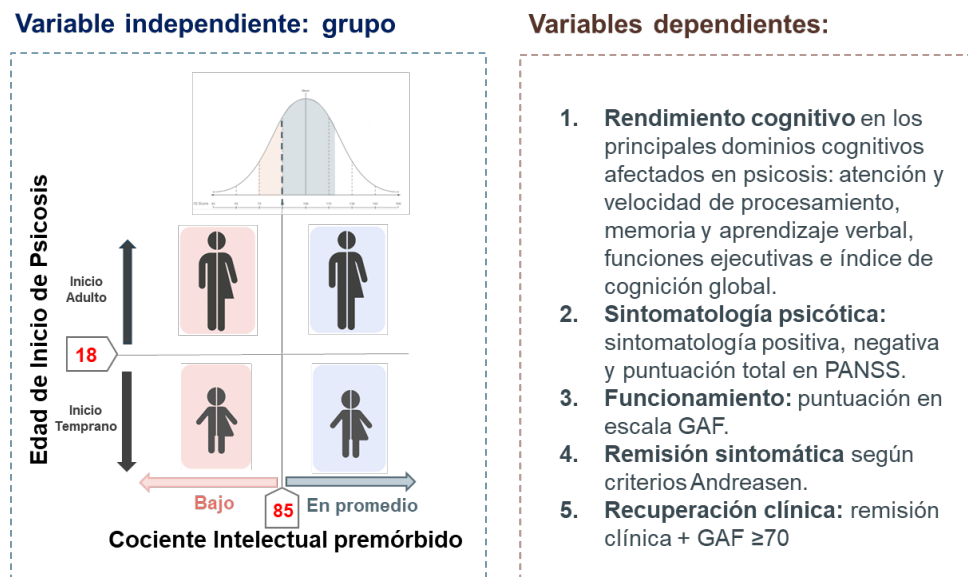
El presente trabajo es un estudio de cohortes naturalístico longitudinal con diseño caso-control. Se realizó un seguimiento longitudinal a 2 años, y la presente tesis doctoral cuenta con los datos recogidos en la visita basal y en la visita de seguimiento a 2 años. A través de un análisis de subgrupos se busca explorar la posible heterogeneidad en las características clínicas, funcionales y de rendimiento neuropsicológico entre pacientes con un PEP, así como en sus trayectorias de evolución.

Con el objetivo de analizar el efecto conjunto que tienen las variables independientes de edad de inicio de los síntomas psicóticos y CI-p sobre la posible heterogeneidad en las características clínicas, funcionales y de rendimiento cognitivo entre individuos con un PEP, se lleva a cabo una división de la muestra de pacientes en cuatro subgrupos según los puntos de corte especificados *a priori* sobre las variables de interés: 1) si la edad de inicio de los síntomas psicóticos es anterior o posterior a los 18 años, y 2) si el CI premórbido (CI-p) estimado se encuentra por debajo o por encima de la puntuación de 85. Como resultado, clasificamos a los individuos en cuatro subgrupos: el grupo 1 fue de inicio temprano con un CI-p inferior a 85 (<18-CI-p/bajo; N = 41, 16,1%); el grupo 2

fue de inicio en la edad adulta con CI-p inferior a 85 (≥ 18 -CI-p/bajo; N = 70, 27,5%); el grupo 3 fue de inicio temprano con CI-p igual o superior a 85 (< 18 -CI-p/promedio; N = 30, 11,8%); y el Grupo 4 fue de inicio en la edad adulta con CI-p con CI-p igual o superior a 85 (≥ 18 -CI-p/promedio; N = 114, 44,7%).

En la Figura 6 se puede ver un resumen esquemático de las variables independientes y dependientes.

Figura 6. Resumen de variables independientes y variables dependientes del estudio.



5.4. Técnicas e instrumentos de recogida de datos

En los siguientes apartados se expondrán las técnicas e instrumentos empleados para obtener las variables incluidas en el presente trabajo: información sociodemográfica, evaluación clínica y evaluación neuropsicológica.

La evaluación clínica se realizó en el momento de inclusión en el estudio de los participantes, una vez hubieran firmado el consentimiento informado. La evaluación neuropsicológica, detallada más adelante, se llevó a cabo tras obtener la estabilización clínica en el caso de los participantes en el estudio CAFEPS, y a los tres meses desde la inclusión del estudio en el caso de los participantes en el estudio PEPs, como modo de estandarización del tiempo necesario transcurrido para lograr la estabilización y el nivel óptimo de rendimiento de los participantes. Ambos estudios contaron con evaluación tanto clínica como neuropsicológica de seguimiento a 2 años.

Durante el desarrollo de los proyectos CAFEPS y PEPs, los respectivos centros coordinadores mantuvieron una comunicación sostenida en el tiempo con los centros clínicos para garantizar la fiabilidad entre los distintos evaluadores. Los profesionales implicados en la evaluación de participantes, recibieron formación específica en la aplicación del protocolo de evaluación, así como en la correcta administración y corrección de los instrumentos utilizados (entrevista, escalas, tareas neuropsicológicas). Los datos derivados de las evaluaciones fueron recogidos en un “Cuaderno de Recogida de Datos” (CRD) específicamente diseñado para el estudio y distribuido a los centros participantes. Con respecto al subsecuente procesamiento de los datos obtenidos, los centros coordinadores, en el caso del proyecto CAFEPS, el HGUGM de Madrid, y en el caso de PEPs, el Hospital Clínic de Barcelona, fueron los encargados de recibir los CRDs y de la correspondiente organización de los mismos en una base de datos única.

En consecuencia, los datos explorados en el presente estudio, fueron facilitados de forma codificada desde los centros Nodo Coordinadores, HGUGM y Hospital Clínic, cumpliendo con los requisitos de confidencialidad y protección de datos de la legislación vigente en nuestro país a la hora de la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, ajustándose a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos y de Garantía de los Derechos Digitales, en el reglamento 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD), relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos.

5.5. Información sociodemográfica y evaluación clínica.

Al inicio del estudio se recopilaron los **datos sociodemográficos** relativos a la edad, sexo y nivel socio-económico. El nivel socio-económico fue evaluado a través de la Escala de Hollingshead-Redlich, (Hollingshead y Redlich, 2007).

En las visitas basal y dos años los participantes fueron evaluados por un psiquiatra entrenado en la realización de diagnóstico y la administración de escalas clínicas de investigación.

Para establecer el **diagnóstico** en el caso de los pacientes y para confirmar su ausencia en el caso de los controles, se utilizó los criterios del DSM-IV. La valoración de presencia de diagnóstico en la actualidad o en otros momentos a lo largo de la vida se realizó a

través de la versión traducida y adaptada al castellano de la entrevista diagnóstica semiestructurada para los trastornos del eje I y del eje II del DSM IV, SCID-I y SCID-II para mayores de 18 años (*Structured Clinical Interview for DSM-IV, Axis I Disorders, SCID-I, Axis II Disorders, SCID-II*; First, Spitzer, Gibbon et al., 1999a; First, Spitzer, Gibbon et al., 1999b). Para los menores de 18 años se administró la entrevista Kiddie-Schedule para trastornos afectivos y de esquizofrenia (*Schedule for affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children, Lifetime*; K-SADS (Kaufman, J. et al., 1997; Ulloa et al., 2006). En el caso de los pacientes, en este estudio se emplea el diagnóstico que se determinó en la visita de seguimiento a los dos años para garantizar la estabilidad diagnóstica (Fraguas et al., 2008).

Los diagnósticos se clasificaron en tres categorías:

- a) Trastornos del espectro de la esquizofrenia (TEE): incluyendo los diagnósticos de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastorno esquizoafectivo.
- b) Psicosis afectivas: incluyendo los diagnósticos de trastorno bipolar I y II, y trastorno depresivo con síntomas psicóticos.
- c) Otras psicosis: incluyendo trastornos psicóticos breves y trastorno psicótico no especificado.

Estas tres categorías fueron resumidas en dos, para simplificar la interpretación de los análisis en los que se incluye la variable “diagnóstico” de forma que los pacientes fueron categorizados en:

- (1) “TEE”: incluyendo los diagnósticos de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme y trastorno esquizoafectivo.
- (2) “No-TEE”: incluyendo los diagnósticos englobados en psicosis afectivas: trastorno bipolar I y II y trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos; y otras psicosis: trastornos psicótico breve y trastorno psicótico no especificado.

Esta última clasificación ha sido utilizada previamente por otros autores, agrupando el trastorno de esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y el trastorno esquizofreniforme juntos por sus características psicóticas similares (Pina-Camacho et al., 2015; Schimmelmann et al., 2005; Schwartz et al., 2000)

La evaluación de **sintomatología psicótica** se llevó a cabo en las visitas “basal” y “dos años” a través de la escala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS*; Kay,

Stanley R. et al., 1987). En el presente estudio, se administró la versión traducida y validada al castellano de Peralta y Cuesta (1994). Los psiquiatras clínicos de cada uno de los centros de investigación reclutadores administraron esta escala a los pacientes con el fin de valorar la presencia de sintomatología psicótica positiva, negativa, así como de psicopatología general. La escala PANSS está compuesta por 30 ítems organizados en tres subescalas: la subescala positiva (PANSS-P) que agrupa 7 ítems, la subescala negativa (PANSS-N) compuesta por 7 ítems y la subescala de psicopatología general (PANSS-G) que integra 16 ítems (ver Tabla 6). Para determinar la gravedad de dichos síntomas, cada ítem/síntoma se puntúa a través de una escala ordinal tipo *likert*, dónde 1 = ausencia del síntoma y 7 = manifestación extrema, con valores intermedios de gravedad (2 = mínima, 3 = ligera, 4 = moderada, 5 = moderadamente grave y 6 = grave). Como resultado del sumatorio de ítems, se obtiene una puntuación para cada subescala, positiva, negativa y de psicopatología general, y una puntuación total derivada del sumatorio de las tres subescalas. Con respecto a la aplicación de la escala, el manual propone una serie de preguntas ejemplo para facilitar la exploración de cada ítem/síntoma, así como definiciones y criterios de referencia que facilitan la valoración de la gravedad (Peralta y Cuesta, 1994).

Tabla 6. Subescalas que componen la escala PANSS e ítems correspondientes.

Subescala Positiva	Subescala Psicopatología General
P1 Delirios	G1 Preocupaciones somáticas
P2 Desorganización Conceptual	G2 Ansiedad
P3 Comportamiento Alucinatorio	G3 Sentimientos de culpa
P4 Excitación	G4 Tensión
P5 Grandiosidad	G5 Manierismos y Posturas
P6 Susplicacia	G6 Depresión
P7 Hostilidad	G7 Retardo Motor
Subescala Negativa	G8 Falta de Colaboración
N1 Embotamiento afectivo	G9 Contenidos inusuales del pensamiento
N2 Retraimiento emocional	G10 Desorientación
N3 Contacto pobre	G11 Atención deficiente
N4 retraimiento social	G12 Ausencia de juicio e "insight"
N5 Dificultad en el pensamiento abstracto	G13 Trastorno de la volición
N6 Espontaneidad y fluidez de conversación	G14 Control deficiente de impulsos
N7 Pensamiento estereotipado	G15 Preocupación
	G16 Evitación social activa

Para garantizar una adecuada fiabilidad interevaluadores, se realizó un consenso con respecto a la aplicación de criterios a través de la puntuación de 10 videos de casos clínicos, que los diferentes psiquiatras clínicos implicados tuvieron que puntuar y

corregir. Se evaluó la fiabilidad interjueces a través del cálculo del coeficiente de correlación intra clase (CCI) de cada psiquiatra y se consideraron evaluadores fiables únicamente cuando superaron el límite establecido en 0.80.

La **edad de aparición de los síntomas psicóticos** se definió como el momento de aparición del primer síntoma psicótico positivo. Se evaluó retrospectivamente al inicio del estudio de acuerdo con los informes del paciente y su familia y los informes clínicos. Definimos el inicio temprano de psicosis como el inicio de síntomas psicóticos positivos en individuos menores de 18 años y el inicio de psicosis en la etapa adulta cuando la aparición de sintomatología positiva tuvo lugar a partir de los 18 años (McClellan y Stock, 2013).

La puntuación en la escala PANSS de la visita de seguimiento a dos años se utilizó para obtener la variable **“remisión de síntomas”** siguiendo la definición de Andreasen (2005). Según Andreasen et al. (2005) se puede considerar remisión sintomática cuando se da la presencia de puntuaciones de ≤ 3 en los siguientes síntomas de la PANSS: delirios, desorganización conceptual, comportamiento alucinatorio, embotamiento afectivo, retraimiento emocional, falta de espontaneidad y fluidez de la conversación y pensamiento estereotipado. Siguiendo dicha definición, sin aplicar el criterio de duración mínima de la gravedad de los síntomas de 6 meses (Andreasen et al. 2005), se definió la presencia o ausencia de remisión sintomática para el grupo de pacientes en el seguimiento a dos años.

Tanto en la visita basal como en la visita a los dos años de seguimiento se evaluó el **funcionamiento psicosocial** de todos los participantes utilizando la escala de evaluación del funcionamiento global (*Global Assessment of Functioning Scale*, GAF; Endicott et al., 1976) para los participantes mayores de 18 años y la versión de niños para los menores de edad (*Children’s Global Assessment of Functioning*, C-GAF; Shaffer et al., 1983). Se trata de una escala heteroaplicada a través de la cual los psiquiatras de los centros investigadores realizaron la valoración del funcionamiento general de los participantes en el momento presente. Se empleó la versión traducida y adaptada al castellano de este instrumento (García et al., 2002), que consta de un único ítem que se puntúa con una escala que dispone de un rango de puntuación de 10 a 100, dónde la puntuación de 10 responde a una “incapacidad persistente para mantener la higiene personal mínima” o “la expectativa manifiesta de muerte” y la puntuación de 100

responde a una “funcionalidad satisfactoria en una amplia gama de actividades y una positiva valoración por parte de los demás debido a sus cualidades positivas”.

Las puntuaciones de la escala GAF y c-GAF de la visita “dos años” se utilizaron para obtener la variable **presencia o ausencia de “buen funcionamiento”**. Se estableció un punto de corte en las escalas GAF y c-GAF de ≥ 70 (rango de 1 a 100), basándonos en estudios previos (Fraguas et al., 2014) para determinar la presencia de un buen funcionamiento psicosocial en el seguimiento longitudinal a los dos años.

Por último, se obtuvieron las variables “remisión de síntomas” y “buen funcionamiento” asociadas a las escalas clínicas principales, PANSS y GAF y c-GAF respectivamente, para definir la **presencia o ausencia de “recuperación clínica o funcional”**. En base a la literatura previa, se determinó definir la presencia de “recuperación clínica o funcional” como la presencia simultánea de remisión sintomática, de acuerdo a los criterios de Andreasen (Andreasen et al., 2005) y de “buen funcionamiento” definido como una puntuación de GAF y c-GAF de ≥ 70 (Lieberman et al., 2009).

Además de las medidas clínicas principales descritas anteriormente, en la visita basal se realizó una valoración del **ajuste premórbido** de los participantes a través de la Escala de Ajuste Premórbido (*Premorbid Adjustment Scale*, PAS; Cannon-Spoor et al., 1982). Se trata de una escala a través de la cual se registra de forma retrospectiva el funcionamiento psicosocial y académico en la infancia, adolescencia y adultez. Para este estudio, se ha contado únicamente con la información relativa a la infancia (hasta los 11 años), dado que es la etapa que pudo ser explorada en todos los participantes (el rango de edad es de 10 a 35 años). Las puntuaciones van desde 0 (ajuste normal) hasta 6 (deterioro grave).

La **duración de la psicosis no tratada** también fue calculada de forma retrospectiva en la visita basal, como el tiempo (días) transcurrido desde los primeros síntomas positivos (delirios, alucinaciones o desorganización) y la evaluación inicial (Fraguas et al., 2014).

Recopilamos información de **prescripción de antipsicóticos** y la convertimos en equivalentes de clorpromazina según el consenso internacional de dosis de antipsicóticos (Gardner et al., 2010). En el Anexo 3 se puede encontrar la Tabla-resumen de las equivalencias. El tratamiento farmacológico administrado en pacientes con psicosis suele ser de antipsicóticos de segunda generación (mayormente risperidona, quetiapina o aripiprazol). En este caso, se ha calculado la equivalencia de cualquier

antipsicótico prescrito a dosis de miligramos de clorpromazina, por tratarse del primer antipsicótico comercializado. Tanto en la evaluación basal como en la evaluación a los dos años de seguimiento disponemos del índice “dosis media diaria” de medicación prescrita. Con este índice podemos explorar si hay diferencias en cantidad de tratamiento prescrito en ambos momentos temporales (basal y a los dos años) entre los subgrupos.

5.6. Evaluación neuropsicológica

La evaluación neuropsicológica se llevó a cabo siguiendo un protocolo de evaluación cognitiva estandarizado que supone la administración de las mismas pruebas y en el mismo orden (de menor a mayor dificultad) a todos los sujetos, distribuido a los centros clínicos e investigadores que llevaron a cabo el reclutamiento de pacientes y controles. Además, la evaluación neuropsicológica fue realizada siempre por psicólogos y/o neuropsicólogos previamente entrenados en la administración y corrección de estas pruebas. La fiabilidad entre los psicólogos evaluadores fue calculada en ambos proyectos, PEPs y CAFEPS, para dos de las pruebas de la batería en las que había margen para el juicio subjetivo por parte del evaluador en la corrección: 1) el subtest de Vocabulario de la escala de inteligencia Wechsler; y 2) el Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Solo se consideraron evaluadores óptimos para administrar estas pruebas, a aquellos que obtuvieron una fiabilidad buena o excelente mediante el coeficiente de correlación intraclase ($CCI > 0.80$), derivado de la correcta corrección de al menos 10 casos seleccionados por tres evaluadores expertos (que establecieron el *goldstandard*).

El protocolo de evaluación cognitiva está diseñado para llevar a cabo una estimación del CI-p, y para evaluar los dominios cognitivos específicamente afectados en pacientes con esquizofrenia, trastorno bipolar y otras psicosis (Heinrichs y Zakzanis, 1998; Osuji y Cullum, 2005): esto es, **atención, velocidad de procesamiento, memoria, memoria de trabajo y funcionamiento ejecutivo**. Dichos dominios cognitivos equivalen a 5 de los 7 dominios cognitivos recogidos en la batería MATRICS, (*Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*), que es una batería de evaluación cognitiva de consenso para ensayos clínicos en pacientes con esquizofrenia (Green y Nuechterlein, 2004). Las pruebas neuropsicológicas escogidas para evaluar dichos dominios cuentan con sensibilidad y especificidad demostrada para tal finalidad (Lezak et al., 2004). En la Tabla 7 se muestran las pruebas neuropsicológicas que fueron administradas y las medidas seleccionadas a través de las cuales se calculó la

puntuación de cada dominio cognitivo. Las pruebas fueron administradas por psicólogos experimentados en sesiones de 1 a 1, 5h y se llevaron a cabo secuencialmente siguiendo un orden de menor a mayor nivel de dificultad para facilitar la colaboración y reducir el efecto fatiga.

Tabla 7. Dominios cognitivos y las correspondientes pruebas neuropsicológicas.

Dominio Cognitivo	Prueba neuropsicológica
Cociente Intelectual Premórbido	<ul style="list-style-type: none"> - Subprueba de vocabulario del WISC-IV o del WAIS-III en menores o mayores de 16 años de edad, respectivamente (Weschler et al., 2003; Weschler, 2001).
Atención y Velocidad de Procesamiento	<ul style="list-style-type: none"> - Prueba de atención <i>Conners' Continuous Performance Test-II</i>; CPT: tiempo de reacción (Conners, 2000) - Dígitos directos (Weschler et al., 2003; Weschler, 2001). - Tiempo en completar la prueba <i>Trail Making-Parte A</i> (Reitan y Wolfson, 1993) - Stroop Test, lámina color, lámina palabra (Golden, 2001)
Memoria de Trabajo	<ul style="list-style-type: none"> - Subprueba de dígitos en ordenación inversa y la subprueba de números y letras (Weschler et al., 2003; Weschler, 2001). - La prueba <i>Trail Making-Parte B</i> (Reitan y Wolfson, 1993)
Memoria y Aprendizaje Verbal	<ul style="list-style-type: none"> - Test de Aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC; Benedet et al., 2001): puntuación total de aprendizaje, puntuación de recuerdo a corto plazo, puntuación de recuerdo a largo plazo total y puntuación de reconocimiento.
Funciones Ejecutivas	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Trail Making Test</i>, tiempo en completar TMT-Parte B menos el tiempo en completar TMT-Parte-A. - Número de palabras en el test <i>Controlled Oral Word Association</i> (Loonstra et al., 2001) - Número de palabras en el Test Barcelona, número de palabras de animales (Peña-Casanova, 1990) - Test Stroop (Golden, 2001), efecto interferencia palabra-color y puntuación de interferencia. - Test de Clasificación de Cartas Wisconsin (Heaton et al., 1993): número de errores, número de errores perseverativos y número de categorías.

5.6.1. Cociente intelectual premórbido

Como medida de **cociente intelectual premórbido** se utilizó la subprueba de vocabulario de las versiones en español de las pruebas de inteligencia de Wechsler: escala de inteligencia infantil de Wechsler WISC-R (Wechsler et al., 2001b) o WISC-IV (Wechsler, 2003) para participantes ≤ 16 años, y la escala de inteligencia de adultos de Wechsler, WAIS-III, para participantes ≥ 17 años (Wechsler, 2001a). Se trata de una tarea que se ha asociado generalmente con la inteligencia cristalizada (Kaufman, A. S., 1994; Ott et al., 1998), siempre que los participantes sean evaluados en su lengua materna, dado que se basa en el conocimiento general de la información lingüística (fonológica y semántica) de un individuo. Se ha demostrado que la tarea de vocabulario no se ve afectada de forma importante por la presencia de psicopatología (Eberhard et al., 2003) ni por los procesos neurodegenerativos, como la demencia (Oliveira et al., 2014). Además, la subprueba de vocabulario de la escala Wechsler ha sido utilizada en estudios previos como una medida indirecta de la inteligencia premórbida en una muestra de pacientes con un PEP (Ayesa-Arriola et al., 2018). Utilizamos puntuaciones estandarizadas de la subprueba de vocabulario de WAIS-III o WISC-R / IV para calcular la puntuación estimada siguiendo la fórmula propuesta por Lyman Howard (1971) (puntuación estandarizada de vocabulario $\times 5 + 50$).

Con respecto al establecimiento de la puntuación por debajo de la cual se consideraría que el cociente intelectual es bajo, se determinó el punto de corte en una puntuación de CI premórbido de 85. Siguiendo los criterios del DSM y la CIE-10, puntuación de CI= 85 se considera el límite superior de un funcionamiento intelectual límite (1 desviación estándar por debajo del funcionamiento intelectual normal) y, por lo tanto, representaría un grupo vulnerable (Wieland y Zitman, 2016). Así mismo, hay autores que previamente han aplicado este límite para dividir una muestra de pacientes con psicosis basadas en si el CI se sitúa en el promedio o por debajo del mismo (Ruiz et al., 2007).

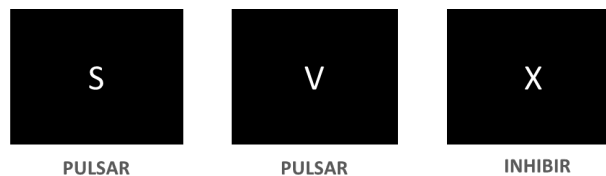
A continuación, se detallan las tareas aplicadas en la evaluación cognitiva, agrupadas según los dominios cognitivos correspondientes (resumidas en Tabla 7)

5.6.2. Atención y velocidad de procesamiento

Índice de tiempo de reacción en la prueba de atención *Conners' Continuous Performance Test-II (CPT-II; Conners, 2000)*.

Se aplicó la prueba de atención *Conners' Continuous Performance Test-II (CPT-II)* desarrollada por Keith Conners (Conners, 2000) en su formato “estándar”. Se trata de una prueba diseñada para fines clínicos y de investigación que evalúa atención sostenida. Es una tarea que se administra a través del ordenador y que muestra al sujeto una sucesión de letras blancas, de tamaño predeterminado (5 cm de altura x 2 cm de ancho aproximadamente) sobre un fondo oscuro. La tarea consiste en pulsar a una tecla determinada cada vez que aparezca una letra, excepto cuando aparezca la letra “X” (ver Figura 7). Cada letra tiene un tiempo de exposición de 250 milisegundos. La tarea tiene una duración aproximada de en torno a 15 minutos, durante los cuales se suceden seis bloques divididos en tres sub-bloques con 20 letras presentadas en cada uno de ellos. Los sub-bloques se diferencian por presentar diferente intervalo entre estímulos: 1, 2 o 4 segundos. El orden de los intervalos entre estímulos varía entre los 6 bloques.

Figura 7. Ejemplo de ítems del test de ejecución continua (CPT-II). Se pide al sujeto que pulse cada vez que aparezca una letra excepto cuando la letra sea la “X”



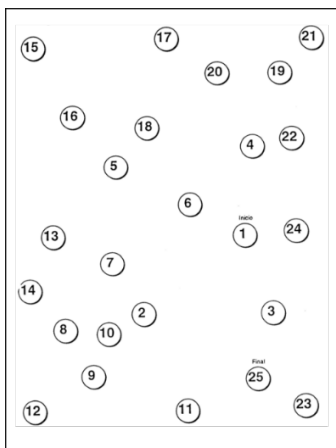
La tarea en sí, va precedida de unas instrucciones que lee el sujeto y una sesión de práctica mediante la cual, el/la evaluador/a supervisa la correcta comprensión de la tarea. El parámetro de tiempo de reacción indica la velocidad de respuesta del sujeto (por encima de 900 milisegundos se consideraría más lento que el promedio o déficit atencional).

Trail Making-Parte A (Reitan y Wolfson, 1993), tiempo total en completar la prueba.

Se trata de una prueba diseñada en Estados Unidos como parte de una batería más amplia para medir la inteligencia general (*Army Individual Test of General Ability, (Adjutant General's Office, 1944)*). El test está formado por dos partes, A y B. En la parte A, se muestra al participante una hoja de papel tamaño DIN A-4 en la que hay números del 1 al 25 dentro de unos círculos distribuidos de forma aleatoria (ver Figura 8). La tarea

consiste en que el participante una los números de forma consecutiva lo más rápido que pueda sin levantar el lápiz del papel. Si el sujeto comete un fallo en la secuencia de números, se le indica para que rectifique (Reitan y Wolfson, 1993), con el consecuente incremento en el tiempo total de la realización de la prueba. Para este estudio no se contabilizaron los errores cometidos, sino que se tuvo en cuenta el tiempo total en segundos de realización de la prueba *Trail Making-Parte A*.

Figura 8. Test del trazado Parte A (TMT-A)



Además de ser una tarea de atención selectiva, evalúa otras funciones relacionadas con el lóbulo frontal: como el rastreo visual (capacidad para localizar diferentes elementos en un tiempo predeterminado), velocidad de procesamiento de información y capacidad de coordinación visuo-motora (Strauss et al., 2006).

Subtest de dígitos-orden directo de la escala WAIS-III

Es una de las tareas que conforman el subtest de dígitos de la escala de inteligencia Wechsler WAIS-III (Wechsler, 2001a), que, a su vez, está incluido junto con “Letras y Números” y “Aritmética” en el cálculo de memoria de trabajo. En esta tarea el evaluador lee una secuencia de dígitos en voz alta, que el participante tiene que repetir inmediatamente en el mismo orden escuchado. Comienza con una secuencia de dos dígitos, y continúa hasta nueve dígitos. El nivel de dificultad aumenta de acuerdo con el aumento de número de ítems (cantidad de números que el sujeto tiene que repetir). El *span* de dígitos, *span* atencional o número de estímulos que se pueden atender secuencialmente a corto plazo, hace referencia a la secuencia máxima que es capaz de decir correctamente el participante (Lezak et al., 2004)

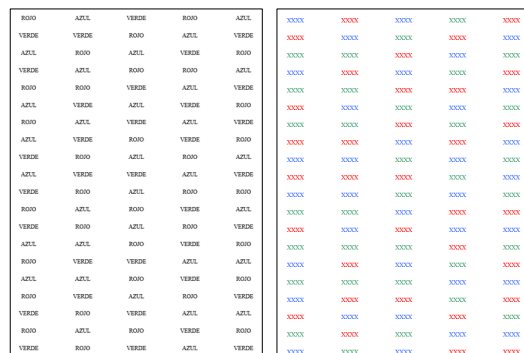
Test de Stroop, lámina-palabras y lámina-colores (Golden, 2001).

Se trata de una prueba diseñada para evaluar la resistencia a la interferencia o capacidad de inhibición de una respuesta predominante. El test consta de tres láminas (hojas tamaño DIN-A4) que presentan 100 ítems distribuidos en cinco columnas de 20 ítems cada una. El evaluador registra en los tres casos el número de ítems alcanzado en 45 segundos:

- a) Lámina uno: la velocidad del participante para leer nombres de colores. Para ello se pide al sujeto que lea lo más rápido que pueda una lista de nombres de colores. En la lámina aparecen de forma aleatoria las palabras “rojo”, “verde” y “azul” escritos en tinta negra.
- b) Lámina dos: La velocidad para nombrar colores. Se le pide al sujeto que denomine lo más rápido posible una lista de colores impresos. Se presentan de forma aleatoria los colores rojo, verde o azul impresos en series de letras X (ej. **XXXX**) De nuevo, el evaluador registra el número de ítems alcanzado en 45 segundos.
- c) Lámina tres: La velocidad para nombrar el color de la tinta en el cual está escrito una palabra incongruente con el color. Es decir que no coinciden el color de la tinta de la palabra y la palabra en sí (ej. **VERDE**).

Dentro del dominio de atención y velocidad de procesamiento, se incluyen únicamente las dos primeras medidas de a) velocidad para leer colores; y b) velocidad para nombrar colores (ver Figura 9). Estas subtareas ponen a prueba la velocidad de procesamiento de información de carácter verbal y visual.

Figura 9. Tarea “Stroop”: parte a) velocidad para leer colores; y b) velocidad para nombrar colores.



Para este estudio se utilizó la versión versión española (Golden, 2001). La fiabilidad del test Stroop evaluada a través del método test-retest es consistente a través de las

diferentes versiones. Jensen (1965) obtuvo índices de 0.88, 0.79 y 0.71 para puntuaciones directas.

5.6.3. Memoria de trabajo

Subprueba de dígitos en ordenación inversa de la escala Weschler WAIS-III (Weschler, 2001a), WISC-R (Weschler et al., 2001b) o WISC-IV (Weschler, 2003).

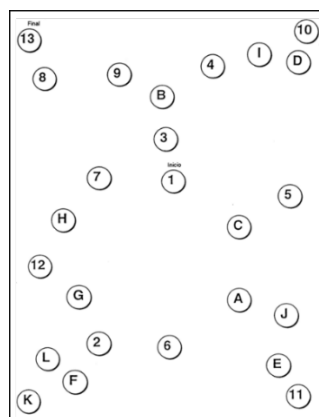
En esta tarea, se pide al participante que repita series de números en orden inverso al que los recita el examinador. La prueba comienza con una secuencia de dos dígitos que va incrementando su amplitud de dígitos progresivamente, aumentando con ello la dificultad de la tarea. La tarea finaliza cuando el participante no repite correctamente las dos secuencias con un mismo número de dígitos de un ítem determinado. A través de esta tarea, se obtiene una puntuación de memoria de trabajo para material verbal. En relación al modelo de memoria de trabajo de Baddeley y Hitch (Baddeley y Hitch, 1974) esta tarea nos proporciona información relativa a la amplitud del *bucle Articulatorio*, que hace referencia a la capacidad para mantener almacenada información verbal en memoria a corto plazo (Baddeley, 2003).

Subprueba de números y letras de la escala escala Weschler WAIS-III (Weschler, 2001a), WISC-R (Weschler et al., 2001b) o WISC-IV (Weschler, 2003)

Esta prueba es uno de los subtest que componen el subíndice de memoria de trabajo de la escala Weschler. Se trata de una tarea de una mayor complejidad que la anterior. En ella el examinador recita una serie de letras y números mezclados (p. ej., A-3-5-1-B) que el participante debe repetir diciendo, en primer lugar, los números en orden ascendente y, en segundo lugar, las letras en orden alfabético (es decir, 1-3-5-A-B). El participante tiene cinco ítems de práctica, en los que el/la evaluador/a corrige los errores para garantizar la adecuada comprensión de la tarea. La prueba finaliza cuando el participante falla en tres secuencias de un ítem concreto (con mismo número de dígitos y letras). Esta tarea proporciona información acerca del tercer componente del modelo de memoria de trabajo propuesto por Baddeley y Hitches (Baddeley, A. y Hitch, 1974): el ejecutivo central. Esta parte del modelo determina si la información que se necesita mantener de forma temporal, lo hará en el bucle fonológico o la agenda visuoespacial y se considera un mecanismo mediante el cual dicha información puede ser inspeccionada, transformada y manipulada (Baddeley, Alan, 2003).

La prueba Trail Making-Parte B (Reitan y Wolfson, 1993). Como se ha mencionado anteriormente, el test de trazado (Reitan y Wolfson, 1993) está formado por dos partes, A y B. En la parte B, al igual que en la parte A, el material se trata de una hoja de tamaño DIN A-4 en la cual en este caso aparecen números del 1 al 13 y letras de la A a la L rodeados por un círculo y distribuidos de forma aleatoria por el folio (ver Figura 10). En esta ocasión se pide al participante que una los números y las letras mediante un solo trazo de forma alterna y siguiendo el orden ascendente para los números y el orden alfabético para las letras. El participante tiene que unir correctamente los ítems lo más rápido que pueda sin levantar el lápiz del papel. Si el sujeto comete un fallo en la secuencia de números, se le interrumpe rápidamente para indicarle el fallo, que rectifique y continúe (Reitan y Wolfson, 1993), con el consecuente incremento en el tiempo total de la realización de la prueba. Para este estudio no se contabilizaron los errores cometidos, sino que se tuvo en cuenta el tiempo total en segundos de completar la prueba *Trail Making-Parte B*.

Figura 10. Test del trazado Parte B (TMT-B)



La parte B del test de trazo requiere de atención selectiva y dividida para alternar entre dos series. Implica así mismo, la memoria de trabajo necesaria para almacenar temporalmente información de cada una de las dos series para poder realizar correctamente la alternancia de ambas secuencias (Sánchez-Cubillo et al., 2009). También implica flexibilidad y control ejecutivo (Strauss et al., 2006)

5.6.4. Memoria y aprendizaje verbal

El Test de Aprendizaje verbal España-Complutense (TAVEC; Benedet, et al., 2001) es la versión española del *California Verbal Learning Test* (CVLT). Se trata de una prueba diseñada para evaluar las funciones de aprendizaje y memoria a partir de los 16 años. A aquellos participantes menores de 16 años se administró el test equivalente TAVECI

(Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense, Infantil; Benedet et al., 2001). La prueba consiste en una lista (lista A) de 16 palabras (15 en la versión infantil) que el individuo debe aprender durante 5 ensayos de recuerdo libre. A continuación, se presenta una lista de interferencia (lista B), tras la cual se evalúa el recuerdo a corto plazo. Seguidamente, le sucede una demora de aproximadamente 20 minutos, tras la cual se evalúa el recuerdo a largo plazo de la lista. Por último, se realiza al sujeto una prueba de reconocimiento en la que se incluyen además de las palabras de la lista de aprendizaje (lista A), palabras de interferencia de la lista B, palabras de las mismas categorías semánticas que las palabras de la lista A, palabras con relación fonética y palabras sin relación semántica ni fonética.

Las variables obtenidas mediante el test TAVEC o TAVECI empleadas en el presente estudio son: puntuación total de aprendizaje, puntuación de recuerdo a corto plazo, puntuación de recuerdo a largo plazo total y puntuación de reconocimiento.

5.6.5. Funciones ejecutivas

Trail Making Test, tiempo en completar TMT-Parte B menos el tiempo en completar TMT-Parte-A.

La prueba *Trail Making Test* Parte B, además de requerir de atención selectiva, rastreo visual y capacidad de coordinación visuo-motora, añade al TMT-Parte A la capacidad de alternancia entre dos series. Dado que las dos tareas TMT-A y TMT-B comparten los procesos básicos de atención, búsqueda visual de estímulos, procesamiento de información y velocidad de coordinación visuo-motora, la diferencia en tiempo total de ejecución entre las tareas TMT-B y TMT-A se atribuye principalmente al coste cognitivo que implica la alternancia entre dos series, lo que representa un indicador de control cognitivo y flexibilidad cognitiva (Strauss et al., 2006). En base a este razonamiento se ha demostrado que la puntuación derivada de la sustracción “Parte B – Parte A”, se puede considerar como un buen índice de funcionamiento ejecutivo (Sánchez-Cubillo et al., 2009).

Tarea de fluidez verbal o Test de Asociación Controlada de Palabras (*Controlled Oral Word Association Test*, COWAT). Es una subescala de la *Iowa Screening Battery for Mental Decline* (Eslinger et al., 1984) que consiste en pedir al participante que diga todas las palabras que le sea posible evocar durante un minuto en función de una clave fonética. La clave fonética en este caso consiste en pedir al participante que diga

palabras que empiecen por cada una de las letras F-A-S, (las más comúnmente utilizadas; Spreen y Strauss, 1998). El sujeto dispone de un minuto para evocar tantas palabras como le sea posible para cada letra, evitando nombres propios. Se trata de una prueba de breve aplicación y alta sensibilidad frente a la disfunción ejecutiva (Lezak et al., 2004). El evaluador registra cada una de las palabras evocadas para cada una de las letras y anota el número total de respuestas correctas. A continuación, se pide al participante que evoque tantas palabras como le sea posible pertenecientes a la categoría semántica “nombres de animales”. El examinador anota todos los nombres de animales que produce el participante durante un minuto, sin tener en cuenta la letra por la que comienzan (Peña-Casanova, 1990).

La prueba de fluidez verbal se considera una tarea de funciones ejecutivas porque requiere de control cognitivo, para iniciar la búsqueda de acuerdo a unos criterios inhibiendo aquellas palabras que no responden a esos criterios. En especial, la tarea de fluidez fonética que implica una búsqueda no rutinaria en el léxico basada en una letra específica y requiere de una constante monitorización de dicha búsqueda, del mantenimiento del esfuerzo en la búsqueda y de la implementación de nuevas estrategias de recuperación de material verbal cuando las actuales no funcionan (Lezak et al., 2004).

Test Stroop, efecto interferencia palabra-color y puntuación de interferencia (Golden, 2001).

Como se explicó anteriormente, esta prueba está diseñada para evaluar resistencia a la interferencia o capacidad de inhibición de una respuesta predominante. Las dos primeras subpruebas evalúan la velocidad para leer nombres de colores y la velocidad para nombrar colores respectivamente. La tercera lámina, es la que evalúa la resistencia a la interferencia o capacidad de inhibición de una conducta aprendida y automatizada, a través de mostrar una lista de palabras impresas en un color no congruente con el contenido verbal (ej. ROJO; ver Figura 11), y pidiendo al sujeto que denomine lo más rápido posible los colores de la tinta en la que están impresas las palabras, obviando el contenido verbal y por tanto inhibiendo el proceso automatizado de lectura. El evaluador interrumpe al sujeto cada vez que cometa un error, para que emita la respuesta correcta, lo que conlleva un aumento en el tiempo de ejecución y un menor número de aciertos. La puntuación directa obtenida es el número de ítems correctos en 45 segundos.

Figura 11. Tarea “Stroop” lámina “efecto stroop” que evalúa la inhibición de una conducta automatizada. El sujeto tiene que nombrar el color de la tinta ignorando la palabra escrita.

VERDE	ROJO	VERDE
ROJO	AZUL	ROJO
VERDE	VERDE	AZUL

Partiendo de las puntuaciones derivadas de las 3 láminas se extraen las siguientes puntuaciones para calcular la capacidad de resistencia a la interferencia.

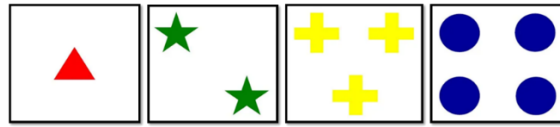
- P: total de palabras leídas en la primera lámina en 45 segundos.
- C: total de colores correctamente denominados en 45 segundos.
- PC: Número de elementos correctamente nombrados en la tercera lámina en 45 segundos

A partir de estas puntuaciones, el test ofrece dos índices relacionados con el funcionamiento ejecutivo: 1) la puntuación “palabra-color”, que corresponde con el número de ítems correctos en la tercera lámina; y 2) la puntuación “interferencia” que se obtiene a partir de las tres puntuaciones mediante la fórmula: $PC - PC'$, donde $PC' = P \times C / P + C$. Ambas puntuaciones, “palabra-color” e “interferencia” fueron incluidas en el cálculo del dominio funciones ejecutivas.

Test de Clasificación de Cartas Wisconsin (Grant y Berg, 2001):

Esta prueba está diseñada para evaluar razonamiento abstracto y la habilidad para desarrollar y mantener estrategias de solución de problemas. Consta de 4 tarjetas-estímulo con dibujos de cuatro formas, colores y número de figuras que se colocan en fila frente al sujeto ordenadas siguiendo la siguiente secuencia: un triángulo rojo, dos estrellas verdes, tres cruces amarillas y cuatro círculos azules (ver Figura 12). Al participante se le entregan dos tacos de tarjetas-respuestas de 64 tarjetas cada uno, que contienen las mismas figuras de las cartas clave (triángulo, estrella, cruz o círculo), con diferentes variaciones con respecto al número de figuras (uno, dos, tres o 4) y el color de las figuras (rojo, verde, amarillo o azul).

Figura 12. Tarjetas-estímulo del Test de Clasificación de Cartas Wisconsin que se colocan en frente al sujeto.



La indicación que se da al sujeto es que tiene que emparejar cada una de las tarjetas del mazo, con las tarjetas clave de la forma que le parezca adecuada. Con cada emparejamiento que el participante hace, el examinador le informa de si dicho emparejamiento es correcto o incorrecto en base a un criterio que puede ser: a) emparejar por color; b) emparejar por forma; y c) emparejar por número. El criterio de emparejamiento va cambiando a lo largo de la prueba y en ningún momento el examinador le indica este cambio, únicamente responde “correcto” o “incorrecto” según corresponda. Cuando el sujeto logra realizar diez emparejamientos consecutivos correctos, se cambia de categoría sin avisarle. De esta forma, el participante ha de utilizar la información proporcionada por el evaluador para establecer un nuevo criterio de clasificación. La secuencia de categorías que sigue el examinador es “color-forma-número-color-forma-número”. La prueba termina cuando consigue completar seis categorías o cuando agota las 128 tarjetas-respuesta con un número inferior de categorías. Las tarjetas respuestas están numeradas para asegurar el mismo orden de presentación en todos los casos y se asegura que haya alternancia de color, forma y número de las figuras. Se puntúan, además del número de categorías completas, los intentos hasta completar la primera de ellas, las respuestas, los errores y los errores perseverativos. Se considera que un error es perseverativo cuando el sujeto, a pesar de haber cometido un error siguiendo un determinado criterio de emparejamiento, insiste en continuar realizando otros emparejamientos en base a ese mismo criterio incorrecto.

Se trata de una tarea de resolución de problemas que implica principalmente la capacidad de formación de conceptos para acertar con la categoría correcta vigente en cada momento, y la flexibilidad cognitiva para responder a la retroalimentación y poder cambiar de criterio cuando se rompe la inercia de la serie de respuestas correctas. Además, conseguir completar las 6 categorías exige que el participante sea capaz de mantener el principio de clasificación correcto siendo capaz de ignorar los estímulos que causan interferencia. Por todo ello, se trata de una tarea asociada a las funciones ejecutivas (Lezak et al., 2004) ampliamente utilizada como medida de este dominio tanto en ámbitos clínicos como en investigación (Chiu y Lee, 2019). En el presente estudio se

incluyeron las variables: número de errores, número de errores perseverativos y número de categorías completadas.

5.6.6. Transformación de las puntuaciones derivadas de las pruebas neuropsicológicas en puntuaciones z

Para minimizar el efecto de la edad y nivel educativo, tanto la muestra de pacientes con un PEP como el grupo de comparación de participantes control se dividieron al inicio del estudio en cuatro grupos de edad: 9-15; 15-18; 18-25; 25-35. Las puntuaciones directas de cada una de las pruebas cognitivas que completaron los sujetos PEP se convirtieron en puntuaciones estandarizadas o puntuaciones z (con media = 0 y desviación estándar = 1). Las transformaciones se realizaron según el desempeño del grupo control en la evaluación neuropsicológica correspondiente tomada como población de referencia. El cálculo de la puntuación z se realizó restando a la puntuación directa (PD) obtenida por el sujeto, la media de su grupo de referencia (en este caso, el grupo de sujetos controles que corresponda por rango de edad) (M) y dividiendo a continuación el resultado por la desviación estándar de dicho grupo de referencia (DE; Fig. 13).

Figura 13. Cálculo de la puntuación z

$$z = \frac{PD - M}{DE}$$

En el caso del grupo control, las puntuaciones z se calcularon manteniendo los mismos grupos de edad (9-15; 15-18; 18-25; 25-35) en función de su propia media y DE.

Todas las puntuaciones z se calcularon de tal manera que las puntuaciones más altas siempre reflejan un mejor desempeño. Para ello se cambió el signo de la puntuación z (de positivo a negativo cuando correspondía) de aquellas pruebas donde una puntuación directa más alta indica un desempeño más pobre (tiempo para completar la Prueba de Trazado, Parte A (TMT-A) y Parte B (TMT-B), tiempo de reacción en la prueba CPT y errores WCST). Las puntuaciones z se truncaron en +/- 4, para evitar variables con casos atípicos.

Las puntuaciones de cada prueba neuropsicológica individual enumerada en la Tabla 7 se utilizan para calcular las puntuaciones resumidas (promediadas) del dominio cognitivo correspondiente.

5.7. Aspectos éticos de la investigación

Ambos estudios se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki y los protocolos fueron aprobados por el Comité de Ética de cada centro clínico participante (código de identificación del proyecto CAFEPS: G03032; y PEPs: 2008/4232).

La doctoranda ha participado activamente en reclutamiento de nuevos individuos con PEP y controles, en la coordinación de las evaluaciones correspondientes a las visitas basal y 2 años, así como también ha llevado a cabo las correspondientes evaluaciones neuropsicológicas y realizado el diseño clínico y experimental del presente trabajo.

El presente estudio ha sido desarrollado por completo por la doctoranda, creando un diseño experimental específico que integra datos procedentes de dos proyectos multicéntricos con metodología compartida, CAFEPS (Castro-Fornieles et al., 2007) y PEPs (Bernardo et al., 2013), con el objetivo de contar con una muestra suficientemente amplia para el contraste de hipótesis. Para ello, la doctoranda ha llevado a cabo la armonización de las bases de datos correspondientes a los proyectos mencionados. La base de datos específica y únicamente diseñada para la realización de la presente tesis, es por tanto el resultado de una exhaustiva labor de homogeneización de cada una de las variables examinadas procedentes de la evaluación clínica, neuropsicológica y características sociodemográficas de los sujetos reclutados. Así mismo la doctoranda ha realizado los análisis estadísticos pertinentes.

Fruto de este trabajo, un análisis parcial de los resultados de esta tesis doctoral ha sido publicado (ver Anexo 6): Molina-García, M., Fraguas, D., del Rey-Mejías, Á., Mezquida, G., Sánchez-Torres, A. M., Amoretti, S., ... y Parellada, M. (2021). The Role of Premorbid IQ and Age of Onset as Useful Predictors of Clinical, Functional Outcomes, and Recovery of Individuals with a First Episode of Psychosis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(11), 2474.

5.8. Análisis de datos

En primer lugar, se examinó la distribución de las variables continuas (medidas sociodemográficas, clínicas y evaluación cognitiva) mediante la prueba de Kolmogorov–Smirnov. La igualdad de la varianza entre subgrupos se evaluó mediante la prueba de Levene. Las características demográficas y clínicas de la muestra se analizaron mediante

estadística descriptiva (frecuencias o media y desviación estándar, de acuerdo al tipo de variable).

5.8.1. Comparación transversal de los subgrupos

A continuación, las diferencias entre subgrupos se examinaron utilizando análisis de varianza de un factor (ANOVA) para las variables continuas y chi-cuadrado para las variables categóricas. Para corregir por comparaciones múltiples en el caso de ANOVA se aplicaron los métodos post-hoc de Bonferroni en los casos en los que se cumplía el supuesto de homocedasticidad, y el procedimiento de Games-Howell cuando las varianzas eran distintas. Cuando se empleó chi-cuadrado, se aplicó el método post-hoc y Benjamini Hochberg (Hochberg, 1988). Para calcular los tamaños del efecto, se empleó la d de Cohen para las comparaciones por pares de ANOVA post-hoc (efecto pequeño $d > 0,2$, efecto medio $d > 0,5$, efecto grande, $d > 0,8$) y la V de Cramer para comparaciones por pares de chi-cuadrado (efecto pequeño $V > 0,1$, efecto medio $V > 0,3$ y efecto grande $V > 0,5$). Además, se llevaron a cabo análisis secundarios a través de análisis de covarianza (ANCOVA) para explorar los efectos potenciales de la medicación antipsicótica y sexo como posibles variable de confusión.

5.8.2. Comparación de trayectoria longitudinal de los subgrupos

Para examinar las diferencias en las trayectorias cognitivas, clínicas y funcionales entre subgrupos, realizamos un análisis de varianza de dos factores de efectos mixtos para evaluar los efectos principales de grupo, tiempo y de la interacción de grupo x tiempo sobre las puntuaciones en los diferentes dominios cognitivos, el funcionamiento global (puntuaciones GAF / c-GAF) y la gravedad de síntomas (puntuaciones PANSS). Además, se obtuvo el parámetro Eta-cuadrado parcial (η^{p2}) como medida del tamaño del efecto (efecto pequeño $\eta^{p2} > 0,01$, efecto medio $\eta^{p2} > 0,06$ y efecto grande $\eta^{p2} > 0,14$).

Además, se realizó un análisis ANOVA de un factor de medidas repetidas para determinar si había un cambio estadísticamente significativo en las puntuaciones obtenidas para cada dominio cognitivo entre la evaluación basal y la evaluación de seguimiento a los dos años en cada subgrupo.

5.8.3. Exploración del valor predictivo del cociente intelectual premórbido y de la edad de inicio de síntomas psicóticos

Para examinar el valor predictivo del CIp y la edad de inicio en el funcionamiento global a los dos años de seguimiento (puntuaciones GAF / c-GAF) usamos un modelo de

regresión múltiple jerárquica, introduciendo el Clp y la edad de inicio en el primer bloque (usando el método “introducir”), y en el segundo bloque, ingresamos dimensiones clínicas al inicio del estudio que se correlacionaron significativamente con las puntuaciones GAF / c-GAF en los análisis bivariados (diagnóstico clínico, puntuaciones de las subescalas PANSS) utilizando el método directo. La variable de diagnóstico se utilizó como variable dicotómica, “Trastorno del Espectro de la Esquizofrenia” / “Psicosis afectivas y Otras Psicosis” con este último grupo como categoría de referencia.

Además, para probar la capacidad predictiva del Clp y la edad de inicio de psicosis para la recuperación clínica a los dos años de seguimiento, realizamos un análisis de regresión logística simple y una regresión logística múltiple. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando IBM SPSS Statistic para Windows Versión 26.0, IBM Corp., Armonk, NY, 2019.

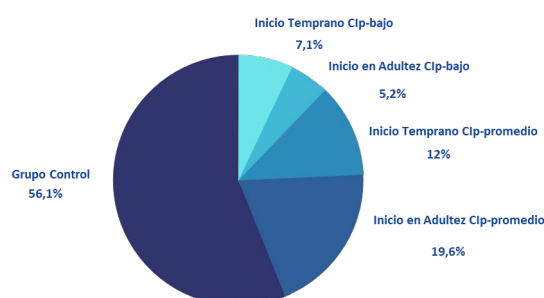
Resultados

6. Resultados

6.1. Descripción de la muestra

La muestra de participantes reclutados incluyó 255 individuos con un PEP de entre 10 y 36 años y 326 participantes control. La muestra total de individuos con un PEP, fue dividida de acuerdo a los dos criterios relacionados con las variables de interés anteriormente mencionados (ver apartado 5.3): la edad de inicio de síntomas psicóticos y el CI-p de los individuos. Como resultado, se obtuvieron cuatro grupos: el grupo 1, de individuos que presentaron inicio temprano de psicosis (<18 años) y un CI-p/bajo (N = 41, 16,1%); El grupo 2, de individuos con inicio de psicosis en la etapa adulta (≥ 18 años) y CI-p/bajo (N = 30, 11,8%); El grupo 3, de individuos con inicio temprano de psicosis y CI-p/promedio (N = 70, 27,5%); y el grupo 4, de individuos con inicio de psicosis en la etapa adulta con CI-p/promedio (N = 114, 44,7%). En la Figura 14 se puede observar la distribución de la muestra total de pacientes y controles del estudio.

Figura 14. Distribución de la muestra total de individuos con un PEP y controles.



6.2. Características sociodemográficas y clínicas en individuos con un PEP

6.2.1. Diferencias entre la muestra PEP y la muestra control

Las características sociodemográficas de la muestra global de individuos con un PEP y de la muestra de participantes control se resumen en la Tabla 8. No se encontraron diferencias significativas con respecto a la edad basal de los participantes con un PEP y participantes control, ni en relación a la distribución del sexo de ambos grupos. Respecto al CI-p encontramos diferencias entre el grupo de individuos con un PEP y el grupo control, con el primero presentando un CI-p menor (ver Tabla 8). Así mismo, se

encontraron diferencias en el estatus socioeconómico de los participantes de ambos grupos. El “grupo PEP” incluyó un porcentaje mayor de participantes en el rango de estatus *medio – medio-bajo – bajo* que el grupo control, mientras que un mayor porcentaje de sujetos control presentaron un rango de estatus *medio – medio-alto – alto*.

6.2.2. Diferencias entre subgrupos.

Así mismo, en la Tabla 8 se resumen las características sociodemográficas de la muestra global de individuos con un PEP y de los correspondientes subgrupos obtenidos en función de la agrupación por edad de inicio de síntomas psicóticos y el CI-p. No se encontraron diferencias significativas con respecto al nivel socioeconómico entre los cuatro subgrupos de individuos con un PEP. Con respecto a la distribución del sexo de los participantes se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos de individuos con inicio en la etapa adulta con CI-p/bajo y CI-p/promedio, con un mayor porcentaje de mujeres en el subgrupo de ≥ 18 -CI-p/bajo que en el subgrupo de ≥ 18 -CI-p/promedio. Con respecto al ajuste premórbido en la infancia, el subgrupo de pacientes < 18 -CI-p/bajo presentó una puntuación significativamente inferior que el subgrupo ≥ 18 -CI-p/promedio (menor ajuste premórbido). No se encontraron diferencias en cuanto al ajuste premórbido en la infancia entre los subgrupos que comparten edad de inicio (entre los dos subgrupos de inicio temprano o entre los dos subgrupos de inicio en la etapa adulta), ni entre los subgrupos que coinciden en rango de CI-p (CI-p bajo o CI-p promedio). Con respecto al tiempo de psicosis no tratada o DUP, el subgrupo de pacientes < 18 -CI-p/bajo es el que presenta la menor duración de tiempo sin tratamiento y difiere significativamente del grupo ≥ 18 -CI-p/bajo, que es el subgrupo que muestra una mayor duración de psicosis no tratada.

Con respecto al diagnóstico, ambos subgrupos de inicio temprano (CI-p/bajo y CI-p/promedio) presentaron un mayor porcentaje de diagnóstico de “trastorno del espectro de la esquizofrenia” en comparación con el subgrupo ≥ 18 -CI-p/bajo, pero no con respecto al subgrupo ≥ 18 -CI-p/promedio. Además, ambos subgrupos con inicio temprano presentaron un mayor porcentaje de individuos con diagnóstico de “psicosis afectivas”, en comparación con los subgrupos de inicio en la adultez. Los subgrupos de inicio en la adultez por su parte, presentaron significativamente más individuos con diagnóstico de “otras psicosis” en comparación con el subgrupo de < 18 -CI-p/promedio (ver Tabla 8).

Tabla 8. Características sociodemográficas del grupo control y de la muestra total de individuos que han experimentado un PEP y de los subgrupos clasificados como: inicio temprano y CI-p/bajo, inicio en adultez y CI-p/bajo, inicio temprano y CI-p/promedio, inicio en adultez y CI-p/promedio.

Puntuaciones Clínicas	Grupo control	Muestra total PEP			1	2	3	4				
					Inicio Temprano	Inicio en Adultez	Inicio Temprano	Inicio en Adultez				
media (DE) [95% IC]	N= 326	N = 255			CI-p bajo		CI-p promedio		Estadístico	Comparación Post-Hoc		
			T/ χ^2 (d.f.)	Sig. (p)	N = 41	N = 30	N = 70	N = 114	F/ χ^2 (g.l.)	Sig. (p)	Comparaciones por pares	p
Edad de inicio de psicosis		21,31 (6,03) [20,56–22,05]			15,9 (1,78) [15,34–16,47]	23,31 (4,60) [21,60–25,03]	16,18 (1,55) [15,81–16,55]	25,87 (4,96) [24,95–26,80]				
Edad visita basal	22,21 (6,36) [21,52–22,91]	21,66 (6,06) [20,91–22,41]	1,044 (579)	0,21	16,17 (1,77) [15,61–16,73]	23,80 (4,69) [22,05–25,56]	16,48 (1,59) [16,10–16,86]	26,25 (4,93) [25,34–27,17]				
Cociente Intelectual Premórbido	106,69(13,79) [105,11–08,28]	91,65 (15,31) [89,76–93,54]	12,12 (548)	<0,001	71,59 (7,19) [69,31–73,86]	74,83 (6,22) [72,51–77,16]	97,36 (11,51) [94,61–100,1]	99,78 (10,51) [97,83–101,73]				
Sexo N (%) Mujer	114 (35)	83 (32,5)	0,74 (1)	0,54	14 (34,1)	16 (53,33)	23 (32,9)	30 (26,3)	7,97	0,047 ^b	2 > 4	0,005
Estatus Socio-económico parental–N (%)												
Alto	79 (24,5)	48 (19,0)			7 (17,1)	4 (13,3)	11 (16,2)	26 (22,8)	13,76 (12)	0,32 ^b		
Medio-Alto	54 (16,7)	31 (12,3)			6 (14,6)	1 (3,3)	9 (13,2)	15 (13,2)				
Medio	97 (30)	62 (24,5)	20,04 (4)	<0,001	4 (9,8)	9 (30,0)	19 (27,9)	30 (26,3)				
Medio-Bajo	78 (24,1)	79 (31,2)			17 (41,5)	11 (36,7)	18 (26,5)	33 (28,9)				
Bajo	15 (4,6)	33 (13,0)			7 (17,1)	5 (16,7)	11 (16,2)	10 (8,8)				
DUP		129,79 (124,61) [114,30–145,28]			95,32 (109,49) [60–76–129,87]	180,69 (114,44) [137,15–224,21]	111,14 (11,31) [84,40–137,89]	140,72 (135,30) [115,39–166,06]	3,57 (3)	0,015 ^a	2 > 1	0,027
PAS infancia		0,73 (0,18) [0,71–0,75]			0,67 (0,2) [0,61–0,74]	0,69 (0,22) [0,60–0,78]	0,72 (0,19) [0,68–0,77]	0,77 (0,15) [0,73–0,79]	3,14 (3)	0,026 ^a	1 < 4	0,04
Dosis media diaria AP visita basal		522,30 (401,08) [181,08–246,67]			505,37 (527,58) [338,84–671,88]	681,42 (421,14) [518,12–844,72]	348,47 (192,72) [302,17–394,76]	596,46 (404,87) [520,30–672,62]	7,65 (3)	<0,001 ^a	3 < 2 3 < 4	0,001 <0,001
Dosis media diaria AP visita 2 años		213,88 (261,11) [181,09–246,67]			280,58 (291,81) [184,66–376,50]	298,86 (330,56) [176,01–301,07]	238,54 (252,34) [176,01–301,07]	154,69 (221,36) [113,44–195,95]	4,17 (3)	0,007 ^a	4 < 2	0,04
Diagnóstico visita basal N (%)												
Trastornos del Espectro de la Esquizofrenia		128 (50,2)			23 (56,1)	11 (36,7)	42 (60)	52 (45,6)	30,26 (6)	0,001 ^b	TEE 1, TEE3 > TEE 2	0,008/<0,001
Psicosis Afectivas		47 (18,4)			11 (26,8)	3 (10)	19 (27,1)	14 (12,3)			PA 1 > PA 2, PA 4	0,007/0,023
Otras Psicosis		80 (31,4)			7 (17,1)	16 (53,3)	9 (12,9)	48 (42,1)			PA 3 > PA 2, PA 4	0,001/<0,001
											OP 2 > OP 1, OP 3	0,007/0,023
											OP4 > OP 1, OP 3	0,001/<0,001

Nivel de significación p < 0,05. Abreviaturas: PEP = primer episodio de psicosis; Cip bajo = Cociente Intelectual premórbido < 85; Cip promedio = CI premórbido ≥ 85; SES = estatus socioeconómico de los padres utilizando el índice de dos factores de posición social de Hollingshead (Hollingshead y Redlich, 2007). DUP = duración de la psicosis no tratada. El DUP se calculó como el número de días entre la primera manifestación de síntomas psicóticos y el inicio del tratamiento. PAS = Escala de ajuste premórbido PAS (Cannon-Spoor, Potkin y Wyatt, 1982) basada en información de pacientes y padres o parientes cercanos. AP = antipsicótico. El diagnóstico se evaluó al inicio del estudio y se revisó a los dos años. Trastornos del espectro de la esquizofrenia, que incluyen: esquizofrenia (72, 28.2%), trastorno esquizofreniforme (44, 17.3%) y esquizoafectivo (12, 4.7%). PA = Psicosis afectivas que incluyen: trastorno bipolar I y II (39, 15.3%), trastorno depresivo con síntomas psicóticos (8, 3.1%). OP = otras psicosis que incluyen: trastornos psicóticos breves (34, 13.3%), psicosis no especificadas (46, 18.1%). a = Comparación de ANOVA por pares corregida con Bonferroni. b = la significación de χ^2 para comparaciones múltiples se corrigió con el método de Benjamini Hochberg.

Respecto al tratamiento farmacológico con antipsicóticos, en la visita basal, el subgrupo <18-CI-p/promedio presentó una dosis diaria de tratamiento antipsicótico significativamente menor que ambos subgrupos con inicio de psicosis en la etapa adulta (≥ 18 -CI-p/bajo y ≥ 18 -CI-p/promedio). A los dos años de seguimiento, se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos de inicio en la etapa adulta donde el subgrupo de inicio ≥ 18 -CI-p/bajo obtuvo una dosis diaria de prescripción de antipsicóticos significativamente mayor que el subgrupo con inicio ≥ 18 -CI-p/promedio. No se encontraron diferencias significativas en la prescripción de antipsicóticos entre los dos subgrupos con inicio temprano de psicosis (ver Tabla 8).

Para descartar sesgos debido a la inclusión de la muestra final de sujetos en el presente trabajo, se realizó una comparación de la muestra de individuos con un PEP que completaron las evaluaciones requeridas (evaluación clínica y funcional tanto en la visita basal como a los dos años, evaluación del CI-p y evaluación neuropsicológica en el momento basal) con aquellos individuos PEP que no las completaron. Como resultado de esta comparación, no encontramos diferencias entre los individuos que completaron las evaluaciones requeridas ($n = 255$) y los que no ($n = 190$) en términos de edad [$t(443) = 1,46, p = 0,14$], sexo [$\chi^2(1) = 0,002, p = 1,00$], estatus socioeconómico [$\chi^2(4) = 7,61, p = 0,11$], edad de inicio del PEP [$t(427) = 1,16, p = 0,25$], puntuación GAF / C-GAF basal [$t(442) = -0,47, p = 0,64$], puntuación total PANSS basal [$t(442) = 1,32, p = 0,18$], o dosis de antipsicóticos basal [$t(443) = -0,81, p = 0,42$].

Además, como análisis complementario, para conocer si dentro de la muestra de individuos con un PEP de inicio temprano pudiera haber diferencias dentro del rango de edad inferior a los 14 años, por ser considerado un grupo de pacientes de inicio muy temprano de psicosis en la literatura (*very early onset*; Lin et al., 2015), se llevó a cabo una comparación de las variables sociodemográficas y clínicas entre los individuos con un PEP según el inicio de psicosis fuera anterior a los 14 años o hubiera tenido lugar entre los 14 y los 18 años. Más allá de la edad de inicio de psicosis y de la edad en la visita basal, no encontramos diferencias derivadas de dicha comparación (ver Tabla 9).

Tabla 9. Características demográficas y clínicas de los participantes con inicio temprano de psicosis clasificados como: adolescentes menores de 14 años y adolescentes de entre 14 y 18 años.

	<i>Participantes <14</i>	<i>Participantes ≥14 - <18</i>	Estadístico	
	N=9	N=96	T / X ² (d.f.)	Sig.(p)
Edad de inicio de psicosis, (media, DT)	12,037 ±1,50	16,359 ±1,07	-11,175 (103)	0,000
Edad visita basal, (media, DT)	12,27 ±1,5	16,63 ±1,04	-11,590 (103)	0,000
Estimated premorbid IQ (media, DT)	86,11 ±18,67	86,82 ±15,24	-0,131 (103)	0,896
Sexo N (%) Mujer	3 (33,3)	33 (34,4)	0,004 (1)	1,00
Estatus Socio-económico parental– N (%)				
Alto	2 (22,2)	14 (14,7)	0,55 (4)	0,98
Medio-Alto	1 (11,1)	14 (14,7)		
Medio	2 (22,2)	20 (21,1)		
Medio-Bajo	3 (33,3)	31 (32,6)		
Bajo	1 (11,1)	16 (16,8)		
Duración de psicosis no tratada, (media, DT)	84,6667 ±45,94	96,8316 ±104,93	-0,343 (102)	0,732
Dosis media diaria AP visita basal (media, DT)	263,8889 ±220,48	431,7829 ±374,33	-1,32 (102)	0,190
Dosis media diaria AP visita 2 años (media, DT)	311,43 ±231,84	254,25 ±272,23	0,540 (96)	0,590
Diagnóstico visita basal N (%)				
Trastornos del Espectro de la Esquizofrenia	8 (88,99)	59 (61,5)	3,62 (2)	0,16
Psicosis afectivas	0 (0,0)	28 (29,2)		
Otras Psicosis	1 (11,1)	9 (9,4)		
Síntomas Positivos PANSS. Media en visita basal (media, DT)	21,44 ±5,74	23,14 ±7,21	-0,683 (103)	0,496
Síntomas Positivos PANSS. Media visita 2-años (media, DT)	12,00 ±4,77	11,83 ±5,93	0,082 (103)	0,935
Síntomas Negativos PANSS. Media en visita basal (media, DT)	20,78 ±8,97	19,48 ±9,72	0,386 (103)	0,701
Síntomas Negativos PANSS. Media visita 2-años (media, DT)	17,33 ±10,82	15,94 ±7,48	0,514 (103)	0,609
Síntomas Generales PANSS. Media en visita basal (media, DT)	40,11 ±4,96	43,45 ±14,38	-0,690 (103)	0,492
Síntomas Generales PANSS. Media visita 2-años (media, DT)	33,33 ±14,40	35,34 ±17,81	-0,328 (103)	0,743
Puntuación Total PANSS. Media en visita basal (media, DT)	82,33 ±12,25	86,06 ±26,05	-0,424 (103)	0,673
Puntuación Total PANSS. Media visita 2-años (media, DT)	62,67 ±26,80	54,92 ±20,81	1,042 (103)	0,300
GAF visita basal (media, DT)	40,00 ±18,88	34,89 ±18,30	0,800 (103)	0,426
GAF visita 2-años (media, DT)	56,78 ±14,57	67,51 ±19,78	-1,585 (103)	0,116
Nivel de significación p < 0,05. Abreviaturas:<14 = individuos con inicio de psicosis anterior a los 14 años. ≥14 - <18 = individuos con inicio de psicosis entre los 14 y los 18 años. AP= antipsicótico PANSS = Escala de evaluación de sintomatología psicótica. GAF: Escala de evaluación del funcionamiento general.				

6.3. Características neuropsicológicas. Diferencias entre la muestra de individuos PEP y el grupo control y comparaciones entre subgrupos PEP

Las puntuaciones relativas a los dominios cognitivos obtenidas por el grupo control, por la muestra total de individuos con un PEP, así como la comparación de estos grupos, se resume en la Tabla 10. En resumen, la muestra total de individuos con un PEP presenta un rendimiento cognitivo significativamente inferior con respecto al grupo control en todos dominios evaluados, así como en la puntuación de cognición global, tanto en la evaluación basal como a los dos años de seguimiento. La diferencia entre ambos grupos en el dominio de memoria de trabajo y en aprendizaje verbal y memoria es de más de 1 DT (desde -1,07 a -1,38), tanto en la visita basal como en el seguimiento a dos años. En atención y velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, el grupo PEP obtiene puntuaciones inferiores a -0,5 DT en ambas visitas (desde -0,82 hasta -0,92). Por último, la muestra de individuos con PEP se encuentra -1 DT por debajo de la media del grupo control en la puntuación de cognición global (-1,07 DT tanto en la visita basal como en la visita de dos años).

Para comprobar si las diferencias que observamos entre la muestra total PEP y el grupo control se mantenían en los subgrupos, se comparó a los subgrupos y al grupo control en las puntuaciones obtenidas en los diferentes dominios cognitivos. Como resultado de este análisis, encontramos que todos los subgrupos mostraron un rendimiento significativamente inferior al grupo control en todos los dominios cognitivos evaluados (ver Tabla Suplementaria 1 en el Anexo 4).

Las puntuaciones obtenidas por los correspondientes subgrupos PEP (<18-CI-p/bajo, ≥18-CI-p/bajo, <18-CI-p/promedio, ≥18-CI-p/promedio) en los dominios cognitivos y las comparaciones entre dichos subgrupos PEP en cuanto a su rendimiento neuropsicológico, se resumen también en la Tabla 10. No se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos que se encuentran dentro del mismo rango de CI-p (<18-CI-p/bajo vs. ≥18-CI-p/bajo; <18-CI-p/promedio vs. ≥18-CI-p/promedio) en ninguno de los dominios cognitivos evaluados.

Los dos subgrupos con CI-p/promedio (<18 y ≥ 18), mostraron puntuaciones dentro de -1 DT en comparación con la media del grupo control en los dominios de atención y velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y en la puntuación de cognición global tanto en la visita basal como en la visita de seguimiento a dos años. En memoria de trabajo, el subgrupo ≥ 18 -CI-p/promedio obtuvo así mismo puntuaciones dentro de -1 D.T. tanto en la visita basal como en la visita de seguimiento a dos años, y el subgrupo <18 -CI-p/promedio presentó puntuaciones por debajo de -1 DT en la visita basal y dentro de -1 DT en la visita de dos años.

Los subgrupos con CI-p/bajo (<18 y ≥ 18) demostraron una peor ejecución que los subgrupos de CI-p/promedio (<18 y ≥ 18) en las tareas correspondientes a los dominios de atención y velocidad de procesamiento ($d = 0,62 - 0,85$), memoria de trabajo ($d = 0,67 - 1,20$), aprendizaje y memoria verbal ($d = 0,69 - 1,11$) funciones ejecutivas ($d = 0,55 - 1,06$) y cognición global ($d = 0,76 - 1,33$) tanto en el momento basal como en la evaluación de seguimiento a dos años. Tanto en funciones ejecutivas como en atención y velocidad de procesamiento, los subgrupos <18 -CI-p/bajo y ≥ 18 -CI-p/bajo se sitúan entre -1 y $-1,5$ DT en comparación con la media del grupo control, y en memoria de trabajo, demuestran un rendimiento por debajo de $-1,5$ DT en comparación con la media del grupo control.

Dentro de los dominios cognitivos evaluados, los cuatro subgrupos mostraron su rendimiento más bajo en el dominio de aprendizaje verbal y memoria con diferencias significativas entre los subgrupos con CI-p/bajo y CI-p/promedio. Los subgrupos con CI-p/promedio obtuvieron puntuaciones por debajo de -1 DT tanto en la visita basal como en la visita a los dos años. Los dos subgrupos con CI-p/bajo (<18 y ≥ 18), mostraron un rendimiento de -2 DT o inferior a -2 DT en los dos momentos temporales. El subgrupo ≥ 18 -CI-p/bajo obtuvo puntuaciones en el dominio de memoria significativamente inferiores al subgrupo <18 -CI-p/promedio en la visita basal ($d = 0,22$), y al subgrupo ≥ 18 -CI-p/promedio en la visita de seguimiento ($d = 0,67$). El rendimiento en el dominio de aprendizaje y memoria del subgrupo <18 -CI-p/bajo fue significativamente inferior al de los dos subgrupos con CI-p/promedio tanto en la visita basal como en la visita de seguimiento a los dos años con tamaños del efecto de moderados a altos (d -basal = $0,69; 0,88$; d -dos años = $0,88; 1,11$).

Las diferencias entre subgrupos descritas en el rendimiento cognitivo se mantuvieron significativas cuando se incluyó la variable sexo como variable de ajuste en el análisis ANCOVA.

Las Figuras 15 y 16 representan gráficamente las puntuaciones medias obtenidas por los subgrupos PEP y por el grupo control en los dominios cognitivos evaluados en los momentos basal y a los dos años de seguimiento correspondientemente. Se puede observar un patrón de déficit similar en los cuatro subgrupos, con puntuaciones más elevadas en los dominios de atención y velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, y puntuaciones menores en el dominio de memoria verbal y aprendizaje.

Figura 15. Puntuaciones promedio en los dominios cognitivos y cognición global de los participantes controles y subgrupos de individuos con un PEP en el momento basal.

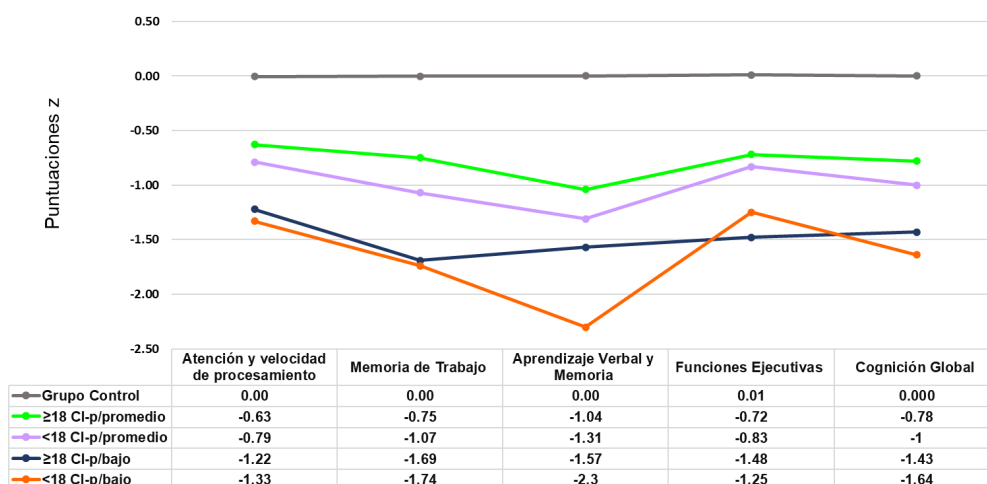
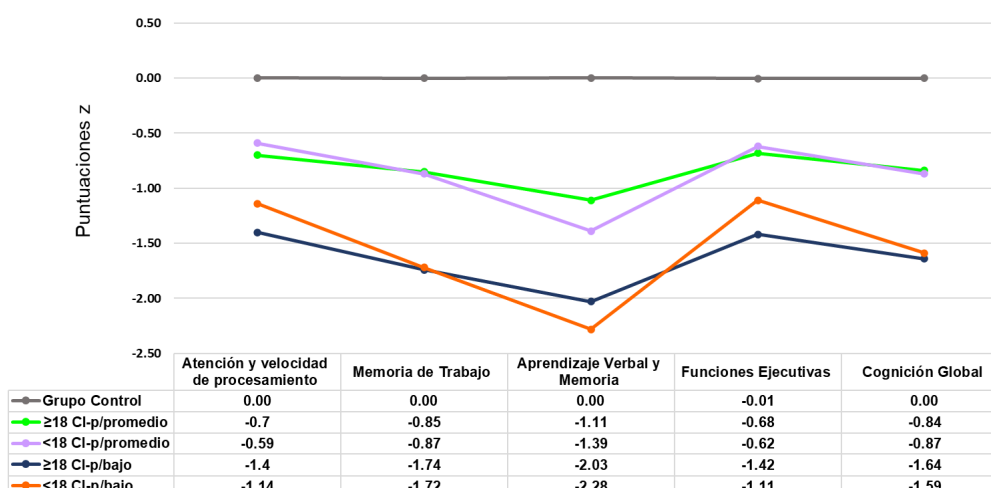


Figura 16. Puntuaciones promedio en los dominios cognitivos y cognición global de los participantes controles y subgrupos de individuos con un PEP en el seguimiento a 2 años



La Tabla 11 recoge las puntuaciones obtenidas por el grupo control, la muestra total de individuos con un PEP y los correspondientes subgrupos PEP en cada una de las tareas que conforman los dominios cognitivos evaluados y la comparación entre dichos grupos y subgrupos.

La muestra total de individuos con un PEP muestra un rendimiento significativamente inferior con respecto al grupo control en todas las tareas que conforman los dominios cognitivos evaluados. Así mismo, se observa también un rendimiento inferior de cada uno de los subgrupos cuando se comparan con el grupo control (ver Tabla Suplementaria 2 en Anexo 5).

Las Figuras 17 y 18 representan gráficamente las puntuaciones medias obtenidas por los subgrupos PEP y por el grupo control en cada una de las distintas tareas o subtests cognitivos que conforman los correspondientes dominios cognitivos evaluados, tanto en la evaluación basal como a los dos años según corresponde.

Los grupos que presentan CI-p/bajo, solo se diferencian significativamente en la tarea de reconocimiento de palabras en la visita basal (el sujeto tiene que reconocer una lista de palabras previamente aprendidas entre un conjunto mayor que incluye palabras no aprendidas), cuya ejecución es significativamente peor en el subgrupo <18-CI-p/bajo, que es el subgrupo que presenta mayor afectación en este dominio en la visita basal (-2 DT). En el resto de tareas o subtests cognitivos, no se encuentran diferencias significativas entre los subgrupos con CI-p/bajo.

Dentro de los subgrupos con CI-p/promedio se han encontrado diferencias significativas en la visita basal con el subgrupo ≥ 18 -CI-p/promedio presentando una mayor puntuación en la tarea de atención sostenida (tiempo de reacción del CPT; $d = 0,03$), en la tarea de memoria de trabajo TMT-B ($d = 0,56$) así como en flexibilidad cognitiva derivada de la sustracción TMT-B – TMT-A ($d = 0,22$). Estas diferencias no se mantienen en la visita de seguimiento a dos años. En el resto de tareas cognitivas, no se encuentran diferencias significativas entre los subgrupos con CI-p/promedio.

Tabla 11. Rendimiento neuropsicológico en las tareas correspondientes a los principales dominios cognitivos evaluados y cognición global en la visita basal y en el seguimiento a 2 años de los participantes controles, de la muestra total de individuos PEP y de los subgrupos de individuos con un PEP clasificados como: inicio temprano y CI-p/bajo, inicio en adultez y CI-p/bajo, inicio temprano y CI-p/promedio, inicio en adultez y CI-p/promedio.

	Grupo		Estadístico		1	2	3	4	Estadístico		1 vs. 2		1 vs. 3		1 vs. 4		2 vs. 3		2 vs. 4		3 vs. 4	
	Control	PEP			Inicio Temprano	Inicio en Adultez	Inicio Temprano	Inicio en Adultez			1 vs. 2	1 vs. 3	1 vs. 4	2 vs. 3	2 vs. 4	3 vs. 4						
	n= 326	n= 255			CI-p bajo	CI-p promedio	n=41	n=30			n=70	n=114	F	Sig. (p)	d	p	d	p	d	p	d	p
	Media (DE)		t (g.l.)	Sig. (p)	Media (DE)				F	Sig. (p)												
Atención y velocidad de procesamiento basal																						
CPT -TR basal	0,00 (0,99)	-0,53 (1,25)	5,22 (483)	<0,001	-1,19 (1,43)	-0,80 (1,19)	-0,69 (1,35)	-0,15 (1,02)	7,00 ^a	<0,001	0,29	n.s.	0,36	n.s.	0,92	<0,001	0,09	n.s.	0,61	n.s.	0,47	0,035
Dígitos directos basal	-0,002 (0,98)	-0,51 (0,90)	6,32 (565)	<0,001	-0,62 (0,91)	-0,95 (-1,25)	-0,40 (0,95)	-0,42 (0,86)	3,46 ^a	0,017	0,38	n.s.	0,23	n.s.	0,23	n.s.	0,61	0,028	0,63	0,022	0,02	n.s.
TMT-A basal	0,00 (0,99)	-1,16 (1,50)	11,04 (566)	<0,001	-1,97 (1,64)	-1,53 (1,43)	-1,16 (1,48)	-0,77 (1,34)	7,71 ^a	<0,001	0,28	n.s.	0,52	0,029	0,84	<0,001	0,25	n.s.	0,56	n.s.	0,28	n.s.
Stroop-palabra basal	0,00 (0,97)	-0,95 (1,08)	10,91 (553)	<0,001	-1,49 (1,19)	-1,31 (1,00)	-0,81 (0,87)	-0,76 (1,10)	6,25 ^a	<0,001	0,16	n.s.	0,68	0,008	0,65	0,001	0,55	n.s.	0,51	n.s.	0,05	n.s.
Stroop-color basal	0,00 (0,97)	-1,09 (0,96)	13,12 (552)	<0,001	-1,43 (0,93)	-1,54 (1,05)	-0,90 (0,86)	-0,97 (0,96)	5,64 ^a	0,001	0,11	n.s.	0,60	0,029	0,49	0,047	0,70	0,012	0,59	0,020	0,07	n.s.
Atención y velocidad de procesamiento dos años																						
CPT -TR dos años	0,00 (0,99)	-0,38 (1,19)	3,40 (377)	<0,001	-0,44 (1,14)	-0,80 (1,29)	-0,41 (1,17)	-0,24 (1,17)	1,43 ^a	0,235	0,29	n.s.	0,03	n.s.	0,17	n.s.	0,32	n.s.	0,47	n.s.	0,14	n.s.
Dígitos directos dos años	0,00 (0,99)	-0,57 (0,92)	6,37 (458)	<0,001	-0,72 (0,78)	-0,95 (1,01)	-0,35 (1,00)	-0,56 (0,84)	3,21 ^a	0,024	0,26	n.s.	0,40	n.s.	0,19	n.s.	0,60	0,024	0,44	n.s.	0,23	n.s.
TMT-A dos años	0,01 (0,96)	-1,07 (1,48)	9,33 (457)	<0,001	-1,40 (1,48)	-1,93 (1,42)	-0,57 (1,08)	-1,05 (1,62)	6,59 ^b	<0,001	0,36	n.s.	0,68	0,024	0,22	n.s.	1,15	<0,001	0,56	0,042	0,34	n.s.
Stroop-palabras dos años	0,00 (0,99)	-0,96 (1,18)	9,48 (454)	<0,001	-1,21 (1,20)	-1,63 (0,89)	-0,73 (1,16)	-0,84 (1,18)	4,72 ^a	0,003	0,39	n.s.	0,41	n.s.	0,31	n.s.	0,83	0,005	0,69	0,013	0,10	n.s.
Stroop-color dos años	0,00 (0,99)	-0,99 (1,00)	10,56 (454)	<0,001	-1,44 (0,95)	-1,61 (0,85)	-0,82 (0,97)	-0,76 (0,96)	8,69 ^a	<0,001	0,19	n.s.	0,65	0,017	0,71	0,004	0,85	0,002	0,90	<0,001	0,06	n.s.

Nivel de significación p < 0,05. Abreviaturas: CI-p bajo = Cociente Intelectual premórbido <85; CI-p promedio = CI premórbido ≥ 85. D.E. = desviación estándar. CPT-TR= *Continuous Performance Test* tiempo de reacción. TMT-A= *Trail Making Test* tiempo de ejecución parte A. La d de Cohen se calculó como una estimación del tamaño del efecto para las comparaciones por pares de ANOVA post-hoc (efecto pequeño d> 0,2, efecto medio d> 0,5, efecto grande, d> 0,8). a = Comparaciones ANOVA por pares corregida con el procedimiento post-hoc Bonferroni; b = Comparaciones ANOVA por pares corregida con el procedimiento post-hoc Games-Howell.

Tabla 11. continuación 1

	Grupo Control	Grupo PEP			1	2	3	4		1 vs. 2	1 vs. 3	1 vs. 4	2 vs. 3	2 vs. 4	3 vs. 4							
					Inicio Temprano	Inicio en Adultez	Inicio Temprano	Inicio en Adultez														
					CI-p bajo		CI-p promedio															
	n= 326	n= 255	Estadístico	n=41	n=30	n=70	n=114	Estadístico	Post-hoc													
	Media (DE)		t (g.l)	Sig.(p)	Media (DE)				F	Sig.(p)	d	p	d	p	d	p	d	p	d	p		
Memoria de Trabajo basal																						
Letras y Números basal	0,00 (1,00)	-1,04 (1,02)	12,24 (564)	<0,001	-1,73 (0,61)	-1,57 (0,94)	-0,94 (0,89)	-0,72 (1,07)	15,08^b	<0,001	0,21	n.s.	1,00	<0,001	1,05	<0,001	0,70	0,016	0,82	0,001	0,22	n.s.
Span de dígitos inversos basal	0,00 (0,99)	-0,88 (0,96)	10,61 (565)	<0,001	-1,26 (0,72)	-1,40 (1,02)	-0,68 (1,06)	-0,73 (0,89)	7,55^a	<0,001	0,17	n.s.	0,61	0,010	0,62	0,012	0,70	0,002	0,74	0,003	0,05	n.s.
TMT-B basal	0,00 (0,99)	-1,40 (1,55)	12,98 (564)	<0,001	-2,24 (1,54)	-2,05 (1,42)	-1,60 (1,61)	-0,80 (1,31)	13,34^b	<0,001	0,13	n.s.	0,40	n.s.	1,05	<0,001	0,28	n.s.	0,93	0,001	0,56	0,004
Memoria de Trabajo dos años																						
Letras y Números dos años	0,00 (0,99)	-1,12 (1,13)	11,28 (457)	<0,001	-1,95 (1,03)	-1,54 (1,13)	-1,08 (0,93)	-0,72 (1,10)	13,04^a	<0,001	0,38	n.s.	0,89	0,001	1,14	<0,001	0,46	n.s.	0,74	0,003	0,35	n.s.
Span de dígitos inversos dos años	0,00 (0,99)	-0,71 (1,06)	7,40 (458)	<0,001	-1,16 (0,66)	-1,24 (0,89)	-0,43 (1,28)	-0,58 (0,96)	6,72^a	<0,001	0,12	n.s.	0,65	0,006	0,65	0,031	0,69	0,004	0,71	0,019	0,13	n.s.
TMT-B dos años	0,00 (0,99)	-1,47 (1,62)	11,83 (454)	<0,001	-2,05 (1,51)	-2,42 (1,54)	-1,07 (1,48)	-1,27 (1,63)	6,73^b	<0,001	0,24	n.s.	0,66	0,020	0,49	n.s.	0,90	0,001	0,72	0,006	0,13	n.s.
Aprendizaje Verbal y Memoria basal																						
Total Aprendizaje Inmediato basal	0,00 (1,00)	-1,44 (1,27)	15,06 (556)	<0,001	-2,37 (1,21)	-1,65 (1,21)	-1,30 (1,31)	-1,15 (1,11)	10,65^a	<0,001	0,60	n.s.	0,84	<0,001	1,07	<0,001	0,27	n.s.	0,44	0,268	0,13	n.s.
Memoria a Corto Plazo basal	0,00 (1,00)	-1,52 (1,43)	14,78 (556)	<0,001	-2,44 (1,32)	-1,78 (1,28)	-1,49 (1,45)	-1,14 (1,34)	9,21^a	<0,001	0,35	n.s.	0,54	0,003	0,86	<0,001	0,18	n.s.	0,47	0,139	0,29	n.s.
Memoria a Largo Plazo basal	0,00 (0,99)	-1,64 (1,52)	15,34 (553)	<0,001	-2,47 (1,41)	-1,94 (1,62)	-1,67 (1,50)	-1,25 (1,42)	7,16^a	<0,001	0,35	n.s.	0,54	0,043	0,86	<0,001	0,18	n.s.	0,47	0,134	0,29	n.s.
Reconocimiento basal	0,02 (0,90)	-0,89 (1,41)	9,16 (549)	<0,001	-1,90 (1,67)	-0,85 (1,16)	-0,81 (1,38)	-0,59 (1,24)	9,27^b	<0,001	0,22	0,016	0,74	0,005	0,96	0,000	0,03	n.s.	0,21	0,718	0,17	n.s.
Aprendizaje Verbal y Memoria dos años																						
Total Aprendizaje Inmediato dos años	0,00 (0,99)	-1,53 (1,46)	13,20 (454)	<0,001	-2,44 (1,34)	-2,08 (1,46)	-1,32 (1,47)	-1,19 (1,33)	8,55^a	<0,001	0,26	n.s.	0,78	0,001	0,94	<0,001	0,52	n.s.	0,66	0,023	0,10	n.s.
Memoria a Corto dos años	0,00 (0,99)	-1,57 (1,64)	12,49 (453)	<0,001	-2,50 (1,42)	-2,05 (1,58)	-1,37 (1,67)	-1,20 (1,56)	6,74^a	<0,001	0,31	n.s.	0,71	0,005	0,85	<0,001	0,41	n.s.	0,54	0,094	0,11	n.s.
Memoria a Largo dos años	0,00 (0,99)	-1,66 (1,62)	13,32 (453)	<0,001	-2,63 (1,42)	-2,26 (1,54)	-1,46 (1,53)	-1,25 (1,58)	8,40^a	<0,001	0,25	n.s.	0,78	0,002	0,90	<0,001	0,53	n.s.	0,65	0,018	0,13	n.s.
Reconocimiento dos años	0,01 (0,96)	-1,20 (1,72)	9,34 (450)	<0,001	-1,57 (1,90)	-1,73 (1,53)	-1,40 (1,69)	-0,75 (1,64)	3,84^a	<0,001	0,09	n.s.	0,09	n.s.	0,48	n.s.	0,20	n.s.	0,61	0,053	0,39	n.s.

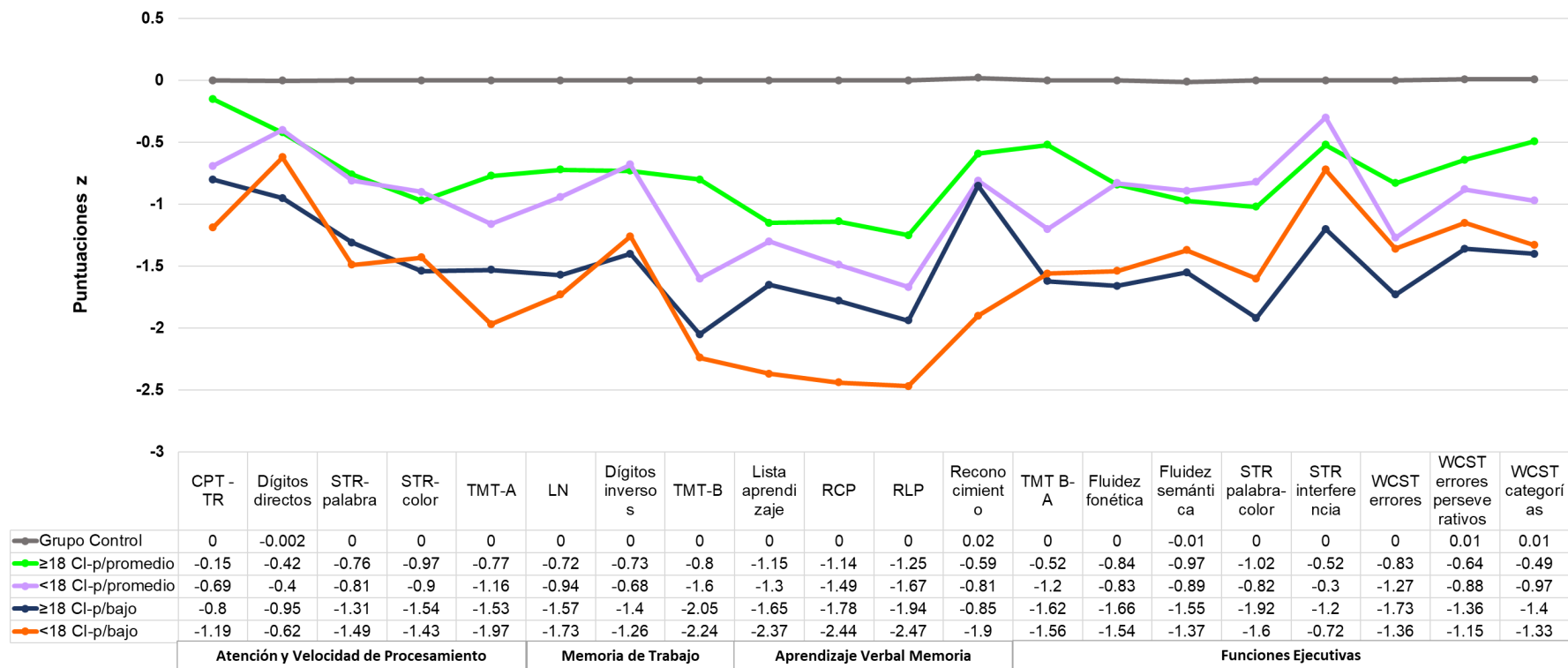
Nivel de significación p < 0.05. Abreviaturas: CI-p bajo = Cociente Intelectual premórbido <85; CI-p promedio = CI premórbido ≥ 85. D.E. = desviación estándar. TMT-B= Trail Making Test tiempo de ejecución parte B. La d de Cohen se calculó como una estimación del tamaño del efecto para las comparaciones por pares de ANOVA post-hoc (efecto pequeño d> 0,2, efecto medio d> 0,5, efecto grande, d> 0,8). a = Comparaciones ANOVA por pares corregida con el procedimiento post-hoc Bonferroni; b = Comparaciones ANOVA por pares corregida con el procedimiento post-hoc Games-Howell.

Tabla 11. continuación 2

	Grupo Control	Grupo PEP			1		2		3		4		1 vs. 2	1 vs. 3	1 vs. 4	2 vs. 3	2 vs. 4	3 vs. 4				
					Inicio Temprano	Inicio en Adultez	Inicio Temprano	Inicio en Adultez	Inicio Temprano	Inicio en Adultez	Inicio Temprano	Inicio en Adultez										
					CI-p bajo				CI-p promedio										Estadístico		Post-hoc	
n= 326	n= 255	Estadístico		n=41	n=30	n=70	n=114	Estadístico														
	Media (DE)	t (g.l)	Sig.(p)	Media (DE)				F	Sig.(p)	d	p	d	p	d	p	d	p	d	p			
Funciones Ejecutivas basal																						
TMT B-A basal	0,00 (0,98)	-1,00 (1,55)	9,34 (563)	<0,001	-1,56 (1,84)	-1,62 (1,54)	-1,20 (1,53)	-0,52 (1,30)	7,73^b	<0,001	0,03	n.s.	0,22	n.s.	0,71	0,009	0,28	0,622	0,81	0,009	0,48	0,014
Fluidez fonética basal	0,00 (1,00)	-1,05 (0,98)	12,34 (551)	<0,001	-1,54 (0,95)	-1,66 (0,71)	-0,83 (0,99)	-0,84 (0,93)	10,99^a	<0,001	0,13	n.s.	0,73	0,001	0,76	<0,001	0,89	0,001	0,92	<0,001	0,00	n.s.
Fluidez semántica basal	-0,01 (0,97)	-1,08 (0,84)	13,84 (555)	<0,001	-1,37 (0,75)	-1,55 (0,77)	-0,89 (0,92)	-0,97 (0,76)	7,06^a	<0,001	0,23	n.s.	0,56	0,016	0,54	0,038	0,75	0,002	0,76	0,004	0,09	n.s.
Stroop palabra-color basal	0,00 (0,99)	-1,16 (1,00)	13,65 (552)	<0,001	-1,60 (0,79)	-1,92 (0,75)	-0,82 (1,01)	-1,02 (0,97)	13,44^a	<0,001	0,41	n.s.	0,83	<0,001	0,63	0,006	1,17	<0,001	0,97	<0,001	0,20	n.s.
Stroop interferencia basal	0,00 (1,00)	-0,57 (0,93)	6,89 (552)	<0,001	-0,72 (0,70)	-1,20 (0,65)	-0,30 (0,88)	-0,52 (1,01)	7,67^a	<0,001	0,71	n.s.	0,52	n.s.	0,22	n.s.	1,10	0,000	0,72	0,002	0,23	n.s.
WCST errores basal	0,00 (0,99)	-1,14 (1,47)	10,74 (537)	<0,001	-1,36 (1,52)	-1,73 (1,63)	-1,27 (1,44)	-0,83 (1,37)	3,69 ^a	0,013	0,24	n.s.	0,06	n.s.	0,38	n.s.	0,31	n.s.	0,63	0,022	0,31	n.s.
WCST errores perseverativos basal	0,01 (0,95)	-0,87 (1,37)	8,76 (535)	<0,001	-1,15 (1,32)	-1,36 (1,57)	-0,88 (1,27)	-0,64 (1,37)	2,81 ^a	0,040	0,14	n.s.	0,21	n.s.	0,38	n.s.	0,35	n.s.	0,51	n.s.	0,18	n.s.
WCST categorías basal	0,01 (0,96)	-0,87 (1,57)	7,94 (535)	<0,001	-1,33 (1,79)	-1,40 (1,89)	-0,97 (1,55)	-0,49 (1,30)	4,44 ^b	0,005	0,04	n.s.	0,22	n.s.	0,58	0,053	0,26	n.s.	0,63	n.s.	0,34	n.s.
Funciones Ejecutivas dos años																						
TMT B-A dos años	0,00 (0,99)	-1,13 (1,62)	9,07 (454)	<0,001	-1,61 (1,67)	-2,05 (1,72)	-0,94 (1,55)	-0,83 (1,51)	5,48^a	0,001	0,26	n.s.	0,43	n.s.	0,51	n.s.	0,70	0,016	0,78	0,004	0,07	n.s.
Fluidez Fonética dos años	0,00 (0,99)	-0,97 (0,99)	10,28 (445)	<0,001	-1,45 (1,08)	-1,41 (0,88)	-0,90 (0,84)	-0,71 (1,00)	6,91^a	<0,001	0,04	n.s.	0,59	0,047	0,72	0,001	0,61	n.s.	0,81	0,007	0,20	n.s.
Fluidez Semántica dos años	0,00 (0,99)	-1,03 (1,03)	10,77 (447)	<0,001	-1,34 (0,98)	-1,65 (1,10)	-0,64 (0,99)	-1,01 (0,95)	7,69^a	<0,001	0,29	n.s.	0,71	0,007	0,35	n.s.	0,98	<0,001	0,65	0,023	0,37	n.s.
Stroop palabra-color dos años	0,00 (0,99)	-0,98 (1,06)	10,16 (454)	<0,001	-1,23 (0,91)	-1,68 (0,99)	-0,73 (1,00)	-0,85 (1,07)	6,78^a	<0,001	0,48	n.s.	0,52	n.s.	0,37	n.s.	0,96	<0,001	0,79	0,001	0,12	n.s.
Stroop interferencia dos años	0,00 (0,98)	-0,40 (0,97)	4,30 (453)	<0,001	-0,38 (1,05)	-0,86 (0,91)	-0,21 (0,97)	-0,39 (0,94)	2,82^a	0,040	0,48	n.s.	0,17	n.s.	0,01	n.s.	0,68	0,024	0,50	n.s.	0,19	n.s.
WCST errores dos años	0,01 (0,94)	-0,89 (1,43)	7,98 (445)	<0,001	-1,09 (1,45)	-1,61 (1,80)	-0,77 (1,30)	-0,69 (1,32)	3,36^b	0,020	0,32	n.s.	0,24	n.s.	0,30	n.s.	0,57	n.s.	0,64	n.s.	0,07	n.s.
WCST errores perseverativos dos años	0,01 (0,97)	-0,92 (1,39)	8,17 (445)	<0,001	-1,07 (1,46)	-1,50 (1,77)	-0,76 (1,18)	-0,80 (1,36)	2,21 ^b	0,088	0,27	n.s.	0,24	n.s.	0,19	n.s.	0,54	n.s.	0,48	n.s.	0,03	n.s.
WCST categorías dos años	0,02 (0,90)	-0,44 (1,37)	4,18 (445)	<0,001	-0,51 (1,39)	-1,17 (1,78)	-0,25 (1,21)	-0,32 (1,29)	3,27^b	0,022	0,42	n.s.	0,20	n.s.	0,14	n.s.	0,65	n.s.	0,59	n.s.	0,06	n.s.

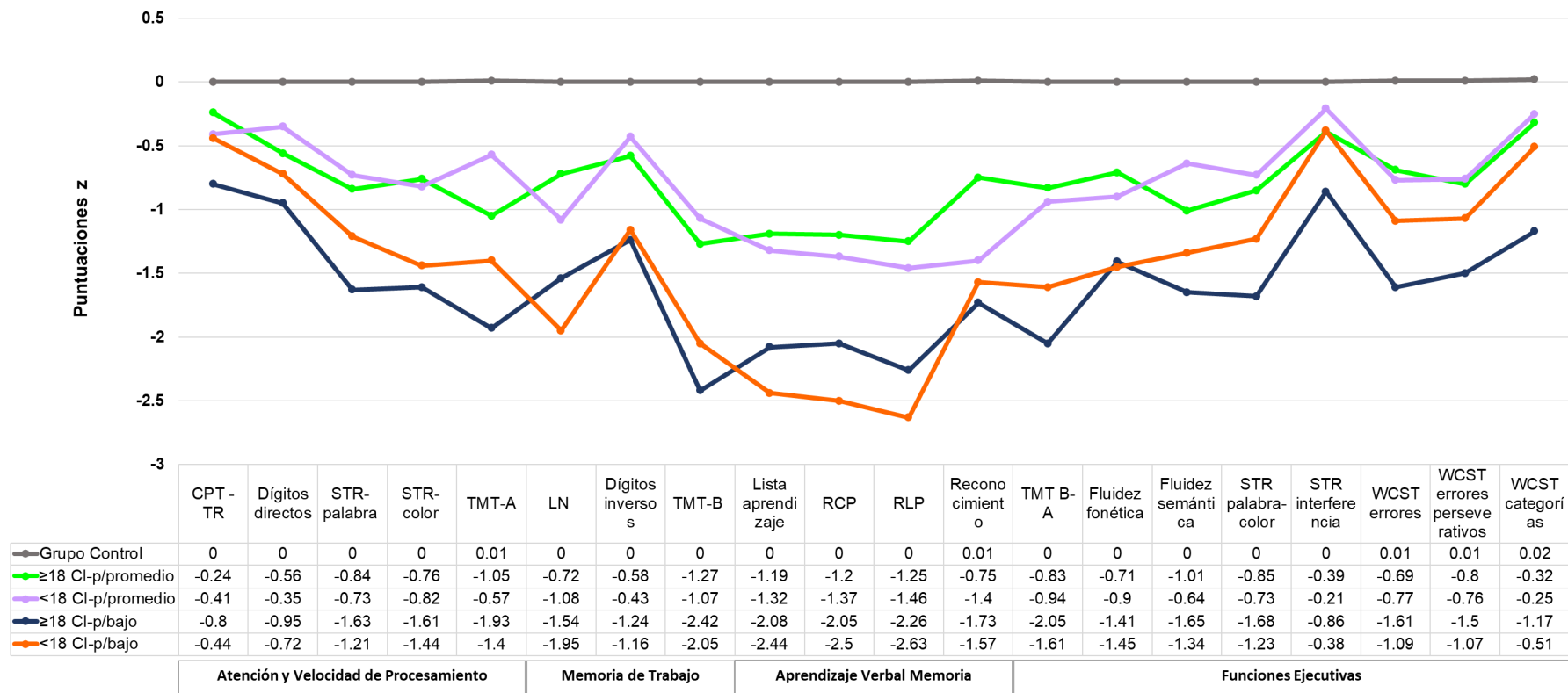
Nivel de significación $p < 0.05$. Abreviaturas: CI-p bajo = Cociente Intelectual premórbido < 85 ; CI-p promedio = CI premórbido ≥ 85 . D.E. = desviación estándar. TMT B-A= Trail Making Test tiempo de ejecución en parte B menos tiempo de ejecución en parte A. La d de Cohen se calculó como una estimación del tamaño del efecto para las comparaciones por pares de ANOVA post-hoc (efecto pequeño $d > 0,2$, efecto medio $d > 0,5$, efecto grande, $d > 0,8$). a = Comparaciones ANOVA por pares corregida con el procedimiento post-hoc Bonferroni; b = Comparaciones ANOVA por pares corregida con el procedimiento post-hoc Games-Howell.

Figura 17. Rendimiento cognitivo de participantes controles y subgrupos de individuos con un PEP en el momento basal.



Nota: CPT-TR: Continuous Performance Test tiempo de reacción. TMT-A: Trail Making Test parte A. TMT-B: Trail Making Test parte B STR: Tarea Stroop. LN: Tarea de Letras y Números. RCP: recuerdo a corto plazo. RLP: recuerdo a largo plazo. WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

Figura 18. Rendimiento cognitivo de participantes controles y subgrupos de individuos con un PEP en el seguimiento a 2 años.



Nota: CPT-TR: Continuous Performance Test tiempo de reacción. TMT-A: Trail Making Test parte A. TMT-B: Trail Making Test parte B STR: Tarea Stroop. LN: Tarea de Letras y Números. RCP: recuerdo a corto plazo. RLP: recuerdo a largo plazo. WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

El menor rendimiento de los subgrupos con CI-p/bajo dentro del dominio de atención y velocidad de procesamiento se observa en la tarea de atención selectiva y velocidad de procesamiento (TMT-A y tarea *Stroop*-palabra / *Stroop*-color), cuya ejecución es significativamente inferior a los subgrupos con CI-p/promedio. Sin embargo, el rendimiento en la tarea de dígitos directos (*span* atencional) y tiempo de reacción de la tarea CPT (atención sostenida) es similar al de los subgrupos con CI-p/promedio.

Así mismo, cuando se observa el desempeño de los subgrupos con CI-p/bajo en las tareas que componen el dominio de funciones ejecutivas, se extrae que las diferencias significativas con respecto a los subgrupos con CI-p/promedio se deriva de las tareas cognitivas con un importante componente de flexibilidad cognitiva: TMT-B – TMT-A, fluidez fonética y fluidez semántica, tanto en la visita basal como a los dos años de seguimiento. No se observan diferencias significativas entre los cuatro subgrupos en el rendimiento en la tarea WCST, que refleja la capacidad de resolución de problemas, y a la flexibilidad cognitiva en el contexto del desarrollo de estrategias de acuerdo a contingencias ambientales, o la formación de conceptos abstractos.

6.4. Cambio en el rendimiento cognitivo de participantes con un PEP a los dos años de seguimiento

6.4.1. Trayectoria de cambio en rendimiento cognitivo de la muestra total de individuos con un PEP

La muestra total de individuos con un PEP muestra puntuaciones inferiores en el dominio de aprendizaje verbal y memoria, en el seguimiento a dos años [media (DT) = -1,49 (1,39)] en comparación con el momento basal [media (DT) = -1,38 (1,23)], con un efecto principal significativo del cambio en el tiempo [$F(1,210) = 4,10, p = 0,04, \eta_p^2 = 0,02$]. No se encontró un efecto principal significativo para el cambio en el tiempo en la muestra total de individuos con un PEP en el resto de dominios cognitivos: atención y velocidad de procesamiento [$F(1,215) = 0,32, p = 0,57$], memoria de trabajo, [$F(1,213) = 0,004, p = 0,95$] funciones ejecutivas [$F(1,215) = 1,97, p = 0,16$] y cognición global [$F(1,215) = 0,21, p = 0,64$].

6.4.2. Trayectoria de cambio en rendimiento cognitivo dentro de cada subgrupo PEP

Cuando se examina el cambio en las puntuaciones en los diferentes dominios cognitivos desde el momento basal hasta la visita de seguimiento a dos años dentro de cada

subgrupo, observamos que el subgrupo <18-CI-p/promedio es el que experimenta un mayor número de cambios significativos asociados al tiempo en diferentes dominios. Concretamente, el subgrupo de inicio temprano y CI-p/promedio (<18-CI-p/promedio) presentó una mejora estadísticamente significativa en los dominios de atención y velocidad de procesamiento [$F(1, 65) = 7,21, p = 0,01, \eta_p^2 = 0,010$], memoria de trabajo [$F(1, 64) = 4,27, p = 0,04, \eta_p^2 = 0,06$], funciones ejecutivas [$F(1, 65) = 8,41, p = 0,005, \eta_p^2 = 0,115$] y cognición global [$F(1, 65) = 6,17, p = 0,02, \eta_p^2 = 0,087$]. Sin embargo, la puntuación de aprendizaje y memoria verbal se mantuvo estable en el grupo <18-CI-p/promedio [$F(1,63) = 0,58, p = 0,45, \eta_p^2 = 0,01$].

El subgrupo de ≥ 18 -CI-p/promedio por su parte, mostró entre la evaluación basal y la de dos años una disminución de la puntuación total en el dominio de memoria de trabajo (rendimiento más bajo) [$F(1, 90) = 5,13, p = 0,027, \eta_p^2 = 0,073$]. No presentó cambios significativos en las puntuaciones del resto de dominios [atención y velocidad de procesamiento: $F(1,90) = 1,08, p = 0,30$; memoria $F(1,88) = 1,80, p = 0,18$; funciones ejecutivas = $F(1,90) = 0,08, p = 0,77$; cognición global $F(1,90) = 3,62, p = 0,06$].

El subgrupo de ≥ 18 -CI-p/bajo, presentó una disminución significativa a los dos años de seguimiento de las puntuaciones en el dominio de aprendizaje verbal y memoria [$F(1, 26) = 6,53, p = 0,017, \eta_p^2 = 0,201$]. No mostró cambios significativos en el resto de dominios [atención y velocidad de procesamiento: $F(1,26) = 2,27, p = 0,14$; memoria de trabajo: $F(1,26) = 0,035, p = 0,85$; Funciones ejecutivas: $F(1,26) = 0,01, p = 0,92$, cognición global: $F(1,26) = 2,23, p = 0,15$].

El subgrupo de <18-CI-p/bajo no presentó ningún cambio significativo en las puntuaciones en los diferentes dominios cognitivos ni en la puntuación de cognición global entre la evaluación basal y la evaluación a los dos años de seguimiento [atención y velocidad de procesamiento: $F(1, 34) = 1,22, p = 0,28$; memoria de trabajo: $F(1,33) = 0,005, p = 0,94$; memoria: $F(1,33) = 0,24, p = 0,62$; funciones ejecutivas: $F(1,34) = 0,55, p = 0,46$; cognición global: $F(1,34) = 0,377, p = 0,54$].

6.4.3. Trayectoria de cambio en el rendimiento cognitivo de la muestra total de individuos con un PEP, efecto de la interacción “subgrupo” x “tiempo”

En la muestra total de individuos con un PEP, encontramos un efecto significativo de la interacción grupo x tiempo (por grupo, se entiende un efecto relativo a la pertenencia a uno de los cuatro subgrupos evaluados) para los dominios de atención y velocidad de procesamiento [F (3, 215) = 3,52, $p = 0,016$, $\eta_p^2 = 0,016$], memoria de trabajo [F (3,213) = 3,11, $p = 0,027$, $\eta_p^2 = 0,04$] y cognición global [F (3, 215) = 3,32, $p = 0,02$, $\eta_p^2 = 0,04$].

Con respecto al dominio de atención y velocidad de procesamiento y a la puntuación de cognición global, la interacción de grupo x tiempo refleja que los subgrupos de inicio temprano (con CI-p/bajo y CI-p/promedio) presentan una trayectoria de cambio en sus puntuaciones diferente de la que muestran los subgrupos de inicio en la etapa adulta (con CI-p/bajo y CI-p/promedio). Mientras que los participantes PEP <18 muestran un cambio positivo en sus puntuaciones en atención y velocidad de procesamiento (ver Figura 19) y en cognición global (ver Figura 20) en el seguimiento a dos años, los participantes PEP ≥18 muestran un cambio negativo en las puntuaciones en dichos dominios. Como se ha comentado en el apartado anterior, esta mejora en las puntuaciones de atención y velocidad de procesamiento y en la puntuación de cognición global sólo es significativa en el caso del subgrupo <18-CI-p/promedio.

Figura 19. Cambio en las puntuaciones z correspondientes a atención y velocidad de procesamiento en los subgrupos de pacientes con un PEP desde la visita basal hasta la visita de seguimiento a 2 años.

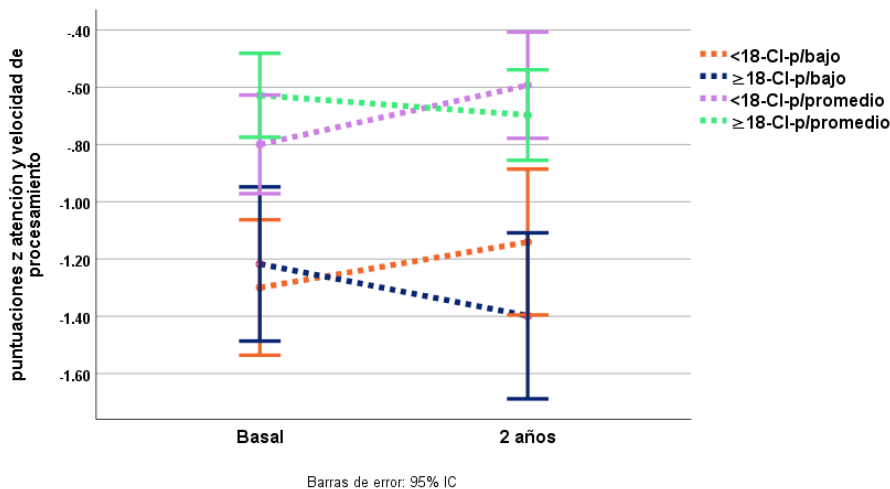
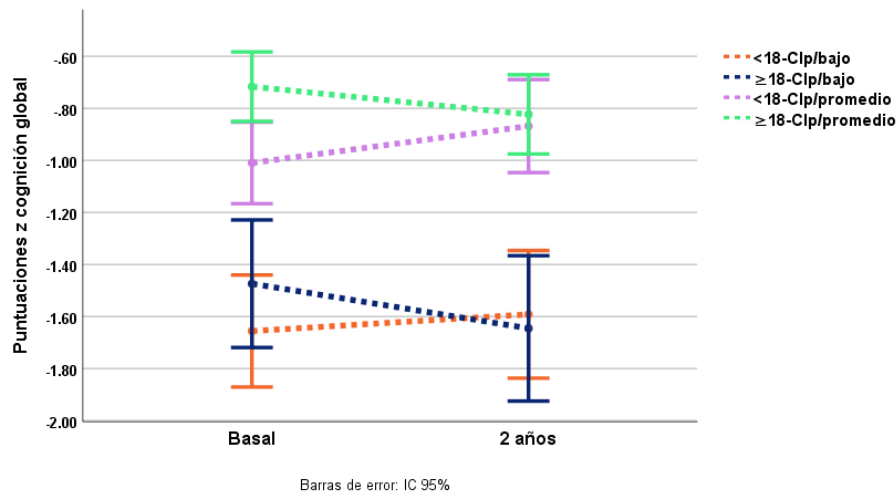
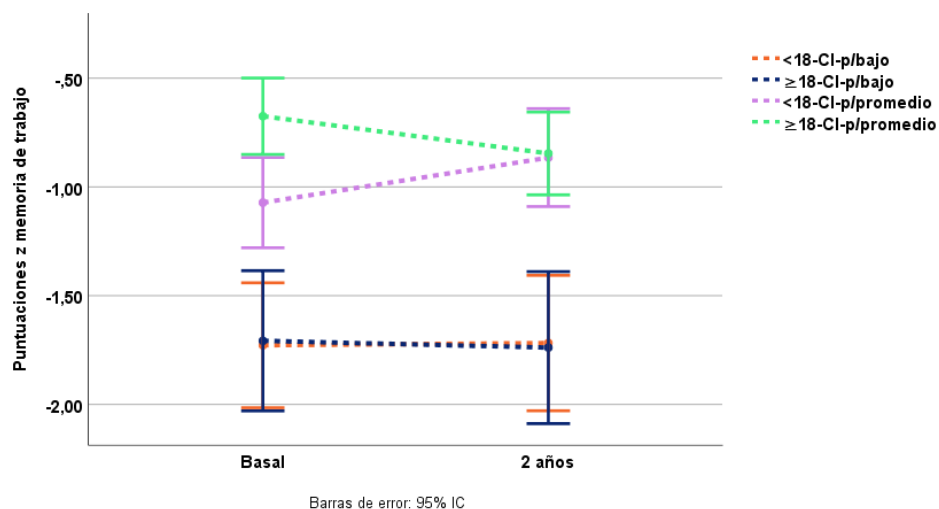


Figura 20. Cambio en las puntuaciones z correspondientes a “cognición global” en los subgrupos de pacientes con un PEP desde la visita basal hasta la visita de seguimiento a 2 años.



Con respecto a memoria de trabajo, la interacción de grupo x tiempo refleja que, dentro de los subgrupos con CI-p/promedio (<18 vs. ≥18), los individuos de inicio temprano aumentan sus puntuaciones [media (DT) basal = -1,07 (0,92); media (DT) dos años = -0,87 (0,87)], y los individuos de inicio en la adultez disminuyen sus puntuaciones [media (DT) basal = -0,75 (0,87); media (DT) dos años = -0,85 (0,98)] (ver Figura21). En ambos casos se trata de cambios estadísticamente significativos (ver apartado anterior).

Figura 21. Cambio en las puntuaciones z correspondientes a memoria de trabajo en los subgrupos de pacientes con un PEP desde la visita basal hasta la visita de seguimiento a 2 años.



6.5. Sintomatología, funcionamiento general, remisión de síntomas y tasas de recuperación clínica. Diferencias entre subgrupos

Las comparaciones entre los subgrupos de individuos con un PEP con respecto a las variables clínicas, el funcionamiento psicosocial, la remisión de síntomas y las tasas de recuperación clínica se resumen en la Tabla 12.

Dentro de los grupos con el mismo rango de edad de inicio de psicosis, el subgrupo ≥ 18 -CI-p/promedio mostró significativamente una mayor frecuencia de recuperación que el subgrupo ≥ 18 -CI-p/bajo ($V = 0,17$; V de Cramer para comparaciones por pares de chi-cuadrado: efecto pequeño $V > 0,1$, efecto medio $V > 0,3$ y efecto grande $V > 0,5$). No se encontraron otras diferencias significativas en las variables clínicas (sintomatología y funcionamiento basal o a los dos años) entre los subgrupos ≥ 18 -CI-p/promedio y ≥ 18 -CI-p/bajo. Así mismo, no encontramos diferencias significativas en las variables clínicas (sintomatología, funcionamiento basal o a los dos años) ni en las tasas de remisión o recuperación dentro de los subgrupos de inicio temprano (< 18 -CI-p/bajo vs. < 18 -CI-p/promedio).

Dentro del mismo rango de CI (< 18 -CI-p/bajo vs. ≥ 18 -CI-p/bajo; < 18 -CI-p/promedio vs. ≥ 18 -CI-p/promedio), ambos subgrupos de pacientes de inicio temprano presentaron gravedad significativamente mayor en síntomas positivos y un peor funcionamiento general más bajo al inicio del estudio (basal) que ambos subgrupos de pacientes de inicio en la adultez ($d = 0,51$ a $1,21$; ver Tabla 12), con tamaños de efecto más altos para la comparación por pares entre los subgrupos < 18 -CI-p/bajo y ≥ 18 -CI-p/bajo (d síntomas positivos = $1,21$; d funcionamiento = $1,17$). Dentro de los pacientes con CI-p/promedio, los casos de inicio temprano obtuvieron tasas de remisión de síntomas y recuperación clínica significativamente más bajas que los pacientes de inicio en la etapa adulta (remisión: $V = 0,16$; recuperación: $V = 0,14$).

Además, las comparaciones entre los cuatro subgrupos de individuos con un PEP revelaron diferencias clínicas y funcionales significativas entre el subgrupo < 18 -CI-p/bajo y el subgrupo ≥ 18 -CI-p/promedio.

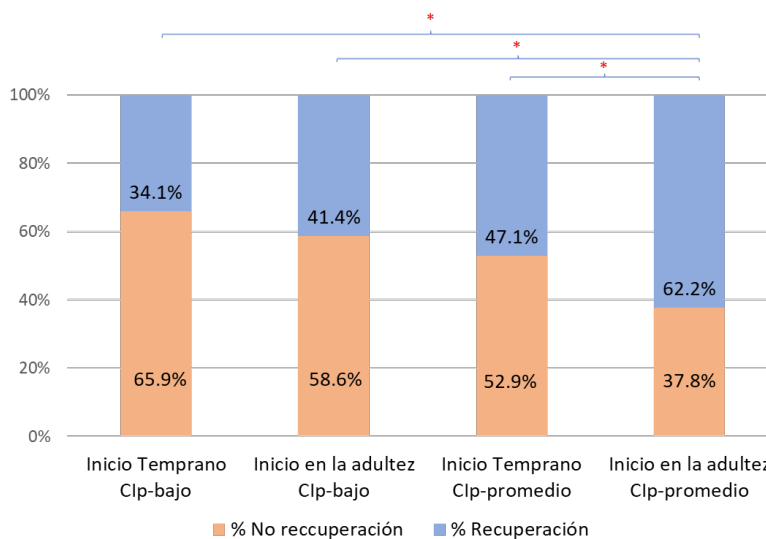
Tabla 12. Características clínicas y funcionales de la muestra de individuos que han experimentado un PEP y diferencias entre subgrupos clasificados como: inicio temprano con CI-p-bajo, inicio en adultez con CI-p/bajo, inicio temprano con CI-p/promedio, inicio en adultez con CI-p/bajo.

Puntuaciones Clínicas	Muestra total PEP N = 255	1	2	3	4	Test Estadístico		Comparaciones <i>post-hoc</i>		
		Inicio Temprano CI-p-bajo N = 41	Inicio en Adultez CI-p-bajo N = 30	Inicio Temprano CI-p-promedio N = 70	Inicio en Adultez CI-p-promedio N = 114					
						F/ χ^2 (d.f.)	Sig. (p)	Comparación por pares	p	d/V
Síntomas positivos										
Síntomas Positivos PANSS. basal (Media, DT, 95% IC)	19,54 (8,12) [18,09–20,46]	23,85 (6,57) [21,77–25,93]	15,23 (7,18) [12,55–17,91]	21,60 (7,69) [19,76–23,43]	17,86 (8,14) [16,34–19,37]	10,96 (3)	<0,001 ^a	1 > 2 1 > 4 3 > 2 3 > 4	<0,001 <0,001 0,001 0,009	1,21 0,78 0,29 0,51
Síntomas Positivos PANSS dos-años (Media, DT, 95% IC)	10,79 (5,00) [9,78–11,11]	12,10 (6,28) [10,11–14,08]	11,07 (5,56) [8,95–13,18]	11,52 (5,47) [10,20–12,83]	9,79 (3,73) [9,08–10,48]	3,38 (3)	0,03 ^a	n.s.		
Síntomas negativos										
Síntomas Negativos PANSS basal (Media, DT, 95% IC)	18,67 (8,52) [17,03–19,31]	20,63 (10,72) [17,24–24,01]	19,03 (9,05) [15,65–22,41]	19,03 (8,84) [16,92–21,13]	17,65 (7,15) [16,32–18,97]	1,44 (3)	0,26 ^a	n.s.		
Síntomas Negativos PANSS dos-años (Media, DT, 95% IC)	14,73 (6,84) [13,02–14,89]	17,49 (8,18) [14,90–20,07]	15,62 (6,82) [13,02–18,21]	14,84 (7,29) [13,08–16,59]	13,42 (5,69) [12,35–14,48]	4,18 (3)	0,01 ^a	1 > 4	0,005	0,59
Síntomas generales										
Síntomas Generales PANSS basal (Media, DT, 95% IC)	39,09 (13,24) [36,63–40,28]	44,83 (14,90) [40,12–49,53]	35,10 (13,10) [30,20–39,99]	41,03 (13,41) [37,83–44,22]	36,89 (11,76) [34,70–39,06]	5,27 (3)	0,002 ^a	1 > 2 1 > 4	0,01 0,005	0,60 0,61
Síntomas Generales PANSS dos-años (Media, DT, 95% IC)	43,04 (18,45) [40,17–45,31]	37,02 (19,15) [30,97–43,07]	53,45 (19,25) [46,12–60,77]	34,07 (15,81) [30,30–37,84]	48,16 (16,44) [45,08–51,23]	15,21 (3)	<0,001 ^a	1 < 2 1 < 4 3 < 2 3 < 4	0,001 0,003 <0,001 <0,001	0,93 1,27 0,67 0,92
Total síntomas psicóticos										
Puntuación Total PANSS basal (Media, DT, 95% IC)	77,30 (25,17) [72,43–79,40]	89,32 (26,45) [80,96–97,66]	69,37 (26,07) [59,63–79,10]	81,66 (24,77) [75,74–87,56]	72,39 (22,86) [68,15–76,63]	6,63 (3)	<0,001 ^a	1 > 2 1 > 4	0,005 0,001	0,68 0,71
Puntuación Total PANSS dos años (Media, DT, 95% IC)	51,83 (19,06) [47,56–52,79]	57,98 (23,04) [50,70–65,24]	53,45 (19,25) [46,12–60,77]	53,16 (19,94) [48,36–57,95]	48,34 (16,19) [45,31–51,37]	3,17 (3)	0,035 ^a	1 > 4	0,026	0,5
Funcionamiento										
GAF visita basal (Media, DT, 95% IC)	47,10 (21,08) [46,49–52,52]	31,56 (17,26) [26,11–37,01]	53,57 (18,52) [46,65–60,48]	39,46 (19,46) [34,81–44,09]	55,68 (19,11) [52,13–59,22]	22,19 (3)	<0,001 ^a	1 < 2 1 < 4 3 < 2 3 < 4	<0,001 <0,001 0,004 <0,001	1,17 1,29 0,72 0,88
GAF visita dos años (Media, DT, 95% IC)	71,22 (16,67) [70,85–75,53]	62,90 (18,68) [57,01–68,79]	70,43 (14,03) [65,19–75,67]	69,40 (19,32) [64,79–74,01]	75,53 (13,31) [73,05–77,99]	6,51 (3)	<0,001 ^a	1 < 4	<0,001	0,82
Buen funcionamiento dos años N (%)	135 (52,9)	14 (34,1)	14 (46,7)	35 (50)	72 (63,2)	11,31 (3)	0,01 ^b	1 < 4	0,001	0,26
Remisión de síntomas y recuperación clínica										
Remisión de síntomas dos años N (%)	181 (71)	25 (61)	19 (65,5)	47 (67,1)	90 (81,1)	8,45 (3)	0,03 ^b	1 < 4 3 < 4	0,01 0,03	0,21 0,16
Recuperación visita dos años N (%)	128 (51)	14 (34,1)	12 (41,4)	33 (47,1)	69 (62,2)	11,69 (3)	0,009 ^b	1 < 4 2 < 4 3 < 4	0,002 0,04 0,04	0,25 0,17 0,14

Significación en $p < 0,05$. Abreviaturas: PEP: primer episodio psicótico; CI-p bajo = CI premórbido < 85 ; CI-p promedio = CI premórbido ≥ 85 ; a = Comparación de ANOVA por pares corregida con Bonferroni; b = la significación de χ^2 para comparaciones de múltiples se corrigió con el método de Benjamini Hochberg. La d de Cohen se calculó como una estimación del tamaño del efecto para las comparaciones por pares de ANOVA *post-hoc* (efecto pequeño $d > 0,2$, efecto medio $d > 0,5$, efecto grande, $d > 0,8$) y V de Cramer para χ^2 (efecto pequeño $V > 0,1$, efecto medio $V > 0,3$, gran efecto, $V > 0,5$). Remisión de síntomas: definida como la presencia de puntuaciones ≤ 3 en los siguientes síntomas de la PANSS: delirios, desorganización conceptual, alucinaciones, afecto embotado, retraimiento emocional, falta de espontaneidad y fluidez de la conversación, gestos y posturas, y contenido del pensamiento inusual. Buen funcionamiento: ≥ 70 en GAF y C-GAF (rango de puntuaciones de 1 a 100). Recuperación clínica: definida como la presencia tanto de buen funcionamiento (GAF ≥ 70) como de remisión de los síntomas a los dos años de seguimiento.

Los pacientes del subgrupo <18-CI-p/bajo mostraron en la visita basal, la puntuación más alta de síntomas positivos ($d = 0,78$) y en la puntuación total de síntomas ($d = 0,71$), significativamente superior al subgrupo ≥ 18 -CI-p/promedio. En la visita de dos-años los pacientes del subgrupo <18-CI-p/bajo mostraron una mayor gravedad de los síntomas negativos ($d = 0,59$) y una puntuación total de síntomas ($d = 0,5$) significativamente más alta que el subgrupo ≥ 18 -CI-p/promedio. Con respecto al funcionamiento, el subgrupo <18-CI-p/bajo mostró de forma significativa un funcionamiento más bajo tanto al inicio ($d = 1,29$) como en el seguimiento ($d = 0,82$), y tasas de remisión y recuperación más bajas que el subgrupo ≥ 18 -CI-p/promedio (remisión: $V = 0,21$; recuperación: $V = 0,25$). La Figura 22 refleja el patrón de progresión de las tasas de recuperación para los cuatro subgrupos.

Figura 22. Tasas de recuperación en subgrupos de pacientes con un PEP a los dos años de seguimiento.



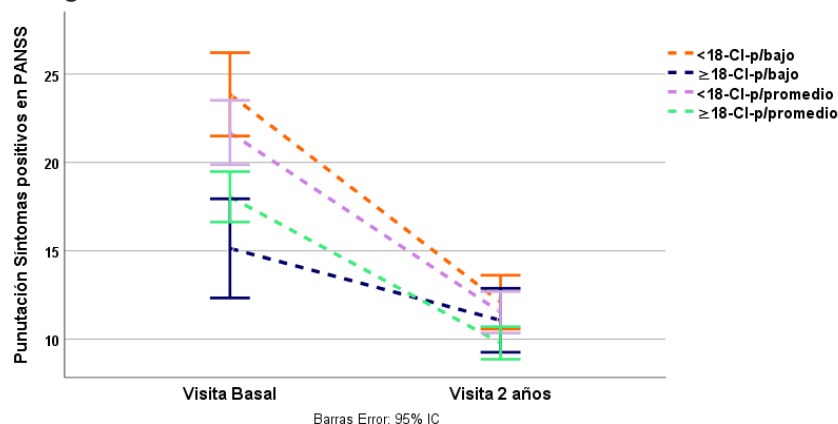
De forma adicional, se llevó a cabo un análisis secundario, aplicando ANCOVA para controlar las comparaciones realizadas por la variable dosis media diaria de medicación antipsicótica y el único efecto que desapareció fue la diferencia entre el subgrupo <18-CI-p/bajo y el subgrupo ≥ 18 -CI-p-promedio en la puntuación total de PANSS a los dos años ($F(3) = 1,99, p = 0,12$). Las diferencias entre subgrupos descritas en la esfera clínica y funcional se mantuvieron significativas cuando se incluyó la variable sexo como variable de ajuste.

6.6. Evolución de las características clínicas y funcionales a lo largo de dos años de seguimiento. Diferencias entre subgrupos

La sintomatología positiva, negativa y total disminuyó en la muestra general PEP durante el seguimiento con un efecto principal del cambio en el tiempo significativo (síntomas positivos: $F(247, 1) = 194,08, p \leq 0,001, \eta_p^2 = 0,44$; síntomas negativos: $F(1, 247) = 36,36, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,13$; total sintomatología: $F(1, 247) = 163,85, p < 0,001, \eta_p^2 = 0,40$). En las comparaciones intra-grupo (diferencias dentro de cada subgrupo), se encontró que no hubo un cambio significativo en sintomatología negativa desde la visita basal a la visita de seguimiento de dos años para los subgrupos con CI-p-bajo [<18 -CI-p/bajo: $F(1, 40) = 3,64, p = 0,064$; ≥ 18 -CI-p/bajo $F(1, 29) = 3,64, p = 0,067$], siendo el subgrupo <18 -CI-p/bajo quien además presenta una puntuación más alta en la visita de 2 años, estadísticamente significativa con respecto al subgrupo ≥ 18 -CI-p-promedio (ver Tabla 12).

Encontramos un efecto significativo de la interacción grupo x tiempo para los síntomas positivos [$F(247, 3) = 5,29, p = 0,001, \eta_p^2 = 0,06$]. Esta interacción refleja que los subgrupos de inicio temprano muestran una mayor mejora significativa en las puntuaciones de síntomas positivos a lo largo del tiempo (desde la visita basal a la visita de dos años de seguimiento) que los subgrupos de inicio en la edad adulta ($p = 0,007$ a $< 0,001$ en las comparaciones pareadas de grupo x tiempo; ver Figura 23). No se encontraron interacciones significativas tiempo x grupo para los síntomas negativos [$F(1, 247) = 0,26, p = 0,85$] ni puntuación total en PANSS [$F(1, 247) = 2,45, p = 0,06$].

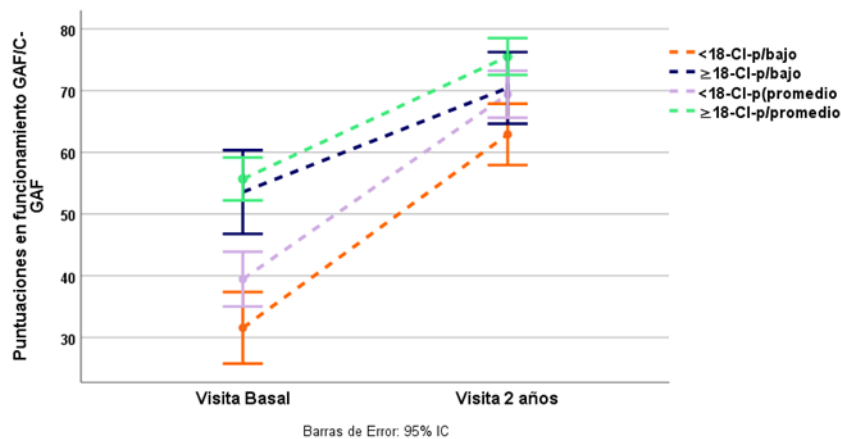
Figura 23. Cambio en los síntomas positivos en subgrupos de pacientes con un PEP desde el inicio hasta el seguimiento de dos años.



Con respecto al funcionamiento global, encontramos una interacción significativa grupo x tiempo ($F(251, 3) = 4,42, p = 0,004, \eta_p^2 = 0,06$). La Figura 24 muestra las medias del

funcionamiento global de los subgrupos en la visita basal y en la visita de seguimiento a dos años de acuerdo con las escalas GAF y C-GAF. Las comparaciones por pares dentro de la interacción grupo x tiempo revelaron que solo el subgrupo <18-CI-p/bajo tuvo una trayectoria de cambio positivo significativamente diferente de los otros tres subgrupos ($p = 0,04$ a $p < 0,001$). La Figura 24 muestra que el subgrupo <18-CI-p/bajo presentó el mayor cambio positivo en el funcionamiento a lo largo del tiempo, aunque mostró la puntuación c-GAF más baja tanto en la visita basal (media = 31,56, DE = 17,26) como a los dos años de seguimiento (media = 62,9, DE = 18,68). Por el contrario, el subgrupo ≥ 18 -CI-p/promedio logró la puntuación más alta en los dos puntos temporales (media al inicio = 55,58, DE = 19,11, media en el seguimiento = 75,53, DE = 13,31) con un menor cambio positivo en las puntuaciones GAF.

Figura 24. Cambio en el resultado funcional en subgrupos de pacientes con un PEP desde el inicio hasta el seguimiento de dos años.



6.7. Valor predictivo del cociente intelectual premórbido y la edad de inicio de los síntomas psicóticos sobre el funcionamiento general a los dos años de seguimiento

La edad de inicio y el CI-p predijeron significativamente la mejora en las puntuaciones GAF / c-GAF a los dos años de seguimiento ($F(2, 252) = 9,936$, $p < 0,001$, R^2 ajustado = 0,07), y explicando un 7% de la varianza de las puntuaciones de funcionamiento global de seguimiento a dos años (ambas variables aportan de forma estadísticamente significativa a la predicción, $p < 0,05$; consulte la Tabla 13). La interacción de la edad de inicio y el CI-p predijo significativamente el funcionamiento global ($F(1, 254) = 19,15$, p

<0,001, R^2 ajustado = 0,07) sin aumentar el valor predictivo de las dos variables por separado (edad de inicio y CI-p).

Tabla 13. Modelo de regresión lineal múltiple que evalúa la asociación entre la edad de inicio de psicosis y CI-p con las puntuaciones en GAF/c-GAF en la muestra completa de individuos con un PEP en la visita de seguimiento a dos años.

Variable	B (DT)	95% (DT)		β	R^2	ΔR^2	Sig.
		LI	LS				
Modelo					0,07	0,07	<0,001
Constante	45,47 (6,40)	32,87	58,06				
Edad de inicio de psicosis	0,51 (0,18)	0,16	0,86	0,19			0,004
CI-p	0,16 (0,07)	0,03	0,30	0,15			0,02

LI: límite inferior. LS: límite superior

Entre las variables clínicas incluidas en el modelo de regresión múltiple, solo la variable “diagnóstico” fue significativa ($p < 0,001$). El modelo que incluyó el diagnóstico como variable predictora explicó una varianza total del 9,5% (modelo 2, $F = 9,90$, $p < 0,001$, R^2 ajustado = 0,095; consulte la Tabla 14). La edad de inicio y el CI-p tuvieron una asociación positiva con las puntuaciones de dos años GAF / c-GAF, y el diagnóstico tuvo una asociación negativa. Es decir, el diagnóstico de psicosis afectiva u otras psicosis se relacionó con mejores puntuaciones GAF / c-GAF a los dos años que el diagnóstico de trastorno del espectro de la esquizofrenia (TEE; ver Tabla 14).

Tabla 14. Modelo de regresión lineal múltiple que predice las puntuaciones en GAF/c-GAF en la visita de seguimiento a dos años a partir de la edad de inicio de psicosis, el CI-p, la interacción de ambas variables y el diagnóstico en la muestra completa de individuos con un PEP.

Variable	Modelo 1				Modelo 2			
	B (SE)	β	r^2	Sig.	B (SE)	β	r^2	Sig.
Constante	45,47 (6,40)			<0,001	51,44 (6,60)			<0,001
Edad de Inicio de Psicosis	0,51 (0,18)	0,19	0,18	0,004	0,42 (0,18)	0,15	0,15	0,017
Cociente Intelectual premórbido	0,16 (0,07)	0,15	0,15	0,02	0,15 (0,07)	0,14	0,14	0,028
Diagnóstico (no-TEE/ TEE)					-6,14 (2,03)	-0,18	-0,19	0,003
r^2 value	0,073				0,106			
Δr^2	0,066				0,095			
F value	9,94				9,90			
p value	<0,001				<0,001			

El grupo de referencia para el análisis fue no-TEE: grupo que individuos PEP que no tienen diagnóstico de Trastorno del Espectro de la Esquizofrenia, esto es, psicosis del espectro afectivo y otras psicosis.

Además, se realizó una regresión logística para evaluar el poder predictivo de la edad de inicio de psicosis y el CI-p con respecto a la recuperación clínica. El modelo obtenido explica el 6% (Nagelkerke R^2) de la varianza en la recuperación clínica y clasifica correctamente el 55,4% de los casos ($X^2(2) = 11,10$, $p < 0,001$). La sensibilidad fue del

69% y la especificidad del 70%. De las dos variables predictoras, sólo el CI-p fue estadísticamente significativo (como se muestra en la Tabla 15). El aumento de CI-p se asoció con una mayor probabilidad de presentar recuperación clínica. El área bajo la curva ROC fue 0,61 (IC 0,54 - 0,68; Hosmer et al., 2013).

Tabla 15. Modelo de regresión logística sobre la probabilidad de recuperación en la visita de dos años de seguimiento partiendo de la edad de inicio de psicosis y el CI-p, en la muestra completa de individuos con un PEP.

	B	DE	Wald	g. l.	"Odds Ratio"	95% IC para "Odds Ratio"		p
Constante	-2,59	0,84	9,38	1	0,08			0,002
Edad de Inicio de Psicosis	0,04	0,02	2,94	1	1,04	0,994	1,09	0,086
Cociente Intelectual premórbido	0,02	0,01	4,77	1	1,02	1,00	1,03	0,029
Modelo								
R ² Nagelkerke	0,058							
Chi-cuadrado (g. l.)	11,10 (2)							
p - valor	0,004							

Así mismo, realizamos una regresión logística binomial múltiple adicional, introduciendo la variable diagnóstico (no-TEE o TEE) para conocer el valor predictivo de esta variable sobre la probabilidad de que los participantes presentaran recuperación clínica. El modelo obtenido, en el que las variables significativas son tanto el CI-p y la variable diagnóstico (como se muestra en la Tabla 16), mejora la predicción anterior, explicando el 12,5% de la varianza en la recuperación clínica y clasificando correctamente el 65,3% de los casos ($X^2(3) = 24,78, p < 0,001$). La sensibilidad fue del 64,8% y la especificidad del 65,9%. Por tanto, el aumento de CI-p y no presentar un diagnóstico de trastorno del espectro de la esquizofrenia se asoció a una mayor probabilidad de alcanzar recuperación clínica. El área bajo la curva ROC fue 0,68 (IC 0,61, 0,74; Hosmer et al., 2013)

Tabla 16. Modelo de regresión logística sobre la probabilidad de recuperación en la visita de dos años de seguimiento partiendo de la edad de inicio de psicosis, el CI-p y el diagnóstico en la muestra completa de individuos con un PEP.

	B (DE)	Wald	g. l.	"Odds Ratio"	95% IC para "Odds Ratio"		p
Constante	-1,79 (0,98)	4,03	1	0,17			0,045
Edad de Inicio	0,026 (0,02)	1,23	1	1,03	0,98	1,07	0,266
Cociente Intelectual premórbido	0,02 (0,01)	4,29	1	1,02	1,00	1,04	0,038
Diagnóstico (no-TEE/ TEE)	-0,98 (0,27)	13,34	1	0,37	0,22	0,63	<0,001
Modelo							
R ² Nagelkerke	0,125						
Chi-cuadrado (g. l.)	24,78 (3)						
p - valor	<0,001						
El grupo de referencia para el análisis fue no-TEE: grupo que individuos PEP que no tienen diagnóstico de Trastorno del Espectro de la Esquizofrenia, esto es, psicosis del espectro afectivo y otras psicosis.							

Discusión

7. Discusión

El presente estudio examina el perfil de rendimiento neuropsicológico, clínico y funcional en cuatro grupos de individuos con un PEP de acuerdo a los siguientes criterios: con inicio de psicosis antes o después de los 18 años, y con rendimiento intelectual premórbido (CI-p) por debajo del promedio (CI-p <85) o en el promedio (CI-p \geq 85).

Por una parte, se identifica una evidente y marcada heterogeneidad cognitiva asociada en particular, al factor o pertenencia al grupo establecido de acuerdo con el CI-p. En este sentido, los subgrupos con CI-p/bajo (inicio temprano e inicio en etapa adulta) demostraron un peor rendimiento cognitivo en todos los dominios cognitivos evaluados en comparación con los subgrupos con CI-p/promedio, tanto en la evaluación basal como en la evaluación de seguimiento a dos años. Dentro del mismo rango de CI-p (bajo o promedio), no se observaron diferencias significativas en el rendimiento cognitivo entre los distintos subgrupos asociados a la edad de inicio de psicosis (CI-p/bajo: <18 vs. \geq 18; CI-p/promedio: <18 vs. \geq 18). Sí se identificaron diferencias con respecto a las trayectorias de cambio en las puntuaciones relativas a los dominios cognitivos, siendo el subgrupo de inicio temprano y CI-p/promedio, el único que demostró una mejora significativa en el rendimiento de todos los dominios cognitivos evaluados, a excepción del dominio de aprendizaje y memoria verbal.

Con respecto al perfil clínico, el subgrupo de inicio temprano con CI-p/bajo presentó una mayor gravedad de sintomatología negativa y mayor puntuación de sintomatología total a los dos años de seguimiento, en relación a una menor tasa de remisión clínica, aunque únicamente fue significativamente diferente del subgrupo de inicio adulto con CI-p/promedio. Así mismo, se evidenció que el subgrupo de inicio temprano con CI-p/bajo debutó con el funcionamiento psicosocial global más bajo en el momento del PEP y que, a pesar de la trayectoria de mejoría a lo largo del tiempo, este subgrupo continuó mostrando un pobre funcionamiento global en la visita de dos años de seguimiento. En consecuencia, el subgrupo de inicio temprano con CI-p/bajo fue el que presentó un menor porcentaje de individuos que consiguieron la recuperación funcional en el seguimiento a dos años. Por el contrario, el subgrupo de inicio en la edad adulta con CI-p/promedio presentó significativamente la mayor tasa de recuperación funcional en comparación con los otros subgrupos. Los subgrupos de inicio temprano con CI-p/promedio y de inicio adulto con CI-p/bajo mostraron tasas de recuperación intermedias.

7.1. Rendimiento cognitivo en la muestra PEP y perfil cognitivo, clínico y funcional de los subgrupos PEP

Con respecto al estudio de la cognición en la muestra total de individuos con PEP en relación a los participantes control, en términos generales, nuestros resultados están en consonancia con estudios previos que evidencian déficits cognitivos desde el debut de psicosis, tanto en individuos con PEP de inicio temprano (Fagerlund et al., 2006; Kravariti et al., 2003; Zabala et al., 2010) como en individuos PEP con inicio en la etapa adulta (Mesholam-Gately et al., 2009), tanto en la visita basal como en la visita de seguimiento a dos años, evidenciando la continuidad en este trastorno en relación a la edad de inicio de psicosis (van Os, J. et al., 2009). El déficit es más evidente en los dominios de memoria de trabajo, aprendizaje verbal y memoria y en la puntuación de cognición global (inferior a -1DT). En la visita de seguimiento de dos años, se observa una disminución significativa en las puntuaciones de memoria verbal para la muestra general PEP, siendo el dominio más afectado.

Cuando se compara el rendimiento cognitivo entre los cuatro subgrupos (inicio temprano CI-p/bajo, inicio adulto CI-p/bajo, inicio temprano CI-p/promedio, inicio adulto CI-p/promedio), los subgrupos con CI-p/promedio demuestran un rendimiento cognitivo superior a los subgrupos con CI-p/bajo en todos los dominios cognitivos evaluados: atención y velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, aprendizaje y memoria verbal y funciones ejecutivas, así como en la puntuación de rendimiento cognitivo global.

Entre los subgrupos con CI-p/promedio, (inicio temprano CI-p/promedio vs. inicio adulto CI-p/promedio) no se detectan diferencias significativas con respecto a las puntuaciones obtenidas para los dominios evaluados ni en la visita basal, ni en la visita de seguimiento a dos años. Además, las puntuaciones en ambos subgrupos en la visita basal y la visita de dos años se sitúan dentro de -1 DT en comparación con la media del grupo control en todos los dominios cognitivos evaluados, excepto en el dominio de aprendizaje y memoria verbal, cuyas puntuaciones se sitúan por debajo de -1DT. Sin embargo, aunque los subgrupos con CI-p/promedio demuestren un perfil relativamente preservado, las puntuaciones obtenidas siguen siendo significativamente inferiores a las del grupo control. Además, los subgrupos con CI-p/promedio presentan un perfil de ejecución en cada una de las subpruebas evaluadas análogo al de los subgrupos con CI-p/bajo, con una mejor ejecución en los dominios de atención y velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, y un peor rendimiento en el dominio de memoria de trabajo y

memoria verbal. Trabajos previos que han identificado subgrupos de pacientes con esquizofrenia con un rendimiento cognitivo dentro del rango promedio, coinciden en informar de que estos pacientes con cognición general “preservada” muestran a su vez un rendimiento significativamente inferior al grupo control en algunos dominios específicos como por ejemplo, en funciones ejecutivas (Kremen et al., 2000), destreza perceptiva y psicomotriz (Holthausen et al., 2002), velocidad de procesamiento o memoria (Wilk et al., 2005). Incluso en individuos con trastorno del espectro de la esquizofrenia cognitivamente “intactos” que presentan un CI-p >110, el perfil de rendimiento en las diferentes subpruebas sigue siendo similar al de los pacientes con un CI-p/promedio (<110) y diferente al de los participantes control pareados por CI (MacCabe et al., 2012). Sobre el subgrupo de pacientes con psicosis que presenta un rendimiento cognitivo relativamente preservado, hay autores que sugieren un curso de menor alteración en el neurodesarrollo que como consecuencia conllevaría a una menor disrupción en su desarrollo cognitivo (MacCabe et al., 2012).

En el estudio de González-Blanch et al. (2010b), siguiendo la estrategia inversa a la del presente trabajo, buscan explorar cómo es el funcionamiento cognitivo premórbido de subgrupos de pacientes con primeros episodios de esquizofrenia caracterizados de acuerdo a su rendimiento cognitivo actual. De esta forma, comparan variables premórbidas, entre las que se encuentra el CI-p, de un grupo de pacientes cognitivamente alterado (CA) con otro grupo de pacientes que identifican como cognitivamente preservados (CP; aquellos que no presentan un rendimiento por debajo de 1 DT en comparación con el grupo control en más de un dominio cognitivo, de los seis evaluados, y no presentan déficit cognitivo global). Partiendo de este planteamiento los autores encuentran que los pacientes CA presentan un CI-p significativamente inferior que el subgrupo CP. Este resultado está en la línea con nuestros hallazgos, ya que tanto el subgrupo de inicio temprano como el de inicio adulto que presenta CI-p/bajo demuestra una ejecución aproximadamente de -1,5 DT por debajo del grupo control en todos los dominios cognitivos tanto en el momento basal como en la evaluación de seguimiento a dos años, y en el caso de los subgrupos con CI-p/promedio el rendimiento se podría considerar preservado de acuerdo al criterio del estudio de González-Blanch et al. (2010b), por no situarse por debajo de 1 DT en comparación con la media del grupo control en la puntuación de cognición global así como tampoco es inferior a 1DT en los dominios de atención y velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas. Por tanto, en contra de nuestra hipótesis, no encontramos diferencias significativas con respecto

el rendimiento cognitivo entre los subgrupos con CI-p/bajo asociadas a la edad. Aunque sí se observa un peor rendimiento en el dominio de aprendizaje y memoria en el subgrupo de inicio temprano y CI-p/bajo, no difiere significativamente del subgrupo de inicio adulto con CI-p/bajo.

Con respecto a la influencia del CI-p sobre el rendimiento cognitivo, en la misma dirección se encuentran los hallazgos del estudio de Ayesa-Arriola et al. (2018) en el que se divide una muestra de individuos adultos con PEP en función de si la puntuación de CI-p (evaluada a través de la prueba de vocabulario de Wechsler como en el presente estudio) es: baja (CI-p <90; n=84), normal (CI-p = 90-110; n=178) o alta (CI-p ≥110; n=30). Realizan una evaluación neuropsicológica similar a la del presente estudio (atención, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria visual y función ejecutiva), y cuando comparan el rendimiento cognitivo de sus tres grupos, encuentran que el subgrupo con CI-p/bajo presentó un rendimiento significativamente inferior en todos los dominios, en comparación con los subgrupos PEP CI-p-normal/alto. A nivel metodológico, nuestro estudio realiza la caracterización de los subgrupos con CI-p/bajo empleando una puntuación criterio de CI-p<85 en lugar de CI-p<90. En relación con esta diferencia, vale la pena mencionar que dentro de las investigaciones que examinan subgrupos de pacientes, es bastante frecuente encontrar inconsistencia en los criterios de clasificación de los subgrupos a través de los estudios (Carruthers et al., 2019a). En este sentido, el límite escogido para el presente estudio se basa en que una puntuación de CI-p<85 representa 1 DT por debajo del funcionamiento intelectual normal, lo que ha sido previamente aceptado como el límite superior de funcionamiento intelectual *borderline* (Wieland y Zitman, 2016). Asimismo, la elección de este criterio se apoya además en un reciente hallazgo de Baeza et al., (2021) que asocia la puntuación de CI de 85 con una probabilidad hasta casi cuatro veces superior de presentar inicio temprano de psicosis, lo que da sustento a la idea de que por debajo de esta puntuación sería posible identificar un perfil de paciente de mayor vulnerabilidad por presentar un inicio más temprano junto con un CI-p inferior al promedio que posiblemente se asocie a un peor rendimiento cognitivo con el consecuente riesgo de peor pronóstico funcional (Green, 1996).

Otro estudio que encuentra resultados similares a los nuestros, aunque únicamente de forma transversal, es el de Wells et al., (2015). Estudiaron a través de una metodología *cluster* el rendimiento cognitivo de tres subgrupos de pacientes con esquizofrenia clasificados según su trayectoria cognitiva. Tuvieron en cuenta para la obtención de los

subgrupos, la puntuación de CI-p y un índice cognitivo general actual, clasificando la trayectoria en: “conservada” (n=138), “deteriorada” (n=239) o “comprometida” (n=157). En la misma línea que en nuestro trabajo, el grupo conservado (CI-p/promedio) presentó un rendimiento cognitivo dentro de -1 DT en tareas de atención, memoria de trabajo, memoria y fluidez verbal, y el grupo deteriorado (CI-p/bajo), obtuvo puntuaciones inferiores a -1 DT en comparación con la media del grupo control. Además, Wells et al., realizaron, como en nuestro estudio, una comparación clínica de los tres subgrupos a través de la cual identificaron que el grupo “comprometido” mostró significativamente mayor sintomatología negativa ($d = 0.3 - 0.5$), mayor presencia de alucinaciones ($d = 0.47$) y peor funcionamiento global en comparación con el grupo “preservado” (Wells et al., 2015).

En comparación con los estudios mencionados, nuestros cuatro subgrupos responderían a dos perfiles cognitivos asociados al rango de CI-p: “relativamente preservado” y “alterado”. Este hallazgo podría parecer tautológico en cierto sentido, dada la asociación entre el CI-p y los diferentes dominios cognitivos, sin embargo, estos hallazgos refuerzan la idea de que a través de una evaluación del CI-p estimado sería posible identificar a los individuos que pertenecen al subgrupo de CI-p/bajo antes de la aparición del episodio psicótico franco (Ayesa-Arriola et al., 2018), y predecir dificultades en el rendimiento cognitivo e incluso el funcionamiento global como sugiere el estudio de Wells et al., (2015).

En lo que respecta a la asociación de la edad de inicio de psicosis y el rendimiento cognitivo, el metaanálisis de Rajji (2009) informa de que los individuos con inicio temprano de psicosis, concretamente de un trastorno del espectro de la esquizofrenia, presentan déficit neuropsicológico en un mayor número de dominios cognitivos, mientras que los pacientes con inicio de esquizofrenia en la adultez temprana (>18 años) muestran un perfil cognitivo que combina la presencia de déficits en algunos dominios, con algunas funciones cognitivas preservadas. Además, algunos autores que comparan subgrupos con diferentes perfiles cognitivos han informado, sin ser este su objetivo de investigación, de una edad de inicio de psicosis más temprana en un subgrupo que presenta un perfil cognitivo más deficitario en comparación con un subgrupo con un rendimiento cognitivo relativamente preservado (Hill et al., 2002; Joyce et al., 2005; Kremen et al., 2000; Turetsky et al., 2002; Wells et al., 2015). El presente trabajo, encuentra parcialmente esta evidencia en el perfil cognitivo de los individuos PEP con inicio temprano y CI-p/bajo y el subgrupo de individuos con inicio adulto con CI-

p/promedio. Sin embargo, nosotros no encontramos una relación aparentemente lineal entre edad de inicio de psicosis y el perfil de alteración cognitiva.

Además, hasta donde conocemos, en estudios previos no se ha caracterizado el subgrupo de individuos con un PEP de inicio temprano y CI-p/promedio, que contradice la asunción de mayor déficit cognitivo cuando el inicio de psicosis ocurre en la infancia o adolescencia. Este subgrupo de inicio temprano con CI-p/promedio muestra un perfil de rendimiento dentro del promedio en la mayoría de los dominios cognitivos (aunque significativamente diferente del grupo control). Es posible que dicho subgrupo quede “oculto” o “enmascarado” cuando se emplea una aproximación tradicional en la que se compara el promedio de una única muestra de pacientes con psicosis de inicio temprano con otra única muestra de participantes control o de pacientes con psicosis de inicio adulto. Otro aspecto a tener en cuenta sobre los estudios que exploran la cognición en muestras de individuos con inicio temprano de psicosis, es que una parte importante de estos estudios se centran en muestras de niños y adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia, mientras que en el presente estudio contamos con individuos en el momento del PEP, lo que podría explicar que sea más probable observar diferentes niveles de déficits como consecuencia del impacto de un *continuum* de causas o diferentes factores relacionados con la etiopatogenia del trastorno (Ayesa-Arriola et al., 2013; Peralta y Cuesta, 2007).

Con respecto a la asociación de la edad de inicio de psicosis y el fenotipo clínico y funcional de nuestros subgrupos, nuestros resultados sugieren de forma más evidente, que el inicio temprano de psicosis se asocia a peores resultados en sintomatología y funcionamiento en comparación con los subgrupos de inicio adulto. Por un lado, el subgrupo que reúne las condiciones edad de inicio temprana y CI-p/bajo, aunque presente déficits cognitivos equiparables al subgrupo de inicio adulto y CI-p/bajo, el funcionamiento es significativamente peor y la sintomatología más grave que el subgrupo de inicio adulto y CI-p/bajo. Específicamente, el subgrupo de inicio temprano y CI-p/bajo debuta con peor funcionamiento general, mayor sintomatología positiva y mayor puntuación total de sintomatología (escala PANSS) en la visita basal, comparado con los subgrupos de inicio adulto, tanto con CI-p/bajo como con CI-p/promedio. De forma similar, entre los subgrupos con CI-p/promedio no se detectan diferencias significativas con respecto a su perfil cognitivo, relativamente preservado, sin embargo, el subgrupo de inicio temprano con CI-p/promedio también muestra en la visita inicial peor funcionamiento psicosocial, mayor sintomatología positiva y mayor puntuación total de

síntomas (escala PANSS) a en la visita basal, comparado con los subgrupos de inicio adulto, tanto con CI-p/bajo como con CI-p/promedio. Estos hallazgos están en línea con trabajos anteriores que apoyan la hipótesis de una influencia de la edad de inicio en la evolución clínica y funcional, siendo el inicio temprano de psicosis un factor de riesgo asociado a una mayor gravedad del trastorno (Ballageer et al., 2005; Immonen et al., 2017; Johnstone et al., 1989; Kao y Liu, 2010; Veru et al., 2016).

En la visita de seguimiento a los dos años, los cuatro subgrupos mejoraron en los síntomas positivos, pudiéndose observar en los participantes de inicio temprano una trayectoria de mayor cambio en sus puntuaciones (mejoría), tal vez debido a sus tasas iniciales más altas (es decir, los subgrupos con inicio temprano tenían un mayor "margen de mejora"). Sin embargo, con respecto a la sintomatología negativa, en el seguimiento a dos años, ambos subgrupos con CI-p/promedio (inicio temprano e inicio adulto) disminuyeron significativamente la sintomatología negativa, mientras que los subgrupos con un CI-p/bajo no mostraron un cambio significativo en la gravedad de los síntomas negativos a lo largo del tiempo. Entre los dos subgrupos de CI-p/bajo, los participantes de inicio temprano, además, presentaron mayor sintomatología negativa a los dos años asociada a la obtención de la menor tasa de remisión clínica siendo diferente estadísticamente del subgrupo de participantes adultos con CI-p/promedio. Este hallazgo está en consonancia con trabajos como los de Turetsky et al. (2002) y Wells et al., (2015), en los cuales se asocia un perfil cognitivamente más pobre, a nivel de memoria en el caso de Turetsky et al. y con respecto al rendimiento cognitivo global en el caso de Wells et al., a una mayor presencia de síntomas negativos.

En relación a la variabilidad en el perfil de síntomas negativos entre pacientes, investigaciones previas, han establecido diferencias entre la presencia de síntomas psicóticos negativos primarios (característicos del síndrome deficitario) o secundarios, derivados de la medicación o síntomas depresivos (Buchanan et al., 1990; Puig et al., 2017). En los participantes de inicio temprano con CI-p/bajo, la presencia de habilidades cognitivas deficientes, tanto en la etapa premórbida como en el debut del trastorno, podrían corresponderse con pobreza de lenguaje, o dificultades para el pensamiento abstracto, que, junto con un funcionamiento bajo, sugieren que síntomas negativos presentes en estos pacientes, podrían ser de carácter primario. Este resultado, nos lleva a considerar a la trayectoria de síntomas negativos como un factor importante en los pacientes de inicio temprano que, junto con un CI-p/bajo, constituyen factores asociados

a probables alteraciones del neurodesarrollo presentes con anterioridad al inicio de los síntomas psicóticos (Parellada et al., 2017).

El mantenimiento de los síntomas negativos en este subgrupo junto con un peor funcionamiento general requiere de un análisis más detallado en subsiguientes estudios. Por ejemplo, realizando una evaluación apropiada de los síntomas negativos primarios mediante los criterios propuestos por Galderisi et al. (2013) para determinar si los síntomas negativos primarios persistentes están presentes con mayor frecuencia en los pacientes con inicio temprano y bajo CI-p en comparación con los otros tres subgrupos, que podrían estar presentando síntomas negativos secundarios, como síntomas depresivos, debido a otros factores. En este sentido, Puig et al. (2017) compararon la prevalencia de síntomas negativos persistentes entre individuos con psicosis de inicio temprano con la prevalencia en individuos con inicio de psicosis en la etapa adulta (>18 años) y encontraron que el inicio temprano de psicosis aumentaba las probabilidades de cumplir criterios de síntomas negativos primarios. Así mismo, informaron de que el subgrupo de inicio temprano que presentaban síntomas negativos primarios, demostró un mayor déficit cognitivo global (Puig et al., 2017). La presencia de falta de *insight*-rasgo, (a diferencia de *insight*-estado) es otra de las variables que se ha asociado de forma específica al inicio temprano de esquizofrenia, por lo que se podría hipotetizar que jugara un rol en la persistencia de los síntomas negativos (Parellada et al., 2009; Parellada et al., 2011).

En cuanto al funcionamiento psicosocial entre nuestros subgrupos en el seguimiento a dos años, destaca el bajo nivel de funcionamiento de los participantes de inicio temprano con CI-p/bajo, que, a pesar de mostrar una trayectoria de mejoría a lo largo del tiempo, no alcanzó en promedio la puntuación considerada clínicamente un funcionamiento adecuado y fue significativamente más pobre en comparación con el subgrupo de adultos con CI-p/promedio. En comparación, el subgrupo de inicio temprano con CI-p/promedio alcanza un funcionamiento promedio muy aproximado al criterio de lo que se considera funcionamiento adecuado y, además, no presenta diferencias significativas con respecto a los subgrupos de adultos, que demuestran un buen funcionamiento psicosocial promedio en la visita longitudinal. Por tanto, nuestros resultados del estudio clínico y funcional de los subgrupos PEP sugieren y apoyan la heterogeneidad en la presentación y evolución de la sintomatología y el funcionamiento psicosocial en individuos con PEP según la edad de aparición y el CI-p.

Otro de los resultados de interés al respecto de la variabilidad que encontramos dentro de los subgrupos de inicio temprano, es que el subgrupo de CI-p/promedio sí muestra una mejora de los síntomas negativos en el seguimiento, lo que unido al perfil cognitivo “preservado” sugiere un perfil de evolución más favorable. Hay que destacar en este sentido, que el subgrupo de inicio temprano y CI-p/promedio presenta también una mejora significativa en el seguimiento longitudinal en el rendimiento en tareas de atención y velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, funciones ejecutivas y cognición global (las puntuaciones en memoria verbal se mantienen estables). Estos cambios significativos en funciones cognitivas de orden superior en el subgrupo de inicio temprano y CI-p/promedio, podrían ser fruto de los cambios asociados a la etapa de desarrollo de la adolescencia en la que se encuentra (Blakemore, 2012). Sabemos que los procesos básicos atencionales se desarrollan desde los primeros años infancia hasta la adultez (Swingler et al., 2015), dando sustento al desarrollo de la memoria de trabajo, cuyo momento de mayor evolución ocurre entre los 15 y 19 años. A su vez, la memoria de trabajo facilita la adquisición de las funciones ejecutivas como la planificación, el desarrollo de estrategias, la resolución de problemas y el comportamiento dirigido a objetivos, las cuales pueden continuar desarrollándose hasta lograr su optimización en las edades comprendidas entre los 20 y 25 años (Arain et al., 2013; De Luca et al., 2003).

La aparición de psicosis en la adolescencia puede interferir con el desarrollo de funciones cognitivas superiores (Fagerlund et al., 2021) asociados a un proceso de remodelación cerebral en individuos con inicio temprano que conllevan a una prematura y excesiva poda sináptica (Rapado-Castro et al., 2021). Sin embargo, la mejoría de las funciones ejecutivas en el subgrupo de inicio temprano y CI-p/promedio, es congruente con lo que ocurre en la etapa de la adolescencia cuando se estudia a población general (Anderson et al., 2001), y sugiere la presencia de un desarrollo cognitivo semejante al desarrollo típico desde la etapa premórbida. Se podría hipotetizar al respecto, que el sustrato neurofisiológico en el grupo de individuos con PEP de inicio temprano y CI-p/promedio haya podido experimentar una menor alteración en el neurodesarrollo por causas genéticas o ambientales, o que al menos el grado de alteración del neurodesarrollo sería diferente en comparación con su subgrupo homólogo, de inicio temprano y CI-p/bajo, que demuestra un claro estancamiento en las puntuaciones correspondientes a todos los dominios cognitivos, congruente con estudios previos en muestras generales de PEP de inicio temprano (Bombin et al., 2013). Hasta donde conocemos, el presente estudio es el primero que, mediante una metodología de

comparación de subgrupos basada en el nivel de CI-p, identifica dos patrones diferentes en el rendimiento cognitivo dentro de una muestra de individuos con PEP de inicio temprano.

Dada la considerable heterogeneidad informada a través de este estudio en los diferentes dominios cognitivos, la identificación temprana de subgrupos de pacientes más homogéneos parece fundamental a la hora de implementar intervenciones cognitivas tempranas ajustadas al perfil cognitivo concreto del paciente en el momento del PEP. La rehabilitación neurocognitiva se ha demostrado eficaz tanto en pacientes con psicosis adultos (Barlatti et al., 2019) como en adolescentes con psicosis (Puig et al., 2014). Hay trabajos que detectan variabilidad en la respuesta a la rehabilitación cognitiva, asociada al funcionamiento cognitivo pretratamiento (Fiszdon, 2005; Medalia y Richardson, 2005). En relación al rendimiento intelectual premórbido, Fiszdon et al., (2006), informan de que el grupo identificado como “intelectualmente comprometido”, por presentar un CI-p/bajo y CI actual bajo, en comparación con los subgrupos cuyo CI-p/promedio, muestra dificultades para generalizar el aprendizaje derivado de la práctica de ejercicios específicamente diseñados para mejorar las funciones cognitivas. Esto sugiere que, aunque las tareas de entrenamiento cognitivo pueden ser un primer paso, los individuos con psicosis que presentan un rendimiento intelectual bajo desde la etapa premórbida, posiblemente requieran de tratamientos que incluyan estrategias adicionales para transferir el aprendizaje desde el entrenamiento del laboratorio a la vida diaria (Fiszdon et al., 2006). En este sentido, adoptando una perspectiva del neurodesarrollo, estimar el CI-p en las primeras etapas del trastorno (Ayesa-Arriola et al., 2013; Carruthers et al., 2019b) puede ser una herramienta de detección de aquellos individuos que requieran asimismo reforzar la intervención de corte neurocognitivo (ej. Wykes y Reeder, 2005), con intervenciones de tipo psicoeducativo (Ruiz-Sancho et al., 2012) u ocupacional (Kim et al., 2020) desde el debut del episodio psicótico.

Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de plantear un tratamiento neurocognitivo sería la edad de inicio de psicosis. Un reciente trabajo señala que el beneficio del entrenamiento cognitivo podría ser más limitado en pacientes con inicio de psicosis temprano en áreas de disfunción central en la psicosis como es el de aprendizaje verbal y memoria (Puig et al., 2020). Los autores de este trabajo, postulan que es posible que el inicio de psicosis durante periodo del neurodesarrollo de la adolescencia pueda asociarse a un daño neural (Arango et al., 2012) que reduzca la capacidad de beneficiarse del entrenamiento cognitivo (Puig et al., 2020). Esto último, aunque suponga

una limitación con respecto al tratamiento de corte neurocognitivo en adolescentes, a su vez pone de relieve la importancia de la intervención terapéutica temprana sobre los déficits cognitivos mediante estrategias ajustadas al perfil específico de déficit del paciente, adoptando una perspectiva del neurodesarrollo y teniendo en cuenta para ello el rendimiento intelectual premórbido.

La adolescencia es un momento especialmente sensible para el desarrollo cognitivo y cerebral, en el cual tiene lugar la consecución de hitos relacionados con la memoria verbal, la memoria de trabajo y funciones ejecutivas (Arain et al., 2013). El déficit en memoria verbal, memoria de trabajo y funciones ejecutivas puede interrumpir el normal desarrollo de las habilidades sociales (Addington et al., 1999) conllevando a un peor funcionamiento psicosocial (Cohen et al., 2006, Green, 1996). En consecuencia, se espera que la mejora en el funcionamiento cognitivo en dominios de memoria verbal y funciones ejecutivas, contribuirían a mejorar la función de adaptación social y ocupacional (Gastó y Penadés, 2010). Además, debido al poder predictivo de la memoria verbal y los síntomas negativos sobre el funcionamiento psicosocial (Puig et al. 2008), el abordaje de las dificultades cognitivas podría ser fundamental en la etapa que discurre entre los 11 a los 17 años, en aquellos pacientes con CI-p/bajo por tratarse de un subgrupo más vulnerable que presenta mayor deterioro cognitivo global con un déficit más acentuado en el dominio de aprendizaje y memoria verbal, asociado a un mantenimiento de sintomatología negativa a los dos años de seguimiento y pobre funcionamiento psicosocial.

7.2. Recuperación funcional en subgrupos de individuos con un PEP

El grupo de participantes de inicio temprano con CI-p/bajo fue el que obtuvo el menor porcentaje de recuperación funcional. Al contrario, el subgrupo de participantes que presentaron inicio en la edad adulta con CI-p/promedio demostró una mayor tasa de recuperación funcional de forma significativa en comparación con los tres grupos restantes. Los subgrupos de inicio temprano con CI-p/promedio y de inicio adulto con CI-p/bajo mostraron por su parte tasas de recuperación intermedias entre el subgrupo que no presenta ninguna variable hipotetizada “de riesgo”: inicio adulto con CI-p/promedio; y el que presenta ambas variables: el de inicio temprano y CI-p/bajo. Los subgrupos intermedios no se diferenciaron significativamente entre sí, ni en las tasas de remisión sintomática ni en las tasas de recuperación funcional.

La recuperación funcional (Slade et al., 2012), es considerada según los clínicos un concepto útil, un objetivo terapéutico y una prioridad clínica (Lahera et al., 2016), dado que incluso si los pacientes alcanzan la estabilidad sintomática, el bajo funcionamiento psicosocial conlleva diversas reevaluaciones del tratamiento (Suvisaari et al., 2018). Las tasas de recuperación halladas en el presente trabajo oscilaron entre el 34,1% y el 62,2% a los dos años de seguimiento. En la reciente revisión sistemática y metanálisis de Lally et al. (2017), se estimó, entre 9642 personas con PEP, una prevalencia de recuperación a largo plazo del 38% (incluyendo 35 estudios, de seguimiento medio de 7,2 años). Otros trabajos con períodos de seguimiento más cortos (1-3 años) mostraron porcentajes de pacientes con recuperación global en torno al 13,5% y el 26% (González-Blanch et al., 2006). Las diferencias en las tasas de recuperación entre los estudios podrían estar relacionadas con la falta de criterios uniformes para estimar las tasas de recuperación (Suvisaari et al., 2018).

Los hallazgos encontrados a nivel clínico y funcional, sugieren que prestar atención a la interacción de la edad de inicio y el CI-p puede ayudar a identificar a individuos susceptibles de una peor evolución por presentar alteración en el desarrollo cognitivo además de la irrupción de sintomatología psicótica en una etapa de pleno desarrollo cerebral, cognitivo y social. En este sentido, hay evidencia que señala un vínculo genético entre la edad de inicio de psicosis y la gravedad de los síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia (Musket et al., 2020), lo que podría estar reflejando un curso específico del neurodesarrollo dentro de los trastornos psicóticos que quizás está presente en nuestro subgrupo de participantes con inicio temprano y CI-p/bajo (Sheffield et al., 2018). En el trabajo de Abdin et al., (2017) en el cual examinaron la heterogeneidad en las trayectorias de gravedad sintomática en individuos que habían experimentado un primer episodio de psicosis y su impacto en el funcionamiento, identificaron un grupo de pacientes asociado a una edad más joven, sexo masculino, menor educación, DUP más prolongada y diagnóstico de trastorno del espectro de la esquizofrenia, con mayor riesgo de severidad sintomática y peor funcionamiento a los dos años de seguimiento. En nuestro estudio, no hubo diferencias con respecto a la DUP o la distribución de sexo entre subgrupos de inicio temprano, por lo que la diferencias con respecto a la trayectoria podría estar influenciada por alteraciones del desarrollo de diferente tipo, las cuales podrían estar asociada tanto a la mayor presencia de síntomas negativos, como al nivel cognitivo premórbido más bajo.

Nuestros resultados sugieren que la presentación temprana de síntomas psicóticos en pacientes con un cociente intelectual premórbido bajo (CI<85) se asocia a un perfil neuropsicológico de déficit cognitivo global con un rendimiento inferior al resto de subgrupos en tareas de aprendizaje verbal y memoria al inicio del estudio, junto con una menor probabilidad de recuperación funcional a los dos años tras el inicio del trastorno. En relación con el perfil cognitivo, presentar pobre flexibilidad cognitiva y fluidez verbal se asocia en pacientes con esquizofrenia a peores habilidades para resolver los problemas de la vida diaria y mayores dificultades para conseguir habilidades de vida independiente (Addington y Addington, 1999; Bellack et al., 1994; Rempfer et al., 2003). Por tanto, se debería considerar incluir estrategias terapéuticas específicas, que incluyan estimulación cognitiva, para reducir el impacto del trastorno a largo plazo en los pacientes con este perfil (Lepage et al., 2014).

7.3. Valor predictivo del CI-p y la edad de inicio de psicosis sobre el funcionamiento general y la recuperación funcional

En nuestro estudio, tanto la edad de inicio como el CI-p han demostrado ser predictores del funcionamiento psicosocial a los dos años de seguimiento (puntuación GAF / C-GAS) con un porcentaje que, aunque no es alto, es significativo. Tanto la regresión lineal jerárquica como los análisis de regresión logística múltiple mostraron que incluir en los modelos predictivos la variable diagnóstico basal (el cual fue revisado en la visita de seguimiento en el presente estudio) en nuestro modelo mejora nuestras predicciones de las puntuaciones GAF / c-GAF y las tasas de recuperación a los dos años de seguimiento de forma significativa pero también moderada. Concretamente en nuestro estudio el presentar un diagnóstico del espectro de la esquizofrenia se relacionaría con un peor pronóstico funcional. Este resultado es consistente con abundantes trabajos previos, que señalan que los individuos con un primer episodio de psicosis y un diagnóstico inicial de psicosis no afectiva tienen una mayor probabilidad de experimentar un peor curso clínico y peor funcionamiento global, peor adaptación sociolaboral, y finalmente una peor calidad de vida durante el seguimiento (Arango et al., 2014; Díaz-Caneja et al., 2015; Morgan et al., 2014).

En conjunto, a la vista de nuestros resultados, parece útil considerar la edad de inicio y el CI-p como variables que contribuyen a la variabilidad en los resultados clínicos y funcionales y como factores pronósticos. Sin embargo, dado que en la regresión logística

solo la variable CI-p mostró valor pronóstico, vale la pena enfatizar el valor del desempeño cognitivo sobre el pronóstico de recuperación funcional.

En relación al rol predictivo del CI-p, el estudio de Ayesa-Arriola et al. (2013), en el que clasifican a los pacientes en base a su rendimiento cognitivo en el momento del PEP según presentasen o no deterioro cognitivo global, encontraron un modelo predictivo compuesto por el CI-p (estimado mediante la tarea de vocabulario de Wechsler), las puntuaciones en memoria verbal y destreza motora, que predijo de manera sólida (79.6%) la pertenencia al subgrupo cognitivamente alterado. En esta dirección, en nuestro estudio, los subgrupos con CI-p/bajo en comparación con los que demuestran CI-p/promedio demuestran un perfil de déficits cognitivos significativamente más acentuados en el dominio de aprendizaje verbal y memoria, además de ser significativamente inferiores con respecto al resto de dominios evaluados y en la puntuación global.

Los pacientes de inicio temprano presentaron un funcionamiento más bajo que los pacientes de inicio adulto en la visita basal, sin embargo, los pacientes de inicio temprano con CI-p/promedio mostraron una mejor trayectoria de funcionamiento y de rendimiento cognitivo que aquellos con CI-p bajo, lo que podría indicar que el CI-p conservado actúa como un factor protector con repercusión funcional. En esta dirección, el rendimiento cognitivo “preservado” en la etapa premórbida se ha considerado un indicador indirecto de la reserva cognitiva (RC), que puede ser un factor protector contra el daño cerebral y el deterioro funcional (Barnett et al., 2006). Los estudios que evalúan la RC a través de índices que incluyen el CI-p entre otras variables, en pacientes con un PEP, han evidenciado que una mayor RC se asocia con una mejora del funcionamiento clínico y psicosocial (Amoretti et al., 2016; Amoretti et al., 2020). De hecho, esta idea subyace al planteamiento de algunos programas de intervención de corte neuropsicológico dirigidos a estimular las habilidades intelectuales en pacientes con alto riesgo de psicosis (Fisher et al., 2013). Con base en nuestros resultados, la implementación de estrategias terapéuticas cognitivas y funcionales parece especialmente relevante en el caso de adolescentes con bajo CI-p, con el objetivo de reducir el impacto a largo plazo de la enfermedad.

7.4. Aportaciones, limitaciones, implicaciones clínicas y líneas de investigación futuras

El presente estudio se encuentra con las siguientes limitaciones. Primero, aunque el tamaño de la muestra original es grande ($N = 255$), los tamaños muestrales para los subgrupos $<18\text{-CI-p/bajo}$, $\geq 18\text{-CI-p/bajo}$ y $<18\text{-CI-p/promedio}$ son relativamente pequeños. En este sentido y en lo que se refiere a la distribución de los tipos de pacientes, se puede considerar un hallazgo en sí mismo, el mayor reclutamiento de pacientes adultos y jóvenes con CI-p/promedio que con CI-p/bajo. En segundo lugar, el uso de la prueba de vocabulario de Wechsler para determinar el CI-p, que, aunque se trata de una tarea aceptada como medida de inteligencia cristalizada (Oliveira et al., 2014), presenta la limitación de ser una estimación que se realiza en la visita basal y no una evaluación realizada en la etapa premórbida en sí. Por otra parte, aunque la escala GAF/C-GAF se utiliza ampliamente y se reconoce como una medida del funcionamiento global, incluye la valoración de dimensiones clínicas en su puntuación, por lo que otras herramientas validadas como la prueba corta de evaluación funcional *Functioning Assessment Short Test (FAST)* podría haber sido más precisa para definir la disfunción funcional de acuerdo a distintos dominios específicos y relevantes del funcionamiento general (González-Ortega et al., 2010; Rosa et al., 2007). Además, no disponíamos de escalas clínicas específicas para evaluar de manera exhaustiva la sintomatología negativa, como la Escala breve de síntomas negativos (Ang et al., 2019) o la Entrevista de evaluación clínica para síntomas negativos (Kring et al., 2013). Finalmente, el período de seguimiento relativamente corto de dos años podría ser insuficiente para detectar la estabilización de los hallazgos cognitivos clínicos y funcionales, por lo que los estudios que utilicen datos que abarquen periodos de seguimiento más largos serán de gran valor para replicar o ampliar los resultados del presente estudio.

La principal fortaleza de este estudio es contar con una cohorte amplia de pacientes con un PEP con un amplio rango de edad de inicio de psicosis, por una parte, y de CI-p por otra, que nos ha permitido el análisis comparativo de los subgrupos planteados. El tamaño muestral de pacientes con inicio temprano, aunque sería deseable que fuese mayor, nos ha permitido identificar dos subgrupos de características cognitivas y clínicas diferentes. Además, la muestra ha sido adecuadamente caracterizada dentro del contexto de un estudio naturalista y longitudinal.

Investigaciones futuras que puedan superar algunas de las limitaciones mencionadas, aumentando asimismo el tamaño de la muestra y el tiempo de seguimiento del presente estudio, podrán demostrar la validez de los subgrupos caracterizados y determinar si en última instancia, las personas que experimentan un PEP podrían beneficiarse de intervenciones tempranas que abordasen perfiles específicos de déficits cognitivos, síntomas negativos o dificultades relacionadas con el funcionamiento psicosocial.

Conclusiones

8. Conclusiones

1. La muestra total de individuos PEP, así como cada uno de los subgrupos (inicio-temprano con cociente intelectual premórbido bajo; inicio-adulto con cociente intelectual premórbido bajo; inicio-temprano con cociente intelectual premórbido promedio; inicio-adulto con cociente intelectual premórbido promedio) mostraron un rendimiento cognitivo inferior al grupo control.
2. Todos los subgrupos de individuos con un PEP demostraron un perfil de rendimiento cognitivo similar, presentando su peor rendimiento en el dominio de aprendizaje y memoria verbal y su mejor desempeño en el dominio de atención y velocidad de procesamiento, con diferente magnitud del déficit dependiendo de si el cociente intelectual premórbido se situaba en el promedio (mejor rendimiento) o por debajo del promedio (peor rendimiento).
3. Los individuos con un PEP de inicio temprano y rendimiento intelectual premórbido por debajo del promedio, no presentaron diferencias significativas en el rendimiento cognitivo en los todos los dominios evaluados (atención y velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, funciones ejecutivas, aprendizaje verbal y memoria y cognición global), tanto en la visita basal como en la visita de seguimiento a los dos años respecto a los individuos con un primer episodio psicótico de inicio en la etapa adulta con rendimiento intelectual premórbido por debajo del promedio. Ambos subgrupos demostraron déficits cognitivos de entre 1DT y 2DT en todos los dominios cognitivos.
4. Los individuos con un PEP y rendimiento intelectual premórbido dentro del promedio, tanto los de inicio temprano como los de inicio adulto, presentaron un perfil de rendimiento cognitivo relativamente preservado en todos los dominios cognitivos evaluados, con excepción del aprendizaje verbal y memoria, tanto en la visita basal como en la visita de seguimiento a los dos años, siendo las puntuaciones significativamente superiores a las obtenidas por los pacientes con cociente intelectual premórbido por debajo del promedio en todos los dominios evaluados. A pesar del rendimiento preservado en algunos dominios (atención y velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y memoria de trabajo) las puntuaciones de dichos subgrupos fueron significativamente inferiores a las del grupo control en todos los dominios evaluados.

5. Dentro de los individuos con rendimiento intelectual premórbido dentro del promedio, los participantes con inicio temprano de psicosis, demostraron una mejora significativa en las puntuaciones obtenidas en el seguimiento a los dos años en comparación con las puntuaciones basales relativas a atención y velocidad de procesamiento, cognición global, memoria de trabajo y funciones ejecutivas.
6. Los individuos con inicio de psicosis en la etapa adulta, a lo largo del tiempo mostraron una disminución significativa en el rendimiento cognitivo de algunos dominios cognitivos. En concreto, en el caso de los participantes con rendimiento intelectual premórbido promedio, disminuyeron significativamente las puntuaciones en memoria de trabajo. En el caso de los participantes con rendimiento intelectual premórbido inferior al promedio, bajó significativamente el rendimiento en el dominio de aprendizaje verbal y memoria.
7. El subgrupo de individuos con psicosis de inicio temprano y rendimiento intelectual premórbido inferior al promedio no demostró cambios significativos en el seguimiento longitudinal en las puntuaciones relativas a cognición.
8. El subgrupo de inicio temprano con rendimiento intelectual premórbido inferior al promedio presentó un perfil clínico caracterizado por estabilidad en la sintomatología negativa a los dos años de seguimiento, asociada a una menor tasa de remisión clínica, funcionamiento social pobre tanto en el debut de psicosis como en el seguimiento a los dos años, y una menor tasa de recuperación funcional en comparación con el resto de subgrupos, aunque únicamente de forma significativa con respecto al subgrupo de adultos con cociente intelectual dentro del promedio.
9. El subgrupo de inicio en la edad adulta con cociente intelectual en el promedio fue el subgrupo que presentó mayor tasa de recuperación funcional de forma significativa en comparación con los tres grupos restantes.
10. Los subgrupos de inicio temprano con cociente intelectual promedio y de inicio adulto con cociente intelectual inferior al promedio mostraron tasas de recuperación intermedias entre el grupo de adultos con cociente intelectual premórbido en el promedio (la mayor tasa de recuperación) y el subgrupo de menores con cociente intelectual por debajo del promedio (la menor tasa de recuperación).

Bibliografía

9. Bibliografía

- Abdin, E., Chong, S. A., Vaingankar, J. A., Peh, C. X., Poon, L. Y., Rao, S., Verma, S., & Subramaniam, M. (2017). Trajectories of positive, negative and general psychopathology symptoms in first episode psychosis and their relationship with functioning over a 2-year follow-up period. *PLoS One*, 12(11), <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187141>
- Addington, J., & Addington, D. (1999). Neurocognitive and social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25(1), 173-182. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033363>
- Addington, J., & Addington, D. (2002). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 27(3), 188. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12066448/>
- Addington, J., Saeedi, H., & Addington, D. (2005). The course of cognitive functioning in first episode psychosis: changes over time and impact on outcome. *Schizophrenia Research*, 78(1), 35-43. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.05.008>
- Adjutant General's Office. (1944). *Army Individual Test of General Ability: Manual of directions and scoring*. Author.
- Agnew-Blais, J. C., Buka, S. L., Fitzmaurice, G. M., Smoller, J. W., Goldstein, J. M., & Seidman, L. J. (2015). Early Childhood IQ Trajectories in Individuals Later Developing Schizophrenia and Affective Psychoses in the New England Family Studies. *Schizophrenia Bulletin*, 41(4), 817-823. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv027>
- Ahn, K., An, S. S., Shugart, Y. Y., & Rapoport, J. L. (2016). Common polygenic variation and risk for childhood-onset schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 21(1), 94-96. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.158>
- American Psychiatric Association. (1994). *DSM-IV: diagnostic and statistical manual of mental disorders*. (4th ed.). American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2013). *DSM-5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. APA.
- Ammari, N., Heinrichs, R. W., Pinnock, F., Miles, A. A., Muharib, E., & McDermid Vaz, S. (2014). Preserved, deteriorated, and premorbidly impaired patterns of intellectual ability in schizophrenia. *Neuropsychology*, 28(3), 353-358. <https://doi.org/10.1037/neu0000026>
- Amminger, G. P., Henry, L. P., Harrigan, S. M., Harris, M. G., Alvarez-Jimenez, M., Herrman, H., Jackson, H. J., & McGorry, P. D. (2011). Outcome in early-onset schizophrenia revisited: findings from the Early Psychosis Prevention and Intervention Centre long-term follow-up study. *Schizophrenia Research*, 131(1-3), 112-119. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.009>
- Amoretti, S., Bernardo, M., Bonnin, C. M., Bioque, M., Cabrera, B., Mezquida, G., Solé, B., Vieta, E., & Torrent, C. (2016). The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *European Neuropsychopharmacology*, 26(10), 1638-1648. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.07.003>
- Amoretti, S., Rosa, A. R., Mezquida, G., Cabrera, B., Ribeiro, M., Molina, M., Bioque, M., Lobo, A., González-Pinto, A., Fraguas, D., Corripio, I., Vieta, E., de la Serna, E., Morro, L., Garriga, M., Torrent, C., Cuesta, M. J., & Bernardo, M. (2020). The impact of cognitive reserve, cognition and clinical symptoms on psychosocial functioning in first-episode psychoses. *Psychological Medicine*, 1-12. <https://doi.org/10.1017/S0033291720002226>

- Amoretti, S., Rabelo-da-Ponte, F. D., Rosa, A. R., Mezquida, G., Sánchez-Torres, A. M., Fraguas, D., Cabrera, B., Lobo, A., González-Pinto, A., & Pina-Camacho, L. (2021). Cognitive clusters in first-episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 237, 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.08.021>
- Anderson, V. A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Catroppa, C. (2001). Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. *Developmental Neuropsychology*, 20(1), 385-406. https://doi.org/10.1207/S15326942DN2001_5
- Andreasen, N. C., Carpenter, W. T., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., & Weinberger, D. R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *The American Journal of Psychiatry*, 162(3), 441-449. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.441>
- Ang, M. S., Rekh, G., & Lee, J. (2019). Validation of the Brief Negative Symptom Scale and its association with functioning. *Schizophrenia Research*, 208, 97-104. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.04.005>
- Angst J. (2002). Historical aspects of the dichotomy between manic-depressive disorders and schizophrenia. *Schizophrenia research*, 57(1), 5–13. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00328-6](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00328-6)
- APA. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Disorders, 4th Ed. (DSM-IV)*. American Psychiatry Association.
- APA. (2002). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Texto revisado. DSM-IV-TR*. Masson.
- APA. (2013). *DSM-5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. APA.
- Arain, M., Haque, M., Johal, L., Mathur, P., Nel, W., Rais, A., Sandhu, R., & Sharma, S. (2013). Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 449. <https://doi.org/10.2147/NDT.S39776>
- Arango, C., Rapado-Castro, M., Reig, S., Castro-Fornieles, J., González-Pinto, A., Otero, S., Baeza, I., Moreno, C., Graell, M., Janssen, J., Parellada, M., Moreno, D., Bargalló, N., & Descó, M. (2012). Progressive Brain Changes in Children and Adolescents With First-Episode Psychosis. *Archives of General Psychiatry*, 69(1), 16-26. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.150>
- Arango, C., Fraguas, D., & Parellada, M. (2014). Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders. *Schizophrenia Bulletin*, 40(Suppl 2), S138–S146. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt198>.
- Arango, C., Fraguas, D., Castro-Fornieles, J., Baeza, I., Barbeito, S., Dolz, M., Fernández, A., Fernández-Rivas, A., Graell, M., Ímaz, C., Moreno, C., Payá, B., & Ruiz, S. (2015). Guía clínica y terapéutica para primeros episodios psicóticos en la infancia y adolescencia. *Centro de Investigación Biomédica En Red Salud Mental CIBERSAM*.
- Arango, C., Dragioti, E., Solmi, M., Cortese, S., Domschke, K., Murray, R. M., Jones, P. B., Uher, R., Carvalho, A. F., & Reichenberg, A. (2021). Risk and protective factors for mental disorders beyond genetics: an evidence-based atlas. *World Psychiatry*, 20(3), 417-436. <https://doi.org/10.1002/wps.20894>.
- Austin, S. F., Mors, O., Budtz-Jørgensen, E., Secher, R. G., Hjorthøj, C. R., Bertelsen, M., Jeppesen, P., Petersen, L., Thorup, A., & Nordentoft, M. (2015). Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: A 10year follow-up study in the OPUS cohort. *Schizophrenia Research*, 168(1-2), 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.02>.

- Ayesa-Arriola, R., Pérez-Iglesias, R., Rodríguez-Sánchez, J. M., Pardo-García, G., Tabares-Seisdedos, R., Ayuso-Mateos, J. L., Vázquez-Barquero, J. L., & Crespo-Facorro, B. (2013). Predictors of neurocognitive impairment at 3 years after a first episode non-affective psychosis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *43*, 23-28. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.11.012>
- Ayesa-Arriola, R., Setién-Suero, E., Neergaard, K. D., Belzunces, À A., Contreras, F., van Haren, Neeltje E. M., & Crespo-Facorro, B. (2018). Premorbid IQ subgroups in first episode non affective psychosis patients: Long-term sex differences in function and neurocognition. *Schizophrenia Research*, *197*, 370-377. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.12.006>
- Aylward, E., Walker, E., & Bettes, B. (1984). Intelligence in schizophrenia: Meta-analysis of the research. *Schizophrenia Bulletin*, *10*(3), 430-459. <https://doi.org/10.1093/schbul/10.3.430>
- Baddeley, A., & Hitch, G. J. (1974). In GA Bower (Ed.) Recent advances in learning and motivation pp. 47–89. *New York: Academic*,
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews. Neuroscience*, *4*(10), 829-839. 10.1038/nrn1201
- Baeza, I., de la Serna, E., Amoretti, S., Cuesta, M. J., Díaz-Caneja, C. M., Mezquida, G., Lobo, A., González-Pinto, A., Corripio, I., & Vieta, E. (2021). Premorbid Characteristics as Predictors of Early Onset Versus Adult Onset in Patients With a First Episode of Psychosis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *82*(6). <https://doi.org/10.4088/JCP.21m13907>
- Ballageer, T., Malla, A., Manchanda, R., Takhar, J., & Haricharan, R. (2005). Is Adolescent-Onset First-Episode Psychosis Different From Adult Onset? *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *44*(8), 782-789. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000164591.55942.ea>
- Barkus, E., Stirling, J., Hopkins, R., & Lewis, S. (2006). The presence of neurological soft signs along the psychosis proneness continuum. *Schizophrenia Bulletin*, *32*(3), 573-577. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj037>
- Barlatti, S., Deste, G., Galluzzo, A., Perin, A. P., Valsecchi, P., Turrina, C., & Vita, A. (2019). Factors Associated With Response and Resistance to Cognitive Remediation in Schizophrenia: A Critical Review. *Frontiers in Pharmacology*, *9*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01542>
- Barnett, J. H., Salmond, C. H., Jones, P. B., & Sahakian, B. J. (2006). Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychological Medicine*, *36*(8), 1053-1064. <https://doi.org/10.1017/S0033291706007501>
- Barrett, S. L., Mulholland, C. C., Cooper, S. J., & Rushe, T. M. (2009). Patterns of neurocognitive impairment in first-episode bipolar disorder and schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, *195*(1), 67-72. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.054874>
- Becker, H. E., Nieman, D. H., Wiltink, S., Dingemans, P. M., Van de Fliert, J R, Velthorst, E., De Haan, L., Van Amelsvoort, T. A., & Linszen, D. H. (2010). Neurocognitive functioning before and after the first psychotic episode: does psychosis result in cognitive deterioration? *Psychological Medicine*, *40*(10), 1599-1606. <https://doi.org/10.1017/S0033291710000048>
- Bellack, A. S., Sayers, M., Mueser, K. T., & Bennett, M. (1994). Evaluation of social problem solving in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, *103*(2), 371. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.103.2.371>
- Benedet, M. J., Alejandre, M. A., & Pamos, A. (2001). *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense, Infantil*. TEA Ediciones.

- Bernardo, M., Bioque, M., Parellada, M., Saiz Ruiz, J., Cuesta, M. J., Llerena, A., Sanjuán, J., Castro-Fornieles, J., Arango, C., & Cabrera, B. (2013). Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Revista De Psiquiatría Y Salud Mental*, 6(1), 4-16. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2012.11.001>
- Bernardo, M., & Bioque, M. (2015). Esquizofrenia. En J. Vallejo (Ed.), *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría* (8ª edición ed., pp. 226-34). Elsevier Masson.
- Bernardo, M., Bioque, M., Cabrera, B., Lobo, A., González-Pinto, A., Pina, L., Corripio, I., Sanjuán, J., Mané, A., Castro-Fornieles, J., Vieta, E., Arango, C., Mezquida, G., Gassó, P., Parellada, M., Saiz-Ruiz, J., Cuesta, M. J., & Mas, S. (2017). Modelling gene-environment interaction in first episodes of psychosis. *Schizophrenia Research*, 189, 181-189. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.058>
- Bernardo, M., Cabrera, B., Arango, C., Bioque, M., Castro-Fornieles, J., Jesús Cuesta, M., Lafuente, A., Parellada, M., Saiz-Ruiz, J., & Vieta, E. (2019). One decade of the first episodes project (PEPs): Advancing towards a precision psychiatry Una década del proyecto de primeros episodios (PEPs): avanzando hacia una psiquiatría de precisión. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 12(3), 135-140. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2019.03.001>
- Betancor, D., Perales, A. I., & Blanco, V. (2014). Abordaje de la psicosis temprana en la población infantojuvenil. En R. Segarra (Ed.), *Abordaje Integral de las Fases Iniciales de las Psicosis. Una visión crítica*. (211-22). Editorial Médica Panamericana.
- Biswas, P., Malhotra, S., Malhotra, A., & Gupta, N. (2006). Comparative study of neuropsychological correlates in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 15(6), 360-366. <https://doi.org/10.1007/s00787-006-0542-7>
- Blakemore, S. J. (2012). Imaging brain development: the adolescent brain. *NeuroImage*, 61(2), 397-406. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.080>
- Bleuler, E. (1972). *Die Schizophrenen Gistesstorungen*. Thieme.
- Bleuler, E., & Zinkin, J. (1959). *Dementia praecox or the group of schizophrenias*. International Universities.
- Boeing, L., Murray, V., Pelosi, A., McCabe, R., Blackwood, D., & Wrate, R. (2007). Adolescent-onset psychosis: prevalence, needs and service provision. *The British Journal of Psychiatry*, 190(1), 18-26. <https://doi.org/10.1192/bjp.190.1.18>.
- Bombin, I., Mayoral, M., Castro-Fornieles, J., Gonzalez-Pinto, A., de la Serna, E., Rapado-Castro, M., Barbeito, S., Parellada, M., Baeza, I., Graell, M., Payá, B., & Arango, C. (2013). Neuropsychological evidence for abnormal neurodevelopment associated with early-onset psychoses. *Psychological Medicine*, 43(4), 757-768. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001535>
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *The British Journal of Psychiatry*, 195(6), 475-482. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.055731>.
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2010). Cognitive impairment in affective psychoses: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 112-125. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp093>
- Bora, E., Yalincetin, B., Akdede, B. B., & Alptekin, K. (2018). Duration of untreated psychosis and neurocognition in first-episode psychosis: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 193, 3-10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.06.021>.

- Bozikas, V. P., & Andreou, C. (2011). Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 45(2), 93-108. <https://doi.org/10.3109/00048674.2010.541418>
- Bucci, P., Mucci, A., van Rossum, I. W., Aiello, C., Arango, C., Baandrup, L., Buchanan, R. W., Dazzan, P., Demjaha, A., Díaz-Caneja, C. M., Giordano, G. M., Glenthøj, B. Y., Leucht, S., McGuire, P., Rodriguez-Jimenez, R., Vignapiano, A., Kahn, R. S., & Galderisi, S. (2020). Persistent negative symptoms in recent-onset psychosis: Relationship to treatment response and psychosocial functioning. *European Neuropsychopharmacology*, 34, 76-86. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.03.010>.
- Buchanan, R. W., Kirkpatrick, B., Heinrichs, D. W., & Carpenter, W. T. J. (1990). Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 147(3), 290-294. <https://doi.org/10.1176/ajp.147.3.290>.
- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T. E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R. M., & Poulton, R. (2002a). Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Archives of General Psychiatry*, 59(5), 449-456. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.5.449>
- Cannon, M., J., P. B., & Murray, R. M. (2002b). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080-1092. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>
- Cannon, M., Moffitt, T. E., Caspi, A., Murray, R. M., Harrington, H., & Poulton, R. (2006). Neuropsychological performance at the age of 13 years and adult schizophreniform disorder: prospective birth cohort study. *The British Journal of Psychiatry*, 189(5), 463-464. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.020552>
- Cannon, T. D., Bearden, C. E., Hollister, J. M., Rosso, I. M., Sanchez, L. E., & Hadley, T. (2000). Childhood Cognitive Functioning in Schizophrenia Patients and Their Unaffected Siblings: A Prospective Cohort Study. *Schizophrenia Bulletin*, 26(2), 379-393. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033460>.
- Cannon-Spoor, H. E., Potkin, S. G., & Wyatt, R. J. (1982). Measurement of Premorbid Adjustment in Chronic Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 8(3), 470-484. <https://doi.org/10.1093/schbul/8.3.470>
- Cantor-Graae, E., & Selten, J. (2005). Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry*, 162(1), 12-24. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.1.12>.
- Carbon, M., & Correll, C. U. (2014a). Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(4), 505. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2014.16.4/mcarbon>.
- Carbon, M., & Correll, C. U. (2014b). Thinking and acting beyond the positive: the role of the cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *CNS Spectrums*, 19(S1), 35-53. <https://doi.org/10.1017/S1092852914000601>
- Carpenter, W. T., Heinrichs, D. W., & Wagman, A. M. (1988). Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *The American Journal of Psychiatry*, 145(5), 578-583. <https://doi.org/10.1176/ajp.145.5.578>.
- Carruthers, S. P., Van Rheenen, T. E., Gurvich, C., Sumner, P. J., & Rossell, S. L. (2019a). Characterising the structure of cognitive heterogeneity in schizophrenia spectrum disorders. A systematic

- review and narrative synthesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 107, 252-278. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.006>
- Carruthers, S. P., Gurvich, C. T., Meyer, D., Bousman, C., Everall, I. P., Neill, E., Pantelis, C., Sumner, P. J., Tan, E. J., Thomas, E. H. X., Van Rheenen, T. E., & Rossell, S. L. (2019b). Exploring Heterogeneity on the Wisconsin Card Sorting Test in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Cluster Analytical Investigation. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 25(7), 750-760. <https://doi.org/10.1017/S1355617719000420>
- Carruthers, S. P., Van Rheenen, T. E., Karantonis, J. A., & Rossell, S. L. (2021). Characterising Demographic, Clinical and Functional Features of Cognitive Subgroups in Schizophrenia Spectrum Disorders: A Systematic Review. *Neuropsychology Review*, 1-21. <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09525-0>
- Cassidy, C. M., Norman, R., Manchanda, R., Schmitz, N., & Malla, A. (2010). Testing Definitions of Symptom Remission in First-Episode Psychosis for Prediction of Functional Outcome at 2 Years. *Schizophrenia Bulletin*, 36(5), 1001-1008. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp007>
- Castro-Fornieles, J., Parellada, M., Gonzalez-Pinto, A., Moreno, D., Graell, M., Baeza, I., Otero, S., Soutullo, C. A., Crespo-Facorro, B., Ruiz-Sancho, A., Desco, M., Rojas-Corrales, O., Patiño, A., Carrasco-Marin, E., & Arango, C. (2007). The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): design and baseline results. *Schizophrenia Research*, 91(1-3), 226-237. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.12.004>
- Catalan, A., Salazar de Pablo, G., Aymerich, C., Damiani, S., Sordi, V., Radua, J., Oliver, D., McGuire, P., Giuliano, A. J., Stone, W. S., & Fusar-Poli, P. (2021). Neurocognitive Functioning in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(8), 859-867. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1290>
- Černis, E., Vassos, E., Brébion, G., McKenna, P. J., Murray, R. M., David, A. S., & MacCabe, J. H. (2015). Schizophrenia patients with high intelligence: A clinically distinct sub-type of schizophrenia? *European Psychiatry*, 30(5), 628-632. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.02.007>
- Chan, S. K. W., Chan, H. Y. V., Pang, H. H., Hui, C. L. M., Suen, Y. N., Chang, W. C., Lee, E. H. M., & Chen, E. Y. H. (2020). Ten-year trajectory and outcomes of negative symptoms of patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Research*, 220, 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.061>
- Chiu, E., & Lee, S. (2019). *Test-retest reliability of the Wisconsin Card Sorting Test in people with schizophrenia*. Informa UK Limited. 10.1080/09638288.2019.1647295
- Clemmensen, L., Vernal, D. L., & Steinhausen, H. C. (2012). A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia. *BMC psychiatry*, 12(1), 1-16.
- Cohen, A. S., Forbes, C. B., Mann, M. C., & Blanchard, J. J. (2006). Specific cognitive deficits and differential domains of social functioning impairment in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 81(2-3), 227-238.
- Cohen, A. S., Saperstein, A. M., Gold, J. M., Kirkpatrick, B., Carpenter Jr, W. T., & Buchanan, R. W. (2007). Neuropsychology of the deficit syndrome: new data and meta-analysis of findings to date. *Schizophrenia Bulletin*, 33(5), 1201-1212. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl066>.
- Conners, C. K. (2000). *Conners' continuous performance test II: computer program for windows technical guide and software manual*. Mutli-Health Systems.

- Correll, C. U., & Schooler, N. R. (2020). Negative symptoms in schizophrenia: a review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 519-534. <https://doi.org/10.2147/NDT.S225643>.
- Coulon, N., Godin, O., Bulzacka, E., Dubertret, C., Mallet, J., Fond, G., Brunel, L. L., Andrianarisoa, M., Anderson, G., Chereau, I., Denizot, H., Rey, R., Dorey, J., Lançon, C., Faget, C., Roux, P., Passerieux, C., Dubreucq, J., Leignier, S., . . . Schürhoff, F. (2020). Early and very early-onset schizophrenia compared with adult-onset schizophrenia: French FACE-SZ database. *Brain and behavior*, 19(2) e01495. <https://doi.org/10.1002/brb3.1495>
- Cuthbert, B. N. (2020). The role of RDoC in future classification of mental disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 22(1), 81-85. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2020.22.1/bcuthbert>
- Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2010). Toward new approaches to psychotic disorders: The NIMH research domain criteria project. *Schizophrenia Bulletin*, 36(6), 1061-1062. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq108>
- Daban, C., Martínez-Aran, A., Torrent, C., Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., & Vieta, E. (2006). Specificity of cognitive deficits in bipolar disorder versus schizophrenia. A systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 75(2), 72-84. <https://doi.org/10.1159/000090891>
- Davies, C., Segre, G., Estradé, A., Radua, J., De Micheli, A., Provenzani, U., Oliver, D., de Pablo, G. S., Ramella-Cravaro, V., & Besozzi, M. (2020). Prenatal and perinatal risk and protective factors for psychosis: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 7(5), 399-410. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30057-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30057-2).
- de la Serna, E., Baeza, I., Andrés, S., Puig, O., Sánchez-Guistau, V., Romero, S., Bernardo, M., Moreno, D., Noguera, A., & Castro-Fornieles, J. (2011). Comparison between young siblings and offspring of subjects with schizophrenia: Clinical and neuropsychological characteristics. *Schizophrenia Research*, 131(1), 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.015>
- de la Serna, E., Sugranyes, G., Sanchez-Gistau, V., Rodriguez-Toscano, E., Baeza, I., Vila, M., Romero, S., Sanchez-Gutierrez, T., Penzol, M. J., Moreno, D., & Castro-Fornieles, J. (2017). Neuropsychological characteristics of child and adolescent offspring of patients with schizophrenia or bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 183, 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.007>
- de la Serna, E., Puig, O., Mezquida, G., Moreno-Izco, L., Merchan-Naranjo, J., Amoretti, S., Ruiz, P., Gonzalez-Pinto, A., Molina-García, M., & Corripio, I. (2021). Relationship between cognition and age at onset of first-episode psychosis: comparative study between adolescents, young adults, and adults. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 1-11. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01901-8>
- DeLisi L. E. (1992). The significance of age of onset for schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 18(2), 209–215. <https://doi-org.bucm.idm.oclc.org/10.1093/schbul/18.2.209>
- De Luca, C. R., Wood, S. J., Anderson, V., Buchanan, J. A., Proffitt, T. M., Mahony, K., & Pantelis, C. (2003). Normative data from the CANTAB. I: development of executive function over the lifespan. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(2), 242-254. <https://doi.org/10.1076/jcen.25.2.242.13639>
- Deister, A., & Marneros, A. (1993). Long-term stability of subtypes in schizophrenic disorders: a comparison of four diagnostic systems. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 242(4), 184-190. <https://doi.org/10.1007/BF02189961>

- DeLisi, L. E. (1992). The significance of age of onset for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 18(2), 209-215. <https://doi.org/10.1093/schbul/18.2.209>
- Demmo, C., Lagerberg, T. V., Aminoff, S. R., Hellvin, T., Kvitland, L. R., Simonsen, C., Andreassen, O. A., Melle, I., & Ueland, T. (2016). History of psychosis and previous episodes as potential explanatory factors for neurocognitive impairment in first-treatment bipolar I disorder. *Bipolar Disorders*, 18(2), 136-147. <https://doi.org/10.1111/bdi.12377>
- Díaz-Caneja, C. M., Pina-Camacho, L., Rodríguez-Quiroga, A., Fraguas, D., Parellada, M., & Arango, C. (2015). Predictors of outcome in early-onset psychosis: a systematic review. *NPJ Schizophrenia*, 1(1), 14005. <https://doi.org/10.1038/npjSchz.2014.5>.
- Dickerson, F., Stallings, C., Vaughan, C., Origoni, A., Khushalani, S., Dickinson, D., & Medoff, D. (2011). Cognitive functioning in recent onset psychosis. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 199(6), 367-371. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31821cd0ff>
- Dickinson, D. (2008). Digit symbol coding and general cognitive ability in schizophrenia: worth another look? *British Journal of Psychiatry*, 193(5), 354-356. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.049387>
- Dickson, H., Laurens, K. R., Cullen, A. E., & Hodgins, S. (2012). Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. *Psychological Medicine*, 42(4), 743-755. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001693>.
- Dominguez, M., Saka, M. C., Lieb, R., Wittchen, H., & van Os, J. (2010). Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis: a 10-year study. *American Journal of Psychiatry*, 167(9), 1075-1082. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09060883>
- Eberhard, J., Riley, F., & Levander, S. (2003). Premorbid IQ and schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 253(2), 84-88. <https://doi.org/10.1007/s00406-003-0412-y>
- Endicott, J., Spitzer, R. L., Fleiss, J. L., & Cohen, J. (1976). The Global Assessment Scale: A Procedure for Measuring Overall Severity of Psychiatric Disturbance. *Archives of General Psychiatry*, 33(6), 766-771. 10.1001/archpsyc.1976.01770060086012
- Eslinger, P. J., Damasio, A. R., & Benton, A. L. (1984). *The Iowa screening battery for mental decline*. University of Iowa.
- Fagerlund, B., Pagsberg, A. K., & Hemmingsen, R. P. (2006). Cognitive deficits and levels of IQ in adolescent onset schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophrenia Research*, 85(1-3), 30-39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.03.004>
- Fagerlund, B., Pantelis, C., Jepsen, J. R. M., Raghava, J. M., Rostrup, E., Thomas, M. B., Nielsen, M. Ø, Bojesen, K., Jensen, K. G., & Stentebjerg-Decara, M. (2021). Differential effects of age at illness onset on verbal memory functions in antipsychotic-naïve schizophrenia patients aged 12–43 years. *Psychological Medicine*, 51(9), 1570-1580.
- Fett, A. J., Viechtbauer, W., de Dominguez, M., 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 and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573-588. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>
- Fioravanti, M., Bianchi, V., & Cinti, M. E. (2012). Cognitive deficits in schizophrenia: an updated meta-analysis of the scientific evidence. *BMC Psychiatry*, 12(1), 64. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-64>

- First, M., Spitzer, R., Gibbon, M., & Williams, J. (1999a). *Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV*. Masson.
- First, M., Spitzer, R., Gibbon, M., & Williams, J. (1999b). *SCID-II: guía del usuario para la entrevista clínica estructurada para los trastornos de la personalidad*. Masson.
- Fisher, M., Loewy, R., Hardy, K., Schlosser, D., & Vinogradov, S. (2013). Cognitive interventions targeting brain plasticity in the prodromal and early phases of schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9, 435-463. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143134>
- Fiszdon, J. M., Cardenas, A. S., Bryson, G. J., & Bell, M. D. (2005). Predictors of remediation success on a trained memory task. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 193(9), 602-608.
- Fiszdon, J. M., Choi, J., Bryson, G. J., & Bell, M. D. (2006). Impact of intellectual status on response to cognitive task training in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 87(1-3), 261-269.
- Foussias, G., Agid, O., Fervaha, G., & Remington, G. (2013). Negative symptoms of schizophrenia: Clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. *European Neuropsychopharmacology*, 24(5), 693-709. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.017>
- Fraguas, D., de Castro, M., Medina, O., Parellada, M., Moreno, D., Graell, M., Merchán-Naranjo, J., & Arango, C. (2008). Does Diagnostic Classification of Early-Onset Psychosis Change Over Follow-Up? *Child Psychiatry and Human Development*, 39(2), 137-145. <https://doi.org/10.1007/s10578-007-0076-3>
- Fraguas, D., del Rey-Mejías, Á, Moreno, C., Castro-Fornieles, J., Graell, M., Otero, S., Gonzalez-Pinto, A., Moreno, D., Baeza, I., & Martínez-Cengotitabengoa, M. (2014). Duration of untreated psychosis predicts functional and clinical outcome in children and adolescents with first-episode psychosis: a 2-year longitudinal study. *Schizophrenia Research*, 152(1), 130-138. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.11.018>
- Fraguas, D., Díaz-Caneja, C. M., Pina-Camacho, L., van Rossum, I. W., Baandrup, L., Sommer, I. E., Glenthøj, B., Kahn, R. S., Leucht, S., & Arango, C. (2021). The role of depression in the prediction of a “late” remission in first-episode psychosis: An analysis of the OPTiMiSE study. *Schizophrenia Research*, 231, 100-107. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.03.010>
- Frangou, S. (2013). Neurocognition in Early-Onset Schizophrenia. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 22(4), 715-726. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2013.04.007>
- Frangou, S., Hadjulic, M., & Vourdas, A. (2008). The Maudsley Early Onset Schizophrenia Study: Cognitive Function Over a 4-Year Follow-Up Period. *Schizophrenia Bulletin*, 34(1), 52-59. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm124>
- Fusar-Poli, P., Carpenter, W. T., Woods, S. W., & McGlashan, T. H. (2014). Attenuated Psychosis Syndrome: Ready for DSM-5.1? *Annual Review of Clinical Psychology*, 10(1), 155-192. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153645>.
- Fusar-Poli, P., Papanastasiou, E., Stahl, D., Rocchetti, M., Carpenter, W., Shergill, S., & McGuire, P. (2015). Treatments of negative symptoms in schizophrenia: meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials. *Schizophrenia Bulletin*, 41(4), 892-899. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu170>.
- Galderisi, S., Mucci, A., Bitter, I., Libiger, J., Bucci, P., Fleischhacker, W. W., Kahn, R. S., & Eufest Study Group. (2013). Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *European Neuropsychopharmacology*, 23(3), 196-204. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.04.01>

- Galderisi, S., Mucci, A., Buchanan, R. W., & Arango, C. (2018). Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions. *The Lancet Psychiatry*, 5(8), 664-677. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30050-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30050-6).
- García, J. B., Portilla, M., Fernández, M., Martínez, P., & García, M. B. (2002). *Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica*. Ars Médica.
- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., Centorrino, F., & Baldessarini, R. J. (2010). International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *American Journal of Psychiatry*, 167(6), 686-693. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09060802>
- Gastó, C., & Penadés, R. (2010). El tratamiento de rehabilitación neurocognitiva en la esquizofrenia. *El Tratamiento De Rehabilitación Neurocognitiva En La Esquizofrenia*. Herder
- Gilbert, E., Gilbert, E., Mérette, C., Mérette, C., Jomphe, V., Jomphe, V., Émond, C., Émond, C., Rouleau, N., Rouleau, N., Bouchard, R., Bouchard, R., Roy, M., Roy, M., Paccalet, T., Paccalet, T., Maziade, M., & Maziade, M. (2014). Cluster analysis of cognitive deficits may mark heterogeneity in schizophrenia in terms of outcome and response to treatment. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(4), 333-343. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0463-7>
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 386(9995), 743-800. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60692-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60692-4).
- Golden, C. J., MacInnes, W. D., Ariel, R. N., Ruedrich, S. L., Chu, C. C., Coffman, J. A., Graber, B., & Bloch, S. (1982). Cross-validation of the ability of the Luria-Nebraska Neuropsychological Battery to differentiate chronic schizophrenics with and without ventricular enlargement. *Journal of consulting and clinical psychology*, 50(1), 87–95. [https://doi-org.bucm.idm.oclc.org/10.1037//0022-006x.50.1.87](https://doi.org/bucm.idm.oclc.org/10.1037//0022-006x.50.1.87)
- Golden, C. J. (2001). *Test de Colores y palabras Stroop*. TEA Ediciones.
- Goldstein, G. (1990). Neuropsychological heterogeneity in schizophrenia: a consideration of abstraction and problem-solving abilities. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 5(3), 251-264.
- Goldstein, G., & Shemansky, W. J. (1995). Influences on cognitive heterogeneity in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 18(1), 59-69. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(95\)00040-2](https://doi.org/10.1016/0920-9964(95)00040-2)
- González-Blanch, C., Álvarez-Jiménez, M., Rodríguez-Sánchez, J., Pérez-Iglesias, R., Vázquez-Barquero, J., & Crespo-Facorro, B. (2006). Cognitive functioning in the early course of first-episode schizophrenia spectrum disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 256(6), 364-371. <https://doi.org/10.1007/s00406-006-0646-6>
- González-Blanch, C., Perez-Iglesias, R., Pardo-García, G., Rodríguez-Sánchez, J. M., Martínez-García, O., Vázquez-Barquero, J. L., & Crespo-Facorro, B. (2010a). Prognostic value of cognitive functioning for global functional recovery in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, 40(6), 935-944. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991267>
- González-Blanch, C., Rodríguez-Sánchez, J. M., Pérez-Iglesias, R., Pardo-García, G., Martínez-García, O., Vázquez-Barquero, J. L., & Crespo-Facorro, B. (2010b). First-episode schizophrenia patients neuropsychologically within the normal limits: Evidence of deterioration in speed of processing. *Schizophrenia Research*, 119(1), 18-26. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.02.1072>
- González-Ortega, I., Rosa, A., Alberich, S., Barbeito, S., Vega, P., Echeburúa, E., Vieta, E., & González-Pinto, A. (2010). Validation and Use of the Functioning Assessment Short Test in First Psychotic

- Episodes. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 198(11), 836-840.
<https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181f97bf9>
- Goodkind, M., Eickhoff, S. B., Oathes, D. J., Jiang, Y., Chang, A., Jones-Hagata, L. B., Ortega, B. N., Zaiko, Y. V., Roach, E. L., Korgaonkar, M. S., Grieve, S. M., Galatzer-Levy, I., Fox, P. T., & Etkin, A. (2015). Identification of a Common Neurobiological Substrate for Mental Illness. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)*, 72(4), 305-315. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2206>.
- Gore, F. M., MSc, Bloem, P. J., MBA, Patton, G. C., Prof, Ferguson, J., MSc, Joseph, V., MSc, Coffey, C., MSc, Sawyer, S. M., Prof, & Mathers, C. D., PhD. (2011). Global burden of disease in young people aged 10–24 years: a systematic analysis. *Lancet, The*, 377(9783), 2093-2102.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60512-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60512-6).
- Grant, D. A., & Berg, E. A. (2001). *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin*. TEA Ediciones.
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153(3), 321-330.
- 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. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033430>
- 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.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.009>
- Green, M. F., & Nuechterlein, K. H. (2004). The MATRICS initiative: developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophrenia Research*, 72(1), 1-3.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.006>
- Guloksuz, S., & van Os, J. (2018). The slow death of the concept of schizophrenia and the painful birth of the psychosis spectrum. *Psychological Medicine*, 48(2), 229-244.
<https://doi.org/10.1017/S0033291717001775>
- Haro, J. M., Novick, D., Bertsch, J., Karagianis, J., Dossenbach, M., & Jones, P. B. (2011). Cross-national clinical and functional remission rates: Worldwide Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (W-SOHO) study. *The British Journal of Psychiatry*, 199(3), 194-201.
- Heaton, R., Chelune, G., Talley, J., Kay, G., & Curtiss, G. (1993). *Wisconsin Card Sorting Test*. Psychological Assessment Resources.
- Hegarty, J. D., Baldessarini, R. J., Tohen, M., & Waternaux, C. (1993). One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature. *Schizophrenia research*, 9(2-3), 134.
- Heinrichs, R. W., & Zakzanis, K. K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: A quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12(3), 426-445. <https://doi.org/10.1037//0894-4105.12.3.426>
- Heinrichs, R. W., Miles, A. A., Ammari, N., Muharib, E. (2013) Cognition as a central illness feature in schizophrenia. En Harvey, P., D. (Ed.), *Cognitive Impairment in Schizophrenia* (pp.1-21). Cambridge University Press.
- Heinrichs, R. W., Parlar, M., & Pinnock, F. (2017). Normal-range verbal-declarative memory in schizophrenia. *Neuropsychology*, 31(7), 778. <https://doi.org/10.1037/neu0000365>
- Henquet, C., Murray, R., Linszen, D., & van Os, J. (2005). The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophrenia Bulletin*, 31(3), 608-612.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbi027>.

- Hill, S. K., Ragland, J. D., Gur, R. C., & Gur, R. E. (2002). Neuropsychological Profiles Delineate Distinct Profiles of Schizophrenia, an Interaction Between Memory and Executive Function, and Uneven Distribution of Clinical Subtypes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(6), 765-780. <https://doi.org/10.1076/jcen.24.6.765.8402>
- Hill, S. K., Reilly, J. L., Keefe, R. S., Gold, J. M., Bishop, J. R., Gershon, E. S., Tamminga, C. A., Pearlson, G. D., Keshavan, M. S., & Sweeney, J. A. (2013). Neuropsychological impairments in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: findings from the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP) study. *American Journal of Psychiatry*, 170(11), 1275-1284. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12101298>.
- Hochberg, Y. (1988). A Sharper Bonferroni Procedure for Multiple Tests of Significance. *Biometrika*, 75(4), 800. 10.2307/2336325
- Hollingshead, A. B., & Redlich, F. C. (2007). Social class and mental illness: a community study. 1958. *Am J Public Health*, 97(10), 1756-7. <https://doi-org.bucm.idm.oclc.org/10.2105/ajph.97.10.1756>
- Hollis, C. (2000). Adult outcomes of child-and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity. *American Journal of Psychiatry*, 157(10), 1652-1659. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.10.1652>
- Hollis, C. (2003). Developmental precursors of child- and adolescent-onset schizophrenia and affective psychoses: diagnostic specificity and continuity with symptom dimensions. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 182, 37-44. <https://doi.org/10.1192/bjp.182.1.37>
- Holmén, A., Juuhl-Langseth, M., Thormodsen, R., Ueland, T., Agartz, I., Sundet, K., Andreassen, O. A., Rund, B. R., & Melle, I. (2012). Executive function in early-and adult-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 142(1-3), 177-182. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.006>
- Holthausen, E. A., Wiersma, D., Sitskoorn, M. M., Hijman, R., Dingemans, P. M., Schene, A. H., & van den Bosch, Robert J. (2002). Schizophrenic patients without neuropsychological deficits: subgroup, disease severity or cognitive compensation? *Psychiatry Research*, 112(1), 1-11. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(02\)00184-1](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(02)00184-1)
- Hosmer, D. W. J., Lemeshow, S., & Sturdivant, R. X. (2013). *Applied logistic regression*. John Wiley & Sons.
- Hou, C., Xiang, Y., Wang, Z., Everall, I., Tang, Y., Yang, C., Xu, M., Correll, C. U., & Jia, F. (2016). Cognitive functioning in individuals at ultra-high risk for psychosis, first-degree relatives of patients with psychosis and patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 174(1-3), 71-76. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.034>
- Hui, C. L., Li, A. W., Leung, C., Chang, W., Chan, S. K., Lee, E. H., & Chen, E. Y. (2014). Comparing illness presentation, treatment and functioning between patients with adolescent- and adult-onset psychosis. *Psychiatry Research*, 220(3), 797-802. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.08.046>
- Immonen, J., Jääskeläinen, E., Korpela, H., & Miettunen, J. (2017). Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Intervention in Psychiatry*, 11(6), 453-460. <https://doi.org/10.1111/eip.12412>
- Insel, T. R. (2010). Rethinking schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 187-193. <https://doi.org/10.1038/nature09552>
- Ivleva, E. I., Bidesi, A. S., Keshavan, M. S., Pearlson, G. D., Meda, S. A., Dodig, D., Moates, A. F., Lu, H., Francis, A. N., & Tandon, N. (2013). Gray matter volume as an intermediate phenotype for

- psychosis: Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *American Journal of Psychiatry*, 170(11), 1285-1296. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13010126>.
- Jablensky, A. (2010). The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 271-287. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/ajablensky>
- Jensen, A. R. (1965). Scoring the Stroop test. *Acta Psychologica*, 24(5), 398-408.
- Joa, I., Johannessen, J. O., Langeveld, J., Friis, S., Melle, I., Opjordsmoen, S., Simonsen, E., Vaglum, P., McGlashan, T., & Larsen, T. K. (2009). Baseline profiles of adolescent vs. adult-onset first-episode psychosis in an early detection program. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119(6), 494-500. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01338.x>
- Jobe, T. H., & Harrow, M. (2005). Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 50(14), 892-900.
- Johnstone, E. C., Owens, D. G., Bydder, G. M., Colter, N., Crow, T. J., & Frith, C. D. (1989). The spectrum of structural brain changes in schizophrenia: age of onset as a predictor of cognitive and clinical impairments and their cerebral correlates. *Psychological Medicine*, 19(1), 91-103.
- Jongsma, H. E., Gayer-Anderson, C., Lasalvia, A., Quattrone, D., Mulè, A., Szöke, A., Selten, J., Turner, C., Arango, C., Tarricone, I., Berardi, D., Tortelli, A., Llorca, P., de Haan, L., Bobes, J., Bernardo, M., Sanjuán, J., Santos, J. L., Arrojo, M., . . . Kirkbride, J. B. (2018). Treated Incidence of Psychotic Disorders in the Multinational EU-GEI Study. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)*, 75(1), 36-46. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3554>.
- Joyce, E. M., Hutton, S. B., Mutsatsa, S. H., & Barnes, T. R. E. (2005). Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*, 187(6), 516-522. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.6.516>
- Oliva-Moreno, J., López-Bastida, J., Osuna-Guerrero, R., Montejo-González, A. L., & Duque-González, B. (2006). The costs of schizophrenia in Spain. *The European journal of health economics: HEPAC : health economics in prevention and care*, 7(3), 182-188. <https://doi.org/10.1007/s10198-006-0350-5>
- Kahn, R. S., & Keefe, R. S. E. (2013). Schizophrenia Is a Cognitive Illness: Time for a Change in Focus. *JAMA Psychiatry*, 70(10), 1107-1112. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155>
- Kahn, R. S., Sommer, I. E., Murray, R. M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D. R., Cannon, T. D., O'Donovan, M., Correll, C. U., Kane, J. M., van Os, J., & Insel, T. R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1, 15067. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>.
- Kao, Y., & Liu, Y. (2010). Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, 10(1), 63. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-63>
- Kaufman, A. S. (1994). *Intelligent testing with the WISC-III*. John Wiley & Sons.
- Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., Williamson, D., & Ryan, N. (1997). Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(7), 980-988.
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276. 10.1093/schbul/13.2.261
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276.

- Kaymaz, N., van Os, J., de Graaf, R., Ten Have, M., Nolen, W., & Krabbendam, L. (2007). The impact of subclinical psychosis on the transition from subclinical mania to bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 98(1-2), 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2006.06.028>
- Keefe, R. S. E., & Fenton, W. S. (2007). How Should DSM-V Criteria for Schizophrenia Include Cognitive Impairment? *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 912-920. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm046>
- Keefe, R. S. E., Buchanan, R. W., Marder, S. R., Schooler, N. R., Dugar, A., Zivkov, M., & Stewart, M. (2013). Clinical Trials of Potential Cognitive-Enhancing Drugs in Schizophrenia: What Have We Learned So Far? *Schizophrenia Bulletin*, 39(2), 417-435. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr153>
- Kenneth, S., Ohlsson, H., Sundquist, J., Sundquist, K., & Kendler, M. D. (2015). IQ and schizophrenia in a Swedish national sample: their causal relationship and the interaction of IQ with genetic risk. *American Journal of Psychiatry*, 172(3), 259-265. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14040516>
- Khandaker, G. M., Barnett, J. H., White, I. R., & Jones, P. B. (2011). A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 132(2-3), 220-227. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.017>
- Kim, Y., Park, J., & Lee, S. (2020). Is a program to improve grocery-shopping skills clinically effective in improving executive function and instrumental activities of daily living of patients with schizophrenia? *Asian Journal of Psychiatry*, 48, 101896.
- Kirkbride, J. B., Errazuriz, A., Croudace, T. J., Morgan, C., Jackson, D., Boydell, J., ... & Jones, P. B. (2012a). Incidence of schizophrenia and other psychoses in England, 1950–2009: a systematic review and meta-analyses. *PloS one*, 7(3), e31660. [https://doi-org.bucm.idm.oclc.org/10.1371/journal.pone.0031660](https://doi.org/bucm.idm.oclc.org/10.1371/journal.pone.0031660)
- Kirkbride, J. B., Stubbins, C., & Jones, P. B. (2012b). Psychosis incidence through the prism of early intervention services. *British Journal of Psychiatry*, 200(2), 156-157. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.094896>.
- Kirkpatrick, B., Buchanan, R. W., Ross, D. E., & Carpenter, W. T. (2001). A separate disease within the syndrome of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58(2), 165-171. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.2.165>.
- Kirkpatrick, B., Messias, E., Harvey, P. D., Fernandez-Egea, E., & Bowie, C. R. (2008). Is schizophrenia a syndrome of accelerated aging? *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1024-1032.
- Klærke, L. R., Baandrup, L., Fagerlund, B., Ebdrup, B. H., Pantelis, C., Glenthøj, B. Y., & Nielsen, M. Ø. (2019). Diagnostic stability and long-term symptomatic and functional outcomes in first-episode antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *European Psychiatry*, 62, 130-137. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2019.07.001>
- Knowles, E. E. M., Peralta, J. M., Almasy, L., Nimgaonkar, V., McMahon, F. J., McIntosh, A. M., Thomson, P., Mathias, S. R., Gur, R. C., Curran, J. E., Raventós, H., Contreras, J., Jablensky, A., Badcock, J., Blangero, J., Gur, R. E., & Glahn, D. C. (2021). Genetic Overlap Profiles of Cognitive Ability in Psychotic and Affective Illnesses: A Multisite Study of Multiplex Pedigrees. *Biological Psychiatry*, 90(6), 373-384. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.03.012>
- Kolvin, I. (1971). Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 118(545), 381-384. <https://doi.org/10.1192/bjp.118.545.381>

- Kraan, T. C., Velthorst, E., Themmen, M., Valmaggia, L., Kempton, M. J., McGuire, P., Van Os, J., Rutten, B. P., Smit, F., & De Haan, L. (2018). Child maltreatment and clinical outcome in individuals at ultra-high risk for psychosis in the EU-GEI high risk study. *Schizophrenia Bulletin*, 44(3), 584-592. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw162>.
- Krabbedam, L., & Van Os, J. (2005). Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence—conditional on genetic risk. *Schizophrenia Bulletin*, 31(4), 795-799. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi060>.
- Krabbedam, L., Arts, B., van Os, J., & Aleman, A. (2005). Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: A quantitative review. *Schizophrenia Research*, 80(2-3), 137-149. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.08.004>
- Kraepelin, E. (1919). *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Chicago Medical Book Company.
- Kravariti, E., Morris, R. G., Rabe-Hesketh, S., Murray, R. M., & Frangou, S. (2003). The Maudsley Early-Onset Schizophrenia Study: cognitive function in adolescent-onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 65(2-3), 95-103. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(03\)00067-7](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(03)00067-7)
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., Toomey, R., & Tsuang, M. T. (2000). The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(4), 743-752. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.109.4.743>
- Kremen, W. S., Seidman, L. J., Faraone, S. V., & Tsuang, M. T. (2008). IQ decline in cross-sectional studies of schizophrenia: Methodology and interpretation. *Psychiatry Research*, 158(2), 181-194. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2006.01.022>
- Kring, A. M., Gur, R. E., Blanchard, J. J., Horan, W. P., & Reise, S. P. (2013). The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final Development and Validation. *The American Journal of Psychiatry*, 170(2), 165-172. 10.1176/appi.ajp.2012.12010109
- Kyriakopoulos, M., & Frangou, S. (2007). Pathophysiology of early onset schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 19(4), 315-324. <https://doi.org/10.1080/09540260701486258>
- Lahera, G., Pérez-Fuster, V., Gálvez, J. L., Martínez, M., Sánchez, P., & Roca, M. (2016). Is it possible to achieve functional recovery in schizophrenia? A qualitative and quantitative analysis of psychiatrist's opinion. *Actas Espanolas De Psiquiatria*, 44(3), 97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27254402>
- Lally, J., Ajnakina, O., Stubbs, B., Cullinane, M., Murphy, K. C., Gaughran, F., & Murray, R. M. (2017). Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: A systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *European Psychiatry*, 41(S1), S819. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.117.201475>
- Laursen, T. M., Nordentoft, M., & Mortensen, P. B. (2014). Excess Early Mortality in Schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10(1), 425-448. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>
- Lee, S., Ripke, S., Neale, B. M., Faraone, S. V., Purcell, S. M., Perlis, R. H., Mowry, B. J., Thapar, A., Goddard, M. E., Witte, J. S., Absher, D., Agartz, I., Akil, H., Amin, F., Aneassen, O. A., Anjorin, A., Anney, R., Anttila, V., Arking, D. E., . . . et al. (2013). Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nature Genetics*, 45(9), 984-994. <https://doi.org/10.1038/ng.2711>
- Leeson, V. C., Sharma, P., Harrison, M., Ron, M. A., Barnes, T. R. E., & Joyce, E. M. (2011). IQ Trajectory, Cognitive Reserve, and Clinical Outcome Following a First Episode of Psychosis: A 3-

- Year Longitudinal Study. *Schizophrenia Bulletin*, 37(4), 768-777.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbp143>
- Lepage, M., Bodnar, M., & Bowie, C. R. (2014). Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 59(1), 5–12.
<https://doi.org/10.1177/070674371405900103>
- 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. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001042>
- Lewis, D., & Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscience*, 25(1), 409-432. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142754>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Loring, D. W., & Fischer, J. S. (2004). *Neuropsychological assessment* (5^a ed.). Oxford University Press.
- Liberman, R. P., Kopelowicz, A., Ventura, J., & Gutkind, D. (2009). Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 14(4), 256-272. 10.1080/0954026021000016905
- Lieberman, J., Jody, D., Geisler, S., Alvir, J., Loebel, A., Szymanski, S., Woerner, M., & Borenstein, M. (1993). Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 50(5), 369-376.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820170047006>
- Lin, A., Wardenaar, K. J., Pontillo, M., De Crescenzo, F., Mazzone, L., Vicari, S., Wood, S. J., Beavan, A., & Armando, M. (2015). Is it still correct to differentiate between early and very early onset psychosis? *Schizophrenia Research*, 170(1), 211-216.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.11.020>
- Loonstra, A. S., Tarlow, A. R., & Sellers, A. H. (2001). COWAT metanorms across age, education, and gender. *Applied Neuropsychology*, 8(3), 161-166.
- Luoma, S., Hakko, H., Ollinen, T., Järvelin, M., & Lindeman, S. (2008). Association between age at onset and clinical features of schizophrenia: The Northern Finland 1966 birth cohort study. *European Psychiatry*, 23(5), 331-335. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.03.005>
- Lyman Howard, B. (1971). *Test scores and what they mean* (Second ed.). Englewood Cliffs, N.J.
- MacCabe, J. H., Lambe, M. P., Cnattingius, S., Sham, P. C., David, A. S., Reichenberg, A., Murray, R. M., & Hultman, C. M. (2010). Excellent school performance at age 16 and risk of adult bipolar disorder: national cohort study. *The British Journal of Psychiatry*, 196(2), 109-115.
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.060368>
- MacCabe, J. H., Brébion, G., Reichenberg, A., Ganguly, T., McKenna, P. J., Murray, R. M., & David, A. S. (2012). Superior intellectual ability in schizophrenia: Neuropsychological characteristics. *Neuropsychology*, 26(2), 181-190. <https://doi.org/10.1037/a0026376>
- Malhi, G. S., Ivanovski, B., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P. B., Vieta, E., & Sachdev, P. (2007). Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorders*, 9(1-2), 114-125. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00324.x>
- Mancuso, S. G., Morgan, V. A., Mitchell, P. B., Berk, M., Young, A., & Castle, D. J. (2014). A comparison of schizophrenia, schizoaffective disorder, and bipolar disorder: Results from the

- Second Australian national psychosis survey. *Journal of Affective Disorders*, 172, 30-37.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.035>
- Marder, S., & Galderisi, S. (2017). The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry*, 16(1), 14-24. <https://doi.org/10.1002/wps.20385>
- Martinuzzi, E., Barbosa, S., Daoudlarian, D., Ali, W. B. H., Gilet, C., Fillatre, L., Khalfallah, O., Troudet, R., Jamain, S., Fond, G., Sommer, I., Leucht, S., Dazzan, P., McGuire, P., Arango, C., Diaz-Caneja, C. M., Fleischhacker, W., Rujescu, D., Glenthøj, B., . . . Glaichenhaus, N. (2019). Correction: Stratification and prediction of remission in first-episode psychosis patients: the OPTiMiSE cohort study. *Translational Psychiatry*, 9(1), 171. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0505-7>
- Matheson, S. L., Shepherd, A. M., Laurens, K. R., & Carr, V. J. (2011). A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 133(1-3), 133-142. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.020>
- Mayoral, M., Zabala, A., Robles, O., Bombín, I., Andrés, P., Parellada, M., Moreno, D., Graell, M., Medina, O., & Arango, C. (2008). Neuropsychological functioning in adolescents with first episode psychosis: A two-year follow-up study. *European Psychiatry*, 23(5), 375-383.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.01.1420>
- McClellan, J., & Stock, S. (2013). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(9), 976-990. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.02.008>
- Medalia, A., & Richardson, R. (2005). What predicts a good response to cognitive remediation interventions? *Schizophrenia Bulletin*, 31(4), 942-953.
- Meier, M. H., Caspi, A., Reichenberg, A., Keefe, R. S. E., Fisher, H., Harrington, H., Houts, R., Poulton, R., & Moffitt, T. (2014). Neuropsychological Decline in Schizophrenia from the Premorbid to Post-Onset Period: Evidence from a Population-Representative Longitudinal Study. *The American journal of psychiatry*, 171 (1), 91-101.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12111438>
- Menezes, N. M., Arenovich, T., & Zipursky, R. B. (2006). A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 36(10), 1349-1362.
<https://doi.org/10.1017/S0033291706007951>
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in First-Episode Schizophrenia. *Neuropsychology*, 23(3), 315-336.
<https://doi.org/10.1037/a0014708>
- Mezquida, G., Fernandez-Egea, E., Treen, D., Mané, A., Bergé, D., Savulich, G., Garcia-Alvarez, L., García-Portilla, P., Bobes, J., & Bernardo, M. (2018). Obstetric phenotypes in the heterogeneity of schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 206(11), 882-886.
<https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000897>
- Milev, P., Ho, B., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (2005). Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *American Journal of Psychiatry*, 162(3), 495-506.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.495>
- Millan, M. J., Andrieux, A., Bartzokis, G., Cadenhead, K., Dazzan, P., Fusar-Poli, P., Gallinat, J., Giedd, J., Grayson, D. R., Heinrichs, M., Kahn, R., Krebs, M., Leboyer, M., Lewis, D., Marin, O., Marin, P., Meyer-Lindenberg, A., McGorry, P., McGuire, P., . . . Weinberger, D. (2016). Altering the course

- of schizophrenia: progress and perspectives. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 15(7), 485-515. <https://doi.org/10.1038/nrd.2016.28>
- Molina, V. (2012). *La psicosis. Ideas sobre la locura*. Ed. Biblioteca Nueva.
- Möller, H. J. (2003). Bipolar disorder and schizophrenia: distinct illnesses or a continuum? *The Journal of clinical psychiatry*, 64 Suppl 6, 23–28. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12720477/>
- Mollon, J., & Reichenberg, A. (2018). Cognitive development prior to onset of psychosis. *Psychological Medicine*, 48(3), 392-403. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001970>
- Mollon, J., David, A. S., Zammit, S., Lewis, G., & Reichenberg, A. (2018). Course of Cognitive Development From Infancy to Early Adulthood in the Psychosis Spectrum. *JAMA Psychiatry*, 75(3), 270-279. 10.1001/jamapsychiatry.2017.4327
- Morgan, C., Lappin, J., Heslin, M., Donoghue, K., Lomas, B., Reininghaus, U., Onyejiaka, A., Croudace, T., Jones, P. B., Murray, R. M., Fearon, P., Doody, G. A., & Dazzan, P. (2014). Reappraising the long-term course and outcome of psychotic disorders: the AESOP-10 study. *Psychological Medicine*, 44(13), 2713-2726. 10.1017/S0033291714000282
- Movimiento Rethinking. (2018). *Libro blanco de la intervención temprana en psicosis*. Movimiento Rethinking. [http://www.sepsiq.org/file/Enlaces/Libro%20blanco%20de%20la%20Intervenci%C3%B3n%20Temprana%20en%20Espa%C3%B1a%20\(2018\).pdf](http://www.sepsiq.org/file/Enlaces/Libro%20blanco%20de%20la%20Intervenci%C3%B3n%20Temprana%20en%20Espa%C3%B1a%20(2018).pdf)
- Murray, R. M., & Lewis, S. W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 295(6600), 681. <https://doi.org/10.1136/bmj.295.6600.681>.
- Murray, R. M., Sham, P., Van Os, J., Zanelli, J., Cannon, M., & McDonald, C. (2004). A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 71(2-3), 405-416. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.03.002>.
- Murru, A., & Carpinello, B. (2018). Duration of untreated illness as a key to early intervention in schizophrenia: A review. *Neuroscience Letters*, 669, 59-67. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.10.003>.
- Musket, C. W., Kuo, S. S., Rupert, P. E., Almasy, L., Gur, R. C., Prasad, K., Wood, J., Roalf, D. R., Gur, R. E., Nimgaonkar, V. L., & Pogue-Geile, M. F. (2020). Why does age of onset predict clinical severity in schizophrenia? A multiplex extended pedigree study. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics*, 183(7), 403-411. 10.1002/ajmg.b.32814
- Nicolson, R., Lenane, M., Singaracharlu, S., Malaspina, D., Giedd, J. N., Hamburger, S. D., Gochman, P., Bedwell, J., Thaker, G. K., Fernandez, T., Wudarsky, M., Hommer, D. W., & Rapoport, J. L. (2000). Premorbid Speech and Language Impairments in Childhood-Onset Schizophrenia: Association With Risk Factors. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 794-800. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.5.794>
- Niendam, T. A., Bearden, C. E., Rosso, I. M., Sanchez, L. E., Hadley, T., Nuechterlein, K. H., & Cannon, T. D. (2003). A Prospective Study of Childhood Neurocognitive Functioning in Schizophrenic Patients and Their Siblings. *The American Journal of Psychiatry*, 160(11), 2060-2062. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.11.2060>
- Nieto, R., & Castellanos, F. X. (2011). A meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, 40(2), 266-280.

- O'Donoghue, B., Lyne, J., Madigan, K., Lane, A., Turner, N., O'Callaghan, E., & Clarke, M. (2015). Environmental factors and the age at onset in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*, 168(1-2), 106-112. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.004>
- O'Leary, D. S., Flaum, M., Kesler, M. L., Flashman, L. A., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (2000). Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 12(1), 4–15. <https://doi.org/10.1176/jnp.12.1.4>.
- Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H., Jönsson, B., CDBE2010 Study Group, & European Brain Council. (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology*, 19(1), 155-162. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03590.x>.
- Oliveira, M. O. d., Nitrini, R., Yassuda, M. S., & Brucki, S. M. D. (2014). Vocabulary Is an Appropriate Measure of Premorbid Intelligence in a Sample with Heterogeneous Educational Level in Brazil. *Behavioural Neurology*, 2014, 875960-6. <https://doi.org/10.1155/2014/875960>
- OMS. (1992). *Clasificación internacional de las enfermedades-Décima revisión (CIE-10)*. OMS.
- OMS. (2021). *CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad (Versión: 05/2021)*. <https://icd.who.int/browse11/l-m/es>
- Osuji, I. J., & Cullum, C. M. (2005). Cognition in bipolar disorder. *Psychiatric Clinics*, 28(2), 427-441. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2005.02.005>
- Ott, S. L., Spinelli, S., Rock, D., Roberts, S., Amminger, G. P., & Erlenmeyer-Kimling, L. (1998). The New York high-risk project: social and general intelligence in children at risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 31(1), 1-11. 10.1016/S0920-9964(98)00010-3
- Parellada, M., Fraguas, D., Bombín, I., Otero, S., Castro-Fornieles, J., Baeza, I., Gonzalez-Pinto, A., Graell, M., Soutullo, C., & Paya, B. (2009). Insight correlates in child-and adolescent-onset first episodes of psychosis: results from the CAFEPS study. *Psychological Medicine*, 39(9), 1433-1445. <https://doi.org/10.1017/S0033291708004868>
- Parellada, M., Boada, L., Fraguas, D., Reig, S., Castro-Fornieles, J., Moreno, D., Gonzalez-Pinto, A., Otero, S., Rapado-Castro, M., & Graell, M. (2011). Trait and state attributes of insight in first episodes of early-onset schizophrenia and other psychoses: a 2-year longitudinal study. *Schizophrenia Bulletin*, 37(1), 38-51. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq109>
- Parellada, M., Gomez-Vallejo, S., Burdeus, M., & Arango, C. (2017). Developmental Differences Between Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophrenia bulletin*, 43(6), 1176–1189. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx126>
- Payá, B., Rodríguez-Sánchez, J. M., Otero, S., Muñoz, P., Castro-Fornieles, J., Parellada, M., Gonzalez-Pinto, A., Soutullo, C., Baeza, I., Rapado-Castro, M., Sáenz-Herrero, M., Moreno, D., & Arango, C. (2013). Premorbid impairments in early-onset psychosis: Differences between patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*, 146(1), 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.01.029>
- Peña, J., Segarra, R., Ojeda, N., García, J., Eguiluz, J. I., & Gutiérrez, M. (2012). Do the same factors predict outcome in schizophrenia and non-schizophrenia syndromes after first-episode psychosis? A two-year follow-up study. *Journal of Psychiatric Research*, 46(6), 774-781. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.03.014>
- Peña-Casanova, J. (1990). *Test Barcelona*. Masson.

- Perälä, J., Suvisaari, J., Saarni, S. I., Kuoppasalmi, K., Isometsä, E., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppä, T., Härkänen, T., Koskinen, S., & Lönnqvist, J. (2007). Lifetime Prevalence of Psychotic and Bipolar I Disorders in a General Population. *Archives of General Psychiatry*, 64(1), 19-28. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.1.19>.
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (1994). Validación de la escala de los síndromes positivo-negativo (PANSS) Validation of the positive-negative syndrome scale (PANSS). *Actas Luso-Españolas De Neurología Y Psiquiatría*, 22(4), 171-177.
- Peralta, V., & Cuesta, M. J. (2007). Exploring the borders of the schizoaffective spectrum: A categorical and dimensional approach. *Journal of Affective Disorders*, 108(1), 71-86. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.09.009>
- Peralta, V., & Cuesta, M. (2009). Esquizofrenia y psicosis relacionadas. En T. Palomo, & M. A. Jiménez-Arriero (Eds.), *Manual de Psiquiatría* (pp. 267-83). Grupo ENE, S.A.
- Pina-Camacho, L., Garcia-Prieto, J., Parellada, M., Castro-Fornieles, J., Gonzalez-Pinto, A. M., Bombin, I., Graell, M., Paya, B., Rapado-Castro, M., Janssen, J., Baeza, I., Del Pozo, F., Desco, M., & Arango, C. (2015). Predictors of schizophrenia spectrum disorders in early-onset first episodes of psychosis: a support vector machine model. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 24(4), 427-440. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0593-0>
- Potter, A., & Nestor, P. (2010). IQ Subtypes in Schizophrenia: Distinct Symptom and Neuropsychological Profiles. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 198(8), 580-585. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e3181ea4e43>
- Puig, O., Penadés, R., Gastó, C., Catalán, R., Torres, A., & Salamero, M. (2008). Verbal memory, negative symptomatology and prediction of psychosocial functioning in schizophrenia. *Psychiatry research*, 158(1), 11-17. <https://doi-org.bucm.idm.oclc.org/10.1016/j.psychres.2007.04.017>
- Puig, O., Penadés, R., Baeza, I., De la Serna, E., Sánchez-Gistau, V., Bernardo, M., & Castro-Fornieles, J. (2014). Cognitive remediation therapy in adolescents with early-onset schizophrenia: a randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(8), 859-868. <https://doi-org.bucm.idm.oclc.org/10.1016/j.jaac.2014.05.012>
- Puig, O., Baeza, I., de la Serna, E., Cabrera, B., Mezquida, G., Bioque, M., Lobo, A., González-Pinto, A., Parellada, M., Corripio, I., Vieta, E., Bobes, J., Usall, J., Contreras, F., Cuesta, M. J., Bernardo, M., Castro-Fornieles, J., & PEPs Group (2017). Persistent Negative Symptoms in First-Episode Psychosis: Early Cognitive and Social Functioning Correlates and Differences Between Early and Adult Onset. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(9), 1414-1422. <https://doi.org/10.4088/JCP.16m11122>
- Puig, O., Fisher, M., Loewy, R., Miley, K., Ramsay, I. S., Carter, C. S., Ragland, J. D., Niendam, T., & Vinogradov, S. (2020). Early-versus adult-onset schizophrenia as a predictor of response to neuroscience-informed cognitive training. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(2), 6468.
- Rabinowitz, J., Berardo, C. G., Bugarski-Kirola, D., & Marder, S. (2013). Association of prominent positive and prominent negative symptoms and functional health, well-being, healthcare-related quality of life and family burden: A CATIE analysis. *Schizophrenia Research*, 150(2), 339-342. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.014>
- Rabinowitz, J., Levine, S. Z., Garibaldi, G., Bugarski-Kirola, D., Berardo, C. G., & Kapur, S. (2012). Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: Analysis of CATIE data. *Schizophrenia Research*, 137(1), 147-150. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.015>

- Rajji, T. K., Ismail, Z., & Mulsant, B. H. (2009). Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, *195*(4), 286-293. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.060723>
- Rammou, A., Fisher, H. L., Johnson, S., Major, B. B., Rahaman, N., Chamberlain-kent, N., & Stone, J. M. (2017). Negative symptoms in first-episode psychosis: Clinical correlates and 1-year follow-up outcomes in London. *Early Intervention Services*, *13*(3), 443-452. <https://doi.org/10.1111/eip.12502>.
- Rapado-Castro, M., Villar-Arenzana, M., Janssen, J., Fraguas, D., Bombin, I., Castro-Fornieles, J., Mayoral, M., González-Pinto, A., de la Serna, E., & Parellada, M. (2021). Fronto-Parietal Gray Matter Volume Loss Is Associated with Decreased Working Memory Performance in Adolescents with a First Episode of Psychosis. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(17), 3929. <https://doi.org/10.3390/jcm10173929>
- Rapoport, J. L., & Gogtay, N. (2011). Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *29*(3), 251- <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2010.10.003>
- Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Molecular Psychiatry*, *17*(12), 1228-1238. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>
- Reichenberg, A., Weiser, M., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Mark, M., Kaplan, Z., & Davidson, M. (2002). A Population-Based Cohort Study of Premorbid Intellectual, Language, and Behavioral Functioning in Patients With Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, and Nonpsychotic Bipolar Disorder. *American Journal of Psychiatry*, *159*(12), 2027-2035. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.12.2027>
- Reichenberg, A., Harvey, P. D., Bowie, C. R., Mojtabai, R., Rabinowitz, J., Heaton, R. K., & Bromet, E. (2008). Neuropsychological Function and Dysfunction in Schizophrenia and Psychotic Affective Disorders. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(5), 1022-1029. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn044>
- Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S. E., Murray, R. M., Poulton, R., & Moffitt, T. E. (2010). Static and Dynamic Cognitive Deficits in Childhood Preceding Adult Schizophrenia: A 30-Year Study. *American Journal of Psychiatry*, *167*(2), 160-169. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040574>
- Reininghaus, U., Böhnke, J. R., Hosang, G., Farmer, A., Burns, T., McGuffin, P., & Bentall, R. P. (2016). Evaluation of the validity and utility of a transdiagnostic psychosis dimension encompassing schizophrenia and bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, *209*(2), 107-113. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.167882>
- Reitan, R., & Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: Theory and Clinical Interpretation*. Neuropsychology Press.
- Rempfer, M., Hamera, E. K., Brown, C. E., & Cromwell, R. L. (2003). The relations between cognition and the independent living skill of shopping in people with schizophrenia. *Psychiatry Research*, *117*(2), 103-112. [https://doi.org/10.1016/s0165-1781\(02\)00318-9](https://doi.org/10.1016/s0165-1781(02)00318-9)
- Remschmidt, H., Schulz, E., Martin, M., Warnke, A., & Trott, G. (1994). Childhood-onset schizophrenia: history of the concept and recent studies. *Schizophrenia Bulletin*, *20*(4), 727-745. <https://doi.org/10.1093/schbul/20.4.727>.

- Remschmidt, H., & Theisen, F. M. (2005). Schizophrenia and related disorders in children and adolescents. *Journal of neural transmission. Supplementum*, (69), 121–141. https://doi.org/10.1007/3-211-31222-6_7.
- Remschmidt, H., & Theisen, F. (2012). Early-Onset Schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 66(1), 63-69. 10.1159/000338548
- Rosa, A. R., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salamero, M., Torrent, C., Reinares, M., Comes, M., Colom, F., Van Riel, W., Ayuso-Mateos, J. L., Kapczinski, F., & Vieta, E. (2007). Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 3(1), 1-8. <https://doi.org/10.1186/1745-0179-3-5>
- Ruiz, J. C., Soler, M. J., Fuentes, I., & Tomás, P. (2007). Intellectual functioning and memory deficits in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 48(3), 276-282. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2006.11.002>
- Ruiz-Sancho, A., Calvo, A., Rapado-Castro, M., Moreno, M., Moreno, C., Sánchez-Gutiérrez, T., Tapia, C., Chiclana, G., Rodríguez, P., & Fernández, P. (2012). PIENSA: development of an early intervention program for adolescents with early-onset psychosis and their families. *Adolescent Psychiatry*, 2(3), 229-236.
- Rutter, M. (1972). Childhood schizophrenia reconsidered. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 2(3), 315-337. <https://doi.org/10.1007/BF01537622>
- Saha, S., Chant, D., & McGrath, J. (2007). A Systematic Review of Mortality in Schizophrenia: Is the Differential Mortality Gap Worsening Over Time? *Archives of General Psychiatry*, 64(10), 1123-1131. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1123>.
- Salagre, E., Arango, C., Artigas, F., Ayuso-Mateos, J. L., Bernardo, M., Castro-Fornieles, J., Bobes, J., Descó, M., Fañanás, L., González-Pinto, A., Haro, J. M., Leza, J. C., Mckenna, P. J., Meana, J. J., Menchón, J. M., Micó, J. A., Palomo, T., Pazos, Á., Pérez, V., Saiz-Ruiz, J., ... Vieta, E. (2019). CIBERSAM: Ten years of collaborative translational research in mental disorders. Diez años de investigación traslacional colaborativa en enfermedades mentales: el CIBERSAM. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 12(1), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.10.001>
- Sánchez-Cubillo, I., Periañez, J. A., Adrover-Roig, D., Rodríguez-Sánchez, J. M., Ríos-Lago, M., Tirapu, J., & Barceló, F. (2009). Construct validity of the Trail Making Test: Role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(3), 438-450. <https://doi.org/10.1017/S1355617709090626>
- Sánchez-Torres, A. M., Moreno-Izco, L., Lorente-Omeñaca, R., Cabrera, B., Lobo, A., González-Pinto, A. M., Merchán-Naranjo, J., Corripio, I., Vieta, E., de la Serna, E., Butjosa, A., Contreras, F., Sarró, S., Mezquida, G., Ribeiro, M., Bernardo, M., Cuesta, M. J., & PEPs group (2018). Individual trajectories of cognitive performance in first episode psychosis: a 2-year follow-up study. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 268(7), 699–711. <https://doi.org/10.1007/s00406-017-0857-z>
- Sauvé, G., Malla, A., Joober, R., Brodeur, M. B., & Lepage, M. (2018). Comparing cognitive clusters across first-and multiple-episode of psychosis. *Psychiatry Research*, 269, 707-718. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.119>
- Schimmelmann, B. G., Conus, P., Cotton, S., McGorry, P. D., & Lambert, M. (2007). Pre-treatment, baseline, and outcome differences between early-onset and adult-onset psychosis in an epidemiological cohort of 636 first-episode patients. *Schizophrenia Research*, 95(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.06.004>.

- Schimmelmann, B. G., Conus, P., Edwards, J., McGorry, P. D., & Lambert, M. (2005). Diagnostic stability 18 months after treatment initiation for first-episode psychosis. *Journal of Clinical Psychiatry*, *66*(10), 1239-1246. <https://doi.org/10.4088/jcp.v66n1006>
- Schimmelmann, B. G., Schmidt, S. J., Carbon, M., & Correll, C. U. (2013). Treatment of adolescents with early-onset schizophrenia spectrum disorders: in search of a rational, evidence-informed approach. *Current Opinion in Psychiatry*, *26*(2), 219-230. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835dcc2a>
- Schmidt, M., Blanz, B., Dippe, A., Koppe, T., & Lay, B. (1995). Course of patients diagnosed as having schizophrenia during first episode occurring under age 18 years. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *245*(2), 93-100. <https://doi.org/10.1007/BF02190735>
- Schneider, K., & Hamilton, M. (1959). *Clinical Psychopathology*. Grune & Stratton.
- Schrank, B., & Slade, M. (2007). Recovery in psychiatry. *Psychiatric Bulletin*, *31*(9), 321-325. <https://doi.org/10.1192/pb.bp.106.013425>
- Schulz, J., Sundin, J., Leask, S., & Done, D. J. (2014). Risk of adult schizophrenia and its relationship to childhood IQ in the 1958 British birth cohort. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(1), 143-151. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs157>
- Schwartz, J. E., Fennig, S., Tanenberg-Karant, M., Carlson, G., Craig, T., Galambos, N., Lavelle, J., & Bromet, E. J. (2000). Congruence of Diagnoses 2 Years After a First-Admission Diagnosis of Psychosis. *Archives of General Psychiatry*, *57*(6), 593-600. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.6.593>
- Segarra, R. (2014). Antecedentes históricos y marco conceptual actual. En R. Segarra (Ed.), *Abordaje integral de las fases iniciales de la psicosis* (pp. 1-23). Editorial Médica Panamericana.
- 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. (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. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.66>
- Seidman, L. J., Cherkerzian, S., Goldstein, J. M., Agnew-Blais, J., Tsuang, M. T., & Buka, S. L. (2013). Neuropsychological performance and family history in children at age 7 who develop adult schizophrenia or bipolar psychosis in the New England Family Studies. *Psychological Medicine*, *43*(1), 119-131. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000773>
- Shaffer, D., Gould, M. S., Brasic, J., Ambrosini, P., Fisher, P., Bird, H., & Aluwahlia, S. (1983). A children's global assessment scale (CGAS). *Archives of General Psychiatry*, *40*(11), 1228-1231.
- Sheffield, J. M., Karcher, N. R., & Barch, D. M. (2018). Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychology Review*, *28*(4), 509-533. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9388-2>
- Shevlin, M., McElroy, E., Bentall, R. P., Reininghaus, U., & Murphy, J. (2016). The psychosis continuum: testing a bifactor model of psychosis in a general population sample. *Schizophrenia Bulletin*, *43*(1), 133-141. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw067>.
- Shorter, E. (1997). *A History of Psychiatry*. Wiley.
- Simon, A. E., Cattapan-Ludewig, K., Zmilacher, S., Arbach, D., Gruber, K., Dvorsky, D. N., Roth, B., Isler, E., Zimmer, A., & Umbricht, D. (2007). Cognitive Functioning in the Schizophrenia Prodrome. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(3), 761-771. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm018>

- Slade, M., Adams, N., & O'Hagan, M. (2012). Recovery: Past progress and future challenges. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, 24(1), 1-4. <https://doi.org/10.3109/09540261.2011.644847>
- Solé, B., Bonnin, C. M., Jiménez, E., Torrent, C., Torres, I., Varo, C., Valls, E., Montejo, L., Gómez-Ocaña, C., & Tomioka, Y. (2018). Heterogeneity of functional outcomes in patients with bipolar disorder: a cluster-analytic approach. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 137(6), 516-527. <https://doi.org/10.1111/acps.12871>
- Sørensen, H. J., Mortensen, E. L., Schiffman, J., Reinisch, J. M., Maeda, J., & Mednick, S. A. (2010). Early developmental milestones and risk of schizophrenia: a 45-year follow-up of the Copenhagen Perinatal Cohort. *Schizophrenia Research*, 118(1-3), 41-47. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.01.029>
- Spreen, O., & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary* (2nd ed.). Oxford University Press.
- Stefanopoulou, E., Manoharan, A., Landau, S., Geddes, J. R., Goodwin, G., & Frangou, S. (2009). Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: A meta-analysis. *International Review of Psychiatry*, 21(4), 336-356. <https://doi.org/10.1080/09540260902962149>
- Strauss, J. S., Spreen, O., & Sherman, E. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Test: administration, norms and commentary*. Oxford University Press.
- Sugranyes, G., de la Serna, E., Romero, S., Sanchez-Gistau, V., Calvo, A., Moreno, D., Baeza, I., Diaz-Caneja, C. M., Sanchez-Gutierrez, T., & Janssen, J. (2015). Gray matter volume decrease distinguishes schizophrenia from bipolar offspring during childhood and adolescence. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 54(8), 677-684. e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.05.003>.
- Sugranyes, G., De La Serna, E., Borrás, R., Sanchez-Gistau, V., Pariente, J. C., Romero, S., Baeza, I., Díaz-Caneja, C. M., Rodríguez-Toscano, E., Moreno, C., Bernardo, M., Moreno, D., Vieta, E., & Castro-Fornieles, J. (2017). *Clinical, Cognitive, and Neuroimaging Evidence of a Neurodevelopmental Continuum in Offspring of Proband With Schizophrenia and Bipolar Disorder*. Oxford University Press (OUP). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx002>
- Suvisaari, J., Mantere, O., Keinänen, J., Mäntylä, T., Rikandi, E., Lindgren, M., Kieseppä, T., & Raji, T. T. (2018). Is it possible to predict the future in first-episode psychosis? *Frontiers in Psychiatry*, 9, 580. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00580>
- Swingler, M. M., Perry, N. B., & Calkins, S. D. (2015). Neural plasticity and the development of attention: Intrinsic and extrinsic influences. *Development and Psychopathology*, 27(2), 443-457. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.003>
- Tamminga, C. A., Ivleva, E. I., Keshavan, M. S., Pearlson, G. D., Clementz, B. A., Witte, B., Morris, D. W., Bishop, J., Thaker, G. K., & Sweeney, J. A. (2013). Clinical Phenotypes of Psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *The American Journal of Psychiatry*, 170(11), 1263-1274. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12101339>
- Tandon, R., Nasrallah, H. A., & Keshavan, M. S. (2009). Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*, 110(1-3), 1-23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.005>
- Tohen, M., Strakowski, S. M., Zarate, C., Hennen, J., Stoll, A. L., Suppes, T., Faedda, G. L., Cohen, B. M., Gebre-Medhin, P., & Baldessarini, R. J. (2000). The McLean-Harvard first-episode project: 6-

- month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biological Psychiatry* (1969), 48(6), 467-476. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00915-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00915-x)
- Tor, J., Dolz, M., Sintés-Estevéz, A., de la Serna, E., Puig, O., Muñoz-Samons, D., ... & Baeza, I. (2020). Neuropsychological profile of children and adolescents with psychosis risk syndrome: the CAPRIS study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 29(9), 1311-1324.
- Trisha, C., Golnouch, A., Jan-Marie, K., Torres, I. J., & Yatham, L. N. (2018). Cognitive functioning in first episode bipolar I disorder patients with and without history of psychosis. *Journal of Affective Disorders*, 227, 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.003>
- Trotta, A., Murray, R. M., & MacCabe, J. H. (2015a). Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 45(2), 381-394. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001512>.
- Trotta, A., Murray, R. M., & Fisher, H. L. (2015b). The impact of childhood adversity on the persistence of psychotic symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 45(12), 2481-2498. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000574>.
- Turetsky, B. I., Moberg, P. J., Mozley, L. H., Moelter, S. T., Agrin, R. N., Gur, R. C., & Gur, R. E. (2002). Memory-delineated subtypes of schizophrenia: relationship to clinical, neuroanatomical, and neurophysiological measures. *Neuropsychology*, 16(4), 481-490.
- Ulloa, R. E., Ortiz, S., Higuera, F., Nogales, I., Fresán, A., Apiquian, R., Cortés, J., Arechavaleta, B., Foullieux, C., Martínez, P., Hernández, L., Domínguez, E., & de la Peña, F. (2006). Interrater reliability of the Spanish version of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime version (K-SADS-PL). *Actas Esp Psiquiatr*, 35(1), 36-40.
- Ulloa, R. E., Birmaher, B., Axelson, D., Williamson, D. E., Brent, D. A., Ryan, N. D., Bridge, J., & Baugher, M. (2000). Psychosis in a pediatric mood and anxiety disorders clinic: phenomenology and correlates. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39(3), 337-345. <https://doi.org/10.1097/00004583-200003000-00016>.
- Valle, R. (2020). La esquizofrenia en la CIE-11: comparación con la CIE-10 y el DSM-5. *Revista de psiquiatría y salud mental*, 13(2), 95-104. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2020.01.001>
- Van Os, J., Gilvarry, C., Bale, R., Van Horn, E., Tattan, T., White, I., Murray, R., & UK700 Group. (2000). Diagnostic value of the DSM and ICD categories of psychosis: an evidence-based approach. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 35(7), 305-311. <https://doi.org/10.1007/s001270050243>.
- van Os, J., Linscott, R., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., & Krabbendam, L. (2009). A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine*, 39(2), 179–195. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003814>
- van Os, J., Kenis, G., & Rutten, B. P. F. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 203-212. <https://doi.org/10.1038/nature09563>
- van Os, J., Van Der Steen, Y., Islam, M. A., Gülöksüz, S., Rutten, B. P., Simons, C. J., & Group Investigators. (2017). Evidence that polygenic risk for psychotic disorder is expressed in the domain of neurodevelopment, emotion regulation and attribution of salience. *Psychological Medicine*, 47(14), 2421-2437. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000915>.
- Van Rheenen, T. E., Lewandowski, K. E., Tan, E. J., Ospina, L. H., Ongur, D., Neill, E., Gurvich, C., Pantelis, C., Malhotra, A. K., Rossell, S. L., & Burdick, K. E. (2017). Characterizing cognitive

- heterogeneity on the schizophrenia–bipolar disorder spectrum. *Psychological Medicine*, 47(10), 1848-1864. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000307>
- Van Snellenberg, J. X., & de Candia, T. (2009). Meta-analytic evidence for familial coaggregation of schizophrenia and bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 66(7), 748-755. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.64>.
- van Winkel, R., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., Peuskens, J., De Hert, M., & van Os, J. (2006). Premorbid IQ as a predictor for the course of IQ in first onset patients with schizophrenia: a 10-year follow-up study. *Schizophrenia Research*, 88(1-3), 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.06.033>
- Varese, F., Smeets, F., Drukker, M., Lieveerse, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., Van Os, J., & Bentall, R. P. (2012). Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective-and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 661-671. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050>.
- Vaskinn, A., Sundet, K., Friis, S., Ueland, T., Simonsen, C., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Opjordsmoen, S., & Andreassen, O. A. (2008). Can learning potential in schizophrenia be assessed with the standard CVLT-II? An exploratory study. *Scandinavian Journal of Psychology*, 49(2), 179-186. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2008.00627.x>
- Velthorst, E., Fett, A. J., Reichenberg, A., Perlman, G., van Os, J., Bromet, E. J., & Kotov, R. (2017). The 20-Year Longitudinal Trajectories of Social Functioning in Individuals With Psychotic Disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 174(11), 1075-1085. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15111419>
- Ventura, J., Helleman, G. S., Thames, A. D., Koellner, V., & Nuechterlein, K. H. (2009). Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 113(2-3), 189-199. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.035>
- Ventura, J., Thames, A. D., Wood, R. C., Guzik, L. H., & Helleman, G. S. (2010). Disorganization and reality distortion in schizophrenia: a meta-analysis of the relationship between positive symptoms and neurocognitive deficits. *Schizophrenia Research*, 121(1-3), 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.05.033>.
- Verma, S., Subramaniam, M., Abidin, E., Poon, L. Y., & Chong, S. A. (2012). Symptomatic and functional remission in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(4), 282-289. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01883>
- Veru, F., Jordan, G., Joober, R., Malla, A., & Iyer, S. (2016). Adolescent vs. adult onset of a first episode psychosis: Impact on remission of positive and negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 174(1-3), 183-188. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.03.035>
- Vourdas, A., Pipe, R., Corrigan, R., & Frangou, S. (2003). Increased developmental deviance and premorbid dysfunction in early onset schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 62(1), 13-22. [https://doi.org/10.1016/s0920-9964\(02\)00429-2](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(02)00429-2).
- Vyas, N. S. P., & Gogtay, N. M. (2012). Treatment of Early Onset Schizophrenia: Recent Trends, Challenges and Future Considerations. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 29. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2012.00029>
- Walker, E. R., McGee, R. E., & Druss, B. G. (2015). Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 72(4), 334–341. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2502>.

- Wang, M. Y., Ho, N. F., Sum, M. Y., Collinson, S. L., & Sim, K. (2016). Impact of duration of untreated psychosis and premorbid intelligence on cognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *175*(1-3), 97-102. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.04.002>
- Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2000). Cognitive Impairments in Patients With Schizophrenia Displaying Preserved and Compromised Intellect. *Archives of General Psychiatry*, *57*(9), 907-913. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.9.907>
- Weinberg, D., Lenroot, R., Jacomb, I., Allen, K., Bruggemann, J., Wells, R., Balzan, R., Liu, D., Galletly, C., Catts, S. V., Weickert, C. S., & Weickert, T. W. (2016). Cognitive Subtypes of Schizophrenia Characterized by Differential Brain Volumetric Reductions and Cognitive Decline. *JAMA Psychiatry*, *73*(12), 1251-1259. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2925>
- Wells, R., Swaminathan, V., Sundram, S., Weinberg, D., Bruggemann, J., Jacomb, I., Cropley, V., Lenroot, R., Pereira, A. M., Zalesky, A., Bousman, C., Pantelis, C., Weickert, C. S., & Weickert, T. W. (2015). The impact of premorbid and current intellect in schizophrenia: cognitive, symptom, and functional outcomes. *NPJ Schizophrenia*, *1*(1), 15043. <https://doi.org/10.1038/npjischz.2015.43>
- Werry, J. S., McClellan, J. M., & Chard, L. (1991). Childhood and Adolescent Schizophrenic, Bipolar, and Schizoaffective Disorders: A Clinical and Outcome Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *30*(3), 457-465. <https://doi.org/10.1097/00004583-199105000-00017>
- Werry, J. S. (1992). Child and adolescent (early onset) schizophrenia: A review in light of DSM-III-R. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *22*(4), 601-624. <https://doi.org/10.1007/BF01046330>
- Weschler, D. (2001a). *Escala de Inteligencia de Weschler para Adultos-III*. TEA.
- Weschler, D., Pando, A. C., & de la Cruz-López, M V. (2001b). *Escala de Inteligencia de Weschler para niños Revisada*. Tea Ediciones.
- Weschler, D. (2003). *Weschler intelligence scale for children-IV (WISC-IV)* (4th ed.). Psychological Corporation.
- White, T., Ho, B., Ward, J., O'Leary, D., & Andreasen, N. C. (2006). Neuropsychological Performance in First-Episode Adolescents with Schizophrenia: A Comparison with First-Episode Adults and Adolescent Control Subjects. *Biological Psychiatry* (1969), *60*(5), 463-471. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.01.002>
- Wieland, J., & Zitman, F. G. (2016). It is time to bring borderline intellectual functioning back into the main fold of classification systems. *BJPsych Bulletin*, *40*(4), 204-206. <https://doi.org/10.1192/pb.bp.115.051490>
- Wykes, T., & Reeder, C. (2006). *Cognitive remediation therapy for schizophrenia: Theory and practice*. Routledge.
- Wilk, C. M., Gold, J. M., McMahon, R. P., Humber, K., Iannone, V. N., & Buchanan, R. W. (2005). No, It Is Not Possible to Be Schizophrenic Yet Neuropsychologically Normal. *Neuropsychology*, *19*(6), 778-786. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.19.6.778>
- Woodberry, K. A., Giuliano, A. J., & Seidman, L. J. (2008). Premorbid IQ in Schizophrenia: A Meta-Analytic Review. *American Journal of Psychiatry*, *165*(5), 579-587. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07081242>

- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996). The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 30(5), 587-599. <https://doi.org/10.3109/00048679609062654>.
- Zabala, A., Rapado, M., Arango, C., Robles, O., de la Serna, E., González, C., Rodríguez-Sánchez, J. M., Andrés, P., Mayoral, M., & Bombín, I. (2010). Neuropsychological functioning in early-onset first-episode psychosis: comparison of diagnostic subgroups. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 260(3), 225-233. <https://doi.org/10.1007/s00406-009-0046-9>
- Zabala, A., & Balanzá, V. (2014). La cognición como síntoma clave de los PEP. En R. Segarra (Ed.), *Abordaje Integral de las Fases Iniciales de las Psicosis* (pp. 65-82). Editorial Médica Panamericana.
- Zammit, S., Allebeck, P., David, A. S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Lundberg, I., & Lewis, G. (2004). A Longitudinal Study of Premorbid IQ Score and Risk of Developing Schizophrenia, Bipolar Disorder, Severe Depression, and Other Nonaffective Psychoses. *Archives of General Psychiatry*, 61(4), 354-360. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.4.354>
- Zanelli, J., Reichenberg, A., Morgan, K., Fearon, P., Kravariti, E., Dazzan, P., Morgan, C., Zanelli, C., Demjaha, A., & Jones, P. B. (2010). Specific and generalized neuropsychological deficits: a comparison of patients with various first-episode psychosis presentations. *American Journal of Psychiatry*, 167(1), 78-85. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09010118>
- Zhang, T., Xu, L., Chen, Y., Wei, Y., Tang, X., Hu, Y., Li, Z., Gan, R., Wu, G., & Cui, H. (2021). Conversion to psychosis in adolescents and adults: similar proportions, different predictors. *Psychological Medicine*, 51(12), 2003-2011. <https://doi.org/10.1017/S0033291720000756>

Anexos

Anexo 1. Modelo de consentimiento informado para pacientes

Cohorte PEPs. Modelo de consentimiento informado para pacientes

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre y apellidos del paciente: _____

Nombre y apellidos del médico que informa: _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO general para pacientes adultos del estudio de investigación: Interacción genotipo-fenotipo y ambiente. Aplicación a un modelo predictivo en primeros episodios psicóticos.

SOLICITUD DE INFORMACIÓN:

Deseo ser informado sobre mi enfermedad y/o las intervenciones que se me van a realizar:

SI / NO

Deseo que la información de mi enfermedad y/o intervenciones le sea proporcionada a:

Explicación sencilla del objetivo del procedimiento, en que consiste y la forma en que se va a llevar a cabo:

Algunos niños, adolescentes y jóvenes que tienen síntomas como alucinaciones (oír voces) y delirios (creer cosas que no existen en la realidad) con el transcurso del tiempo, afirman que tienen problemas de concentración, memoria, atención, y en general que no rinden intelectualmente al nivel que solían hacerlo. Diversos estudios afirman que algunos niños, adolescentes y jóvenes con estos síntomas aparece un deterioro de diversas funciones cognitivas o intelectuales y cambios que se pueden ver en el cerebro cuando se realizan técnicas de neuroimagen (Resonancia Magnética, que es como una radiografía del cerebro pero que no tienen radiación y permite ver el cerebro mejor que los rayos X). También pudieran presentarse algunas alteraciones bioquímicas detectables mediante una analítica general. Este estudio se propone también investigar genes que pudieran estar relacionados con la transmisión de la enfermedad. El estudio que os proponemos, pretende determinar si existe algún factor que nos pueda ayudar a diagnosticar precozmente a estos pacientes y predecir si algunos de ellos presentarán una enfermedad mental en el futuro.

Los pacientes que cumplan los criterios para entrar en el estudio serán tratados con los medicamentos habitualmente utilizados para estos síntomas. Durante el periodo de estudio los

pacientes recibirán el cuidado médico óptimo con visitas que como mínimo serán mensuales en las consultas externas de este hospital.

En el momento de iniciar el estudio se realizarán una prueba de neuroimagen (Resonancia Magnética), y test neurológicos. Además, se administrarán varias escalas clínicas. A los 2 meses, 6 meses, al año y dos años aproximadamente, se repetirán las evaluaciones clínicas. A los dos años se repetirán la prueba de neuroimagen y de los test neurológicos para valorar posibles cambios y determinar su significación. Así pues, la única diferencia entre elegir participar o no en el estudio, es la realización o no de las pruebas mencionadas y la posibilidad de seguir tratamiento ambulatorio en el programa específico de psicosis de consultas externas de este hospital. Se realizará también una extracción sanguínea en cada una de las visitas.

Descripción de las consecuencias seguras del procedimiento siempre que se consideren relevantes:

La participación en el estudio supondrá la realización de más pruebas de las que se realizan habitualmente (neuropsicológicas y de neuroimagen). El posible beneficio de tu participación en esta investigación es ayudar a la identificación de variables predictoras de pronóstico en personas que tienen síntomas como los tuyos.

Tu participación en este estudio es completamente voluntaria.

Tienes derecho a abandonar el estudio en cualquier momento sin que ello suponga cambios en tu tratamiento o cuidados recibidos por parte de tu médico. Serás informado sobre cualquier dato relevante del estudio que pudiera condicionar tu permanencia o abandono del mismo.

No existe ningún coste por participar en este estudio. Todas las entrevistas y pruebas que se realicen durante el estudio no supondrán coste alguno. No recibirás compensación económica por participar en este estudio.

Ni los nombres, ni ningún otro dato que pueda llevar a la identificación de los pacientes que participen en el estudio serán publicados en ninguno de los trabajos que se deriven de esta investigación.

Descripción de los riesgos típicos:

La Resonancia Magnética no supone radiación alguna y es una técnica que permite una excelente valoración de la estructura cerebral y funcional facilitando el diagnóstico diferencial al psiquiatra. La extracción sanguínea podría tener como consecuencia la formación de un pequeño hematoma en el antebrazo que se reabsorbería en uno o dos días.

Descripción de los riesgos que, siendo infrecuentes, pero no excepcionales, se consideran graves: Ninguno.

Descripción de riesgos personalizados:

Acepto que mis datos sean utilizados en otros estudios pertenecientes a los programas del grupo de investigación liderado por el Dr. Celso Arango y perteneciente al Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

Usted debe saber que existe disponibilidad absoluta por parte del médico que la está informado a ampliar la información si usted así lo desea.

Declaración del paciente:

- He recibido información acerca de los extremos indicados en los apartados previos, así como alternativas diferentes al procedimiento si así las hubiera.
- Estoy satisfecho con la información recibida, he aclarado mis dudas y se que puedo revocar este consentimiento sin que precise dar ninguna razón, y que ello suponga deterioro de la calidad de la asistencia recibida.

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de datos de carácter personal.

Fecha, nombre y firma del médico
investigador que informa:

Fecha, nombre y firma del paciente:

En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma:

Cohorte CAFEPS. Modelo de consentimiento informado para pacientes

Consentimiento Informado para Participar en el Estudio de Investigación:

PACIENTE

“ESTUDIO LONGITUDINAL DE PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES”

- 1. Introducción:** Antes de dar consentimiento para que usted o su hijo/a participe en este estudio, es importante leer y entender la siguiente explicación. Describe el objetivo, procedimientos, beneficios y riesgos del estudio, las alternativas disponibles, y el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. Si no quiere participar, esto no afectará a su tratamiento.
- 2. Objetivos del Estudio:** El estudio de los antecedentes familiares y de los genes es muy importante para conocer las causas del trastorno que usted padece. Esta gran importancia se debe al hecho de que uno de los principales factores de riesgo descritos para padecer un trastorno psicótico es tener un familiar cercano que ya padezca un trastorno de este tipo. Sin embargo, y por desgracia, aunque se tiene conocimiento de algunos factores que pueden predisponer, todavía no se conocen con exactitud las causas que provocan este tipo de enfermedades, por lo que no podemos llevar a cabo un tratamiento que incida sobre estas causas “curando” su enfermedad. Por todo ello hemos iniciado un estudio que pretende abarcar algunas de estas posibles causas, junto con otros muchos equipos de investigación, para que nos ayuden a encontrar en un futuro un tratamiento “curativo” para su enfermedad.
- 3. Procedimiento:** En el momento de iniciar el estudio se le realizarán una serie de pruebas de neuroimagen (Resonancia Magnética) y test neuropsicológicos. Se realizarán entrevistas psiquiátricas y su historia clínica será consultada para recabar datos directamente relacionados con el desarrollo de este proyecto. Además, una muestra de sangre será analizada para tratar de encontrar variaciones que nos permitan explicar si existe algún factor de riesgo genético que le hace susceptible de padecer su enfermedad. Se obtendrán unos 10 ml de sangre de una vena de su brazo en una única extracción. De esta sangre extraeremos el material genético mediante procedimientos de laboratorio.
- 4. Beneficios:** durante este estudio se le realizará una entrevista psiquiátrica muy completa además de la que su médico responsable le realiza, lo que puede ayudar a su médico en el tratamiento. Además, se realizará un seguimiento en el plazo de 6 meses, 12 meses y a los 24 meses.
- 5. Riesgos y Precauciones:** Los riesgos potenciales de este estudio son mínimos, ya que incluyen cansancio y frustración al completar las evaluaciones psiquiátricas y cuestionarios, y la molestia acústica/inmovilidad asociada a la resonancia magnética cerebral.

5. **Alternativas:** Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Unavez extraída la sangre podrá todavía negarse a que se analice su material genético y solicitar que se destruya la muestra o que se excluyan del estudio los resultados o datos obtenidos en cualquier momento del desarrollo de este trabajo.

6. **Confidencialidad:** La información obtenida será archivada sin que aparezca su nombre ni ningún dato que le pueda identificar a excepción de un código numérico. Así mismo, su nombre no aparecerá en ningún escrito ni comunicación derivado de este estudio. Únicamente las personas directamente implicadas en el estudio conocerán los resultados del análisis de su material genético, con lo que la confidencialidad queda totalmente asegurada.

7. **Coste/Compensación:** Todas las pruebas se realizan sin ningún coste para el paciente. Participando en este estudio usted no obtendrá compensación económica alguna, pero los resultados de la investigación nos ayudarán a entender mejor las causas de la enfermedad y su tratamiento.

8. **Derecho al abandono del estudio:** Tiene derecho a abandonar el estudio en cualquier momento sin que ello pueda influenciar su tratamiento y cuidados o el de su hijo/a. Será informado de cualquier dato relevante que pueda condicionar su permanencia o abandono dentro del mismo. Si tiene alguna pregunta se la hará al investigador principal, el **Dr. Celso Arango (en el correo electrónico: celso.arango@salud.madrid.org o en el teléfono 914 265 006. Teléfono: 948 29 64 90)**

Agradecemos su colaboración

Yo _____, he comprendido toda la información expuesta en la presente hoja de consentimiento informado y he tenido la oportunidad de preguntar todas mis dudas. Por la presente doy mi autorización para que mis datos clínicos o los de mi hijo/a y material genético sean utilizados en la presente investigación.

Firma _____

Fecha _____

Nombre del investigador _____

Anexo 2. Modelo de consentimiento informado para participantes control

Cohorte PEPs. Modelo de consentimiento informado para controles

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre y apellidos del participante: _____

Nombre y apellidos del médico que informa: _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO general para controles adultos del estudio de investigación: Interacción genotipo-fenotipo y ambiente. Aplicación a un modelo predictivo en primeros episodios psicóticos.

SOLICITUD DE INFORMACIÓN:

Deseo ser informado sobre mi enfermedad y/o las intervenciones que se me van a realizar:

SI / NO

Deseo que la información de mi enfermedad y/o intervenciones le sea proporcionada a:

Explicación sencilla del objetivo del procedimiento, en que consiste y la forma en que se va a llevar a cabo:

Algunos niños, adolescentes y jóvenes que tienen síntomas como alucinaciones (oír voces) y delirios (creer cosas que no existen en la realidad) con el transcurso del tiempo, afirman que tienen problemas de concentración, memoria, atención, y en general que no rinden intelectualmente al nivel que solían hacerlo. Diversos estudios afirman que algunos niños, adolescentes y jóvenes con estos síntomas aparece un deterioro de diversas funciones cognitivas o intelectuales y cambios que se pueden ver en el cerebro cuando se realizan técnicas de neuroimagen (Resonancia Magnética, que es como una radiografía del cerebro pero que no tienen radiación y permite ver el cerebro mejor que los rayos X). También pudieran presentarse algunas alteraciones bioquímicas detectables mediante una analítica general. Este estudio se propone también investigar genes que pudieran estar relacionados con la transmisión de la enfermedad. El estudio que os proponemos, pretende determinar si existe algún factor que nos pueda ayudar a diagnosticar precozmente a estos pacientes y predecir si algunos de ellos presentarán una enfermedad mental en el futuro.

Los pacientes que cumplan los criterios para entrar en el estudio serán tratados con los medicamentos habitualmente utilizados para estos síntomas. Durante el periodo de estudio los

pacientes recibirán el cuidado médico óptimo con visitas que como mínimo serán mensuales en las consultas externas de este hospital.

En el momento de iniciar el estudio se realizarán una prueba de neuroimagen (Resonancia Magnética), y test neurológicos. Además, se administrarán varias escalas clínicas. A los 2 meses, 6 meses, al año y dos años aproximadamente, se repetirán las evaluaciones clínicas. A los dos años se repetirán la prueba de neuroimagen y de los test neurológicos para valorar posibles cambios y determinar su significación. Se realizará también una extracción sanguínea en cada una de las visitas.

Descripción de las consecuencias seguras del procedimiento siempre que se consideren relevantes:

La participación en el estudio supondrá la realización de más pruebas de las que se realizan habitualmente (neuropsicológicas y de neuroimagen). El posible beneficio de tu participación en esta investigación es ayudar a la identificación de variables predictoras de pronóstico en personas que tienen síntomas como los tuyos.

Tu participación en este estudio es completamente voluntaria.

Tienes derecho a abandonar el estudio en cualquier momento sin que ello suponga cambios en tu tratamiento o cuidados recibidos por parte de tu médico. Serás informado sobre cualquier dato relevante del estudio que pudiera condicionar tu permanencia o abandono del mismo.

No existe ningún coste por participar en este estudio. Todas las entrevistas y pruebas que se realicen durante el estudio no supondrán coste alguno. No recibirás compensación económica por participar en este estudio.

Ni los nombres, ni ningún otro dato que pueda llevar a la identificación de los pacientes que participen en el estudio serán publicados en ninguno de los trabajos que se deriven de esta investigación.

Descripción de los riesgos típicos:

La Resonancia Magnética no supone radiación alguna y es una técnica que permite una excelente valoración de la estructura cerebral y funcional facilitando el diagnóstico diferencial al psiquiatra. La extracción sanguínea podría tener como consecuencia la formación de un pequeño hematoma en el antebrazo que se reabsorbería en uno o dos días.

Descripción de los riesgos que, siendo infrecuentes, pero no excepcionales, se consideran graves: Ninguno.

Descripción de riesgos personalizados:

Acepto que mis datos sean utilizados en otros estudios pertenecientes a los programas del grupo de investigación liderado por el Dr. Celso Arango y perteneciente al Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón.

Usted debe saber que existe disponibilidad absoluta por parte del médico que la está informado a ampliar la información si usted así lo desea.

Declaración del paciente:

- He recibido información acerca de los extremos indicados en los apartados previos, así como alternativas diferentes al procedimiento si así las hubiera.
- Estoy satisfecho con la información recibida, he aclarado mis dudas y se que puedo revocar este consentimiento sin que precise dar ninguna razón, y que ello suponga deterioro de la calidad de la asistencia recibida.

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos de carácter personal de los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de datos de carácter personal.

Fecha, nombre y firma del médico
investigador que informa:

Fecha, nombre y firma del participante:

En caso de revocación del consentimiento, fecha y firma:

Cohorte CAFEPS. Modelo de consentimiento informado para pacientes**Consentimiento Informado para Participar en el Estudio de Investigación:****CONTROL SANO****“ESTUDIO LONGITUDINAL DE PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES”**

- 1. Introducción:** Antes de dar consentimiento para que usted o su hijo/a participe en este estudio, es importante leer y entender la siguiente explicación. Describe el objetivo, procedimientos, beneficios y riesgos del estudio, las alternativas disponibles, y el derecho a retirarse del estudio en cualquier momento. Si tiene alguna pregunta, no dude en consultar con su médico antes de firmar esta hoja de consentimiento informado.
- 2. Objetivos del Estudio:** El estudio de los antecedentes familiares y de los genes es muy importante para conocer las causas de los trastornos psicóticos. Esta gran importancia se debe al hecho de que uno de los principales factores de riesgo descritos para padecer un trastorno psicótico es tener un familiar cercano que ya padezca un trastorno de este tipo. Sin embargo, y por desgracia, aunque se tiene conocimiento de algunos factores que pueden predisponer, todavía no se conocen con exactitud las causas que provocan este tipo de enfermedades, por lo que no podemos llevar a cabo un tratamiento que incida directamente sobre estas causas “curando” la enfermedad de los pacientes. Por esto, hemos iniciado un estudio que pretende abarcar algunas de estas posibles causas, en conjunto con otros muchos equipos de investigación, para que nos ayuden a encontrar en un futuro un tratamiento “curativo” para la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.
- 3. Procedimiento:** En el momento de iniciar el estudio se le realizará una entrevista y una serie de pruebas de neuroimagen (Resonancia Magnética) y tests neuropsicológicos. Además, una muestra de sangre será analizada. Se obtendrán unos 10 ml de sangre de una vena de su brazo en una única extracción. De esta sangre extraeremos el material genético mediante procedimientos de laboratorio. Las pruebas se repetirán de nuevo a los 2 años para contrastar su evolución.
- 4. Beneficios:** Participando en este estudio usted no obtendrá beneficios, pero los resultados de la investigación nos ayudarán a entender mejor el origen y desarrollo de los trastornos psicóticos.
- 5. Riesgos y Precauciones:** Los riesgos potenciales de este estudio son mínimos, ya que incluyen cansancio y frustración al completar las evaluaciones psiquiátricas y cuestionarios, y la molestia acústica/inmovilidad asociada a la resonancia magnética cerebral.
- 6. Alternativas:** Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Una vez extraída la sangre podrá todavía negarse a que se analice su material genético y solicitar que se destruya la muestra o que se excluyan del estudio los resultados o datos obtenidos en cualquier momento del desarrollo de este trabajo.

7. **Confidencialidad:** La información obtenida será archivada sin que aparezca su nombre ni ningún dato que le pueda identificar a excepción de un código numérico. Así mismo, su nombre no aparecerá en ningún escrito ni comunicación derivado de este estudio. Únicamente las personas directamente implicadas en el estudio conocerán los resultados del análisis de su material genético, con lo que la confidencialidad queda totalmente asegurada.
8. **Coste/Compensación:** Todas las pruebas se realizan sin ningún coste para el paciente. Participando en este estudio usted no obtendrá compensación económica alguna, pero los resultados de la investigación nos ayudarán a entender mejor las causas de la enfermedad objeto de este estudio y su tratamiento.
9. **Derecho al abandono del estudio:** Tiene derecho a abandonar el estudio en cualquier momento. Será informado de cualquier dato relevante que pueda condicionar su permanencia o abandono dentro del mismo. Si tiene alguna pregunta se la hará al investigador principal, el **Dr. Celso Arango (en el correo electrónico: celso.arango@salud.madrid.org o en el teléfono 914 265 006. Teléfono: 948 29 64 90)**

Agradecemos su colaboración

Yo _____, he comprendido toda la información expuesta en la presente hoja de consentimiento informado y he tenido la oportunidad de preguntar todas mis dudas. Por la presente doy mi autorización para que mis datos clínicos o los de mi hijo/a y material genético sean utilizados en la presente investigación.

Firma _____

Fecha _____

Nombre del investigador _____

Anexo 3. Equivalencias de antipsicóticos a dosis de clorpromazina en miligramos:

Antipsicóticos	Dosis mg	DOSIS Equivalente de Clorpromazina
Flufenazina inyectable	1mg	6 mg
Haloperidol	1mg	60 mg
Haloperidol IAP	1mg	36 mg
Amisulprida	1mg	0.86 mg
Aripiprazol	1mg	20 mg
Clotiapina	1mg	6 mg
Clozapina	1mg	1.5 mg
Levomepromazina	1mg	1.5 mg
Olanzapina	1mg	30 mg
Paliperidona	1mg	66.7 mg
Paliperidona IAP	1mg	6.6 mg
Perfenazina	1mg	20 mg
Pimocida	1mg	75 mg
Quetiapina	1mg	0.8 mg
Risperidona	1mg	100 mg
Risperidona IAP	1mg	12 mg
Sertindol	1mg	30 mg
Ziprasidona	1mg	3.75 mg
Zuclopentixol	1mg	12 mg
Zuclopentixol IAP	1mg	3 mg

Nota: IAP: inyectable de acción prolongada.

Anexo 4. Tabla suplementaria 1

Tabla S1. Comparación del rendimiento neuropsicológico en los principales dominios cognitivos evaluados y cognición global en la visita basal y en el seguimiento a 2 años de los participantes controles y de los subgrupos de individuos con un PEP clasificados como: inicio temprano y CI-p-bajo, inicio en adultez y CI-p-bajo, inicio temprano y CI-p-promedio, inicio en adultez y CI-p-promedio.

	Grupo Control	1	2	3	4	Estadístico	1 vs. 2	1 vs. 3	1 vs. 4	2 vs. 3	
		Inicio Temprano	Inicio en Adultez	Inicio Temprano	Inicio en Adultez						
		CI-p bajo		CI-p promedio							
	n= 326	n=41	n=30	n=70	n=114		Post-hoc				
		Media (DE)									
						F	Sig (p)	p	p	p	p
Atención y velocidad de procesamiento											
Atención y vel. procesamiento basal	-0.00 (0.63)	-1.33 (0.77)	-1.22 (0.64)	-0.79 (0.71)	-0.63 (0.68)	90.32	<0.001 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Atención y vel. procesamiento dos años	0.00 (0.6)	-1.14 (0.92)	-1.40 (0.77)	-0.59 (0.69)	-0.70 (0.74)	51.16	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Memoria de trabajo											
Memoria de Trabajo basal	0.00 (0.74)	-1.74 (0.71)	-1.69 (0.93)	-1.07 (0.92)	-0.75 (0.87)	83.80	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Memoria de Trabajo dos años	0.00 (0.73)	-1.72 (0.84)	-1.74 (0.94)	-0.87 (0.87)	-0.85 (0.98)	63.19	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Aprendizaje verbal y memoria											
Aprendizaje Verbal y Memoria basal	0.00 (0.81)	-2.30 (1.23)	-1.57 (1.13)	-1.31 (1.22)	-1.04 (1.09)	80.83	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Aprendizaje Verbal y Memoria dos años	0.00 (0.73)	-2.28 (1.25)	-2.03 (-1.38)	-1.38 (1.31)	-1.11 (1.35)	63.62	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Funciones ejecutivas											
Funciones Ejecutiva Basal	0.01 (0.56)	-1.25 (0.74)	-1.48 (0.77)	-0.83 (0.65)	-0.72 (0.70)	89.17	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Funciones Ejecutiva dos años	-0.01 (0.54)	-1.11 (0.91)	-1.42 (0.98)	-0.62 (0.63)	-0.68 (0.72)	55.01	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Cognición global											
Cognición Global basal	-0.00 (0.49)	-1.64 (0.61)	-1.43 (0.65)	-1.00 (0.70)	-0.78 (0.62)	147.26	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Cognición Global dos años	-0.00 (0.47)	-1.59 (0.81)	-1.64 (0.85)	-0.87 (0.69)	-0.84 (0.72)	104.33	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Nivel de significación p < 0.05. Abreviaturas: CI-p bajo = Cociente Intelectual premórbido <85; CI-p promedio = CI premórbido ≥ 85. D.E. = desviación estándar. a = Comparaciones ANOVA por pares corregida con el procedimiento post-hoc Bonferroni; b = Comparaciones ANOVA por pares corregida con el procedimiento post-hoc Games-Howell.

Anexo 5. Tabla suplementaria 2

Tabla S2. Comparación del rendimiento neuropsicológico en las tareas correspondientes a los principales dominios cognitivos evaluados y cognición global en la visita basal y en el seguimiento a 2 años de los participantes controles y de los subgrupos de individuos con un PEP clasificados como: inicio temprano y CI-p-bajo, inicio en adultez y CI-p-bajo, inicio temprano y CI-p-promedio, inicio en adultez y CI-p-promedio.

	Grupo Control	1	2	3	4	Estadístico	1 vs. 2	1 vs. 3	1 vs. 4	2 vs. 3	
		Inicio Temprano	Inicio en Adultez	Inicio Temprano	Inicio en Adultez						
		CI-p bajo		CI-p promedio							
	n= 326	n=41	n=30	n=70	n=114	Post-hoc					
		Media (DE)				F	Sig (p)	p	p	p	p
Atención y velocidad de procesamiento basal											
CPT -TR basal	0,00 (0,99)	-1,19 (1,43)	-0,80 (1,19)	-0,69 (1,35)	-0,15 (1,02)	13.52	<0.001 ^b	0.001	0.016	0.002	0.714
Dígitos directos basal	-0.002 (0.98)	-0.62 (0.91)	-0.95 (-1.25)	-0.40 (0.95)	-0.42 (0.86)	12.41	<0.001 ^a	0.002	<0.001	0.018	<0.001
TMT-A basal	0,00 (0,99)	-1,97 (1,64)	-1,53 (1,43)	-1,16 (1,48)	-0,77 (1,34)	40.25	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Stroop-palabra basal	0,00 (0,97)	-1,49 (1,19)	-1,31 (1,00)	-0,81 (0,87)	-0,76 (1,10)	35.76	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Stroop-color basal	0,00 (0,97)	-1,43 (0,93)	-1,54 (1,05)	-0,90 (0,86)	-0,97 (0,96)	48.13	<0.001 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Atención y velocidad de procesamiento dos años											
CPT -TR dos años	0,00 (0,99)	-0,44 (1,14)	-0,80 (1,29)	-0,41 (1,17)	-0,24 (1,17)	4.16	0.003 ^b	0.44	0.051	0.135	0.471
Dígitos directos dos años	0,00 (0,99)	-0,72 (0,78)	-0,95 (1,01)	-0,35 (1,00)	-0,56 (0,84)	12.46	<0.001 ^a	<0.001	0.001	0.104	<0.001
TMT-A dos años	0,01 (0,96)	-1,40 (1,48)	-1,93 (1,42)	-0,57 (1,08)	-1,05 (1,62)	40.25	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Stroop-palabras dos años	0,00 (0,99)	-1,21 (1,20)	-1,63 (0,89)	-0,73 (1,16)	-0,84 (1,18)	35.76	<0.001 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Stroop-color dos años	0,00 (0,99)	-1,44 (0,95)	-1,61 (0,85)	-0,82 (0,97)	-0,76 (0,96)	48.13	<0.001 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Nivel de significación $p < 0.05$. Abreviaturas: CI-p bajo = Cociente Intelectual premórbido < 85 ; CI-p promedio = CI premórbido ≥ 85 . D.E. = desviación estándar. CPT-TR= *Continuous Performance Test* tiempo de reacción. TMT-A= *Trail Making Test* tiempo de ejecución parte A. a = Comparaciones ANOVA por pares corregida con el procedimiento post-hoc Bonferroni; b = Comparaciones ANOVA por pares corregida con el procedimiento post-hoc Games-Howell.

Tabla S2. Continuación 1

	Grupo Control	1	2	3	4	Estadístico	1 vs.HC	2 vs.HC	3 vs.HC	4 vs.HC	
		Inicio Temprano	Inicio en Adulthood	Inicio Temprano	Inicio en Adulthood						
		CI-p bajo		CI-p promedio							
	n= 326	n=41	n=30	n=70	n=114	Post-hoc					
		Media (DE)				F	Sig (p)	p	p	p	p
Memoria de Trabajo basal											
Letras y Números basal	0,00 (1,00)	-1,73 (0,61)	-1,57 (0,94)	-0,94 (0,89)	-0,72 (1,07)	50.73	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Span de dígitos inversos basal	0,00 (0,99)	-1,26 (0,72)	-1,40 (1,02)	-0,68 (1,06)	-0,73 (0,89)	34.27	<0.001 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
TMT-B basal	0,00 (0,99)	-2,24 (1,54)	-2,05 (1,42)	-1,60 (1,61)	-0,80 (1,31)	60.34	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Memoria de Trabajo dos años											
Letras y Números dos años	0,00 (0,99)	-1,95 (1,03)	-1,54 (1,13)	-1,08 (0,93)	-0,72 (1,10)	44.76	<0.001 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Span de dígitos inversos dos años	0,00 (0,99)	-1,16 (0,66)	-1,24 (0,89)	-0,43 (1,28)	-0,58 (0,96)	19.41	<0.001 ^a	<0.001	<0.001	0.023	<0.001
TMT-B dos años	0,00 (0,99)	-2,05 (1,51)	-2,42 (1,54)	-1,07 (1,48)	-1,27 (1,63)	44.38	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Aprendizaje Verbal y Memoria basal											
Total Aprendizaje Inmediato basal	0,00 (1,00)	-2,37 (1,21)	-1,65 (1,21)	-1,30 (1,31)	-1,15 (1,11)	70.01	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Memoria a Corto Plazo basal	0,00 (1,00)	-2,44 (1,32)	-1,78 (1,28)	-1,49 (1,45)	-1,14 (1,34)	67.32	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Memoria a Largo Plazo basal	0,00 (0,99)	-2,47 (1,41)	-1,94 (1,62)	-1,67 (1,50)	-1,25 (1,42)	69.47	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Reconocimiento basal	0,02 (0,90)	-1,90 (1,67)	-0,85 (1,16)	-0,81 (1,38)	-0,59 (1,24)	32.53	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	0.004	<0.001
Aprendizaje Verbal y Memoria dos años											
Total Aprendizaje Inmediato dos años	0,00 (0,99)	-2,44 (1,34)	-2,08 (1,46)	-1,32 (1,47)	-1,19 (1,33)	55.28	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Memoria a Corto dos años	0,00 (0,99)	-2,50 (1,42)	-2,05 (1,58)	-1,37 (1,67)	-1,20 (1,56)	48.74	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Memoria a Largo dos años	0,00 (0,99)	-2,63 (1,42)	-2,26 (1,54)	-1,46 (1,53)	-1,25 (1,58)	56.75	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Reconocimiento dos años	0,01 (0,96)	-1,57 (1,90)	-1,73 (1,53)	-1,40 (1,69)	-0,75 (1,64)	27.03	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Nivel de significación p < 0.05. Abreviaturas: CI-p bajo = Cociente Intelectual premórbido <85; CI-p promedio = CI premórbido ≥ 85. D.E. = desviación estándar. Tiempo de reacción.TMT-B= Trail Making Test tiempo de ejecución parte B. a = Comparaciones ANOVA por pares corregida con el procedimiento post-hoc Bonferroni; b = Comparaciones ANOVA por pares corregida con el procedimiento post-hoc Games-Howell

Tabla S2. Continuación 2

	Grupo Control	1	2	3	4	Estadístico	1 vs.HC	2 vs.HC	3 vs.HC	4 vs.HC	
		Inicio Temprano	Inicio en Adultez	Inicio Temprano	Inicio en Adultez						
		CI-p bajo		CI-p promedio							
	n= 326	n=41	n=30	n=70	n=114	Post-hoc					
		Media (DE)									
Funciones Ejecutivas basal						F	Sig (p)	p	p	p	
TMT B-A basal	0,00 (0,98)	-1,56 (1,84)	-1,62 (1,54)	-1,20 (1,53)	-0,52 (1,30)	31.52	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	0.001
Fluidez fonética basal	0,00 (1,00)	-1,54 (0,95)	-1,66 (0,71)	-0,83 (0,99)	-0,84 (0,93)	47.60	<0.001 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Fluidez semántica basal	-0,01 (0,97)	-1,37 (0,75)	-1,55 (0,77)	-0,89 (0,92)	-0,97 (0,76)	53.36	<0.001 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Stroop palabra-color basal	0,00 (0,99)	-1,60 (0,79)	-1,92 (0,75)	-0,82 (1,01)	-1,02 (0,97)	58.98	<0.001 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Stroop interferencia basal	0,00 (1,00)	-0,72 (0,70)	-1,20 (0,65)	-0,30 (0,88)	-0,52 (1,01)	17.32	<0.001 ^a	<0.001	<0.001	0.104	<0.001
WCST errores basal	0,00 (0,99)	-1,36 (1,52)	-1,73 (1,63)	-1,27 (1,44)	-0,83 (1,37)	33.45	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
WCST errores perseverativos basal	0,01 (0,95)	-1,15 (1,32)	-1,36 (1,57)	-0,88 (1,27)	-0,64 (1,37)	22.42	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	0.001	<0.001
WCST categorías basal	0,01 (0,96)	-1,33 (1,79)	-1,40 (1,89)	-0,97 (1,55)	-0,49 (1,30)	21.28	<0.001 ^b	0.001	0.005	<0.001	0.004
Funciones Ejecutivas dos años											
TMT B-A dos años	0,00 (0,99)	-1,61 (1,67)	-2,05 (1,72)	-0,94 (1,55)	-0,83 (1,51)	27.58	<0.001 ^b	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Fluidez Fonética dos años	0,00 (0,99)	-1,45 (1,08)	-1,41 (0,88)	-0,90 (0,84)	-0,71 (1,00)	32.39	<0.001 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Fluidez Semántica dos años	0,00 (0,99)	-1,34 (0,98)	-1,65 (1,10)	-0,64 (0,99)	-1,01 (0,95)	36.01	<0.001 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Stroop palabra-color dos años	0,00 (0,99)	-1,23 (0,91)	-1,68 (0,99)	-0,73 (1,00)	-0,85 (1,07)	32.00	<0.001 ^a	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Stroop interferencia dos años	0,00 (0,98)	-0,38 (1,05)	-0,86 (0,91)	-0,21 (0,97)	-0,39 (0,94)	6.74	<0.001 ^a	0.321	0.001	0.54	0.009
WCST errores dos años	0,01 (0,94)	-1,09 (1,45)	-1,61 (1,80)	-0,77 (1,30)	-0,69 (1,32)	19.89	<0.001 ^b	0.001	0.001	<0.001	<0.001
WCST errores perseverativos dos años	0,01 (0,97)	-1,07 (1,46)	-1,50 (1,77)	-0,76 (1,18)	-0,80 (1,36)	19.19	<0.001 ^b	0.002	0.001	<0.001	<0.001
WCST categorías dos años	0,02 (0,90)	-0,51 (1,39)	-1,17 (1,78)	-0,25 (1,21)	-0,32 (1,29)	7.93	<0.001 ^b	0.22	0.02	0.46	0.16

Nivel de significación $p < 0.05$. Abreviaturas: CI-p bajo = Cociente Intelectual premórbido < 85 ; CI-p promedio = CI premórbido ≥ 85 . D.E. = desviación estándar. Tiempo de reacción. TMT B-A= *Trail Making Test* tiempo de ejecución parte B – tiempo de ejecución parte A. WCST= Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin a = Comparaciones ANOVA por pares corregida con el procedimiento post-hoc Bonferroni; b = Comparaciones ANOVA por pares corregida con el procedimiento post-hoc Games-Howell

Anexo 6. Artículo publicado



Article

The Role of Premorbid IQ and Age of Onset as Useful Predictors of Clinical, Functional Outcomes, and Recovery of Individuals with a First Episode of Psychosis

Mariola Molina-García ^{1,*}, David Fraguas ² , Ángel del Rey-Mejías ³ , Gisela Mezquida ⁴ , Ana M. Sánchez-Torres ⁵ , Silvia Amoretti ⁴ , Antonio Lobo ⁶ , Ana González-Pinto ⁷, Álvaro Andreu-Bernabeu ¹, Iluminada Corripio ⁸, Eduard Vieta ⁹ , Inmaculada Baeza ¹⁰ , Anna Mané ¹¹, Manuel Cuesta ⁵, Elena de la Serna ¹², Beatriz Payá ¹³, Iñaki Zorrilla ⁷, Celso Arango ¹, Miquel Bernardo ⁴ , Marta Rapado-Castro ^{1,14,†}, Mara Parellada ^{1,†} and on behalf of the PEPs Group ‡



Citation: Molina-García, M.; Fraguas, D.; del Rey-Mejías, Á.; Mezquida, G.; Sánchez-Torres, A.M.; Amoretti, S.; Lobo, A.; González-Pinto, A.; Andreu-Bernabeu, Á.; Corripio, I.; et al. The Role of Premorbid IQ and Age of Onset as Useful Predictors of Clinical, Functional Outcomes, and Recovery of Individuals with a First Episode of Psychosis. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2474. <https://doi.org/10.3390/jcm10112474>

Academic Editor: Emmanuel Andrés

Received: 7 May 2021

Accepted: 31 May 2021

Published: 2 June 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry and Mental Health, Gregorio Marañón Health Research Institute (IISGM), Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), School of Medicine, Complutense University of Madrid (UCM), 28007 Madrid, Spain; alvaro.andreu@iisgm.com (Á.A.-B.); carango@hggm.es (C.A.); mrapado@iisgm.com (M.R.-C.); parelladahggm@gmail.com (M.P.)
 - ² Institute of Psychiatry and Mental Health, Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), School of Medicine, Complutense University of Madrid (UCM), 28040 Madrid, Spain; david.fraguas@iisgm.com
 - ³ Data Science Unit, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Hospital Universitario Ramón y Cajal, School of Psychology, Complutense University of Madrid (UCM), 28223 Madrid, Spain; alreymejias@gmail.com
 - ⁴ Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Neuroscience Institute, August Pi I Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Hospital Clinic of Barcelona, Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; MEZQUIDA@clinic.cat (G.M.); AMORETTI@clinic.cat (S.A.); bernardo@clinic.cat (M.B.)
 - ⁵ Department of Psychiatry, Navarra Institute for Health Research (IdiSNA), Complejo Hospitalario de Navarra, 31008 Pamplona, Spain; am.sanchez.torres@navarra.es (A.M.S.-T.); mj.cuesta.zorita@navarra.es (M.C.)
 - ⁶ Department of Medicine and Psychiatry, Instituto de Investigación Sanitaria Aragón (IIS Aragón), Universidad de Zaragoza, 50009 Zaragoza, Spain; alobosat@gmail.com
 - ⁷ Department of Psychiatry, Bioaraba Health Research Institute, Hospital Universitario de Álava, Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), University of the Basque Country (UPV/EHU), 01009 Vitoria, Spain; anapinto@telefonica.net (A.G.-P.); inaki.zorrillamartinez@osakidetza.eus (I.Z.)
 - ⁸ Department of Psychiatry, Institut d'Investigació Biomèdica-Sant Pau (IIB-SANT PAU), Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08041 Barcelona, Spain; ICorripio@santpau.cat
 - ⁹ August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Institute of Neurosciences, Hospital Clinic, Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), University of Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; evieta@clinic.cat
 - ¹⁰ Child and Adolescent Psychiatry and Psychology Department, SGR-881, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Hospital Clínic de Barcelona, Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Universitat de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; IBAEZA@clinic.cat
 - ¹¹ Hospital del Mar Medical Research Institute, Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), Autonomous University of Barcelona, 08003 Barcelona, Spain; manesantacana@yahoo.es
 - ¹² Child and Adolescent Psychiatry and Psychology Department, Hospital Clinic of Barcelona, Research Networking Center for Mental Health Network (CIBERSAM), 08036 Barcelona, Spain; ESERNA@clinic.cat
 - ¹³ IDIVAL, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, 39008 Santander, Spain; mbeatriz.paya@scsalud.es
 - ¹⁴ Melbourne Neuropsychiatry Centre, The University of Melbourne and Melbourne Health, 161 Barry Street, Carlton South, VIC 3053, Australia
- * Correspondence: maria.molina@iisgm.com; Tel.: +34-91-426-5005
 † These authors contributed equally.
 ‡ Membership of the PEPs Group is provided in the Acknowledgments.

Abstract: Background: premorbid IQ (pIQ) and age of onset are predictors of clinical severity and long-term functioning after a first episode of psychosis. However, the additive influence of these

variables on clinical, functional, and recovery rates outcomes is largely unknown. Methods: we characterized 255 individuals who have experienced a first episode of psychosis in four a priori defined subgroups based on pIQ (low pIQ < 85; average pIQ \geq 85) and age of onset (early onset < 18 years; adult onset \geq 18 years). We conducted clinical and functional assessments at baseline and at two-year follow-up. We calculated symptom remission and recovery rates using the Positive and Negative Symptoms of Schizophrenia Schedule (PANSS) and the Global Assessment Functioning (GAF or Children-GAF). We examined clinical and functional changes with pair-wise comparisons and two-way mixed ANOVA. We built hierarchical linear and logistic regression models to estimate the predictive value of the independent variables over functioning or recovery rates. Results: early-onset patients had more severe positive symptoms and poorer functioning than adult-onset patients. At two-year follow-up, only early-onset with low pIQ and adult-onset with average pIQ subgroups differed consistently, with the former having more negative symptoms ($d = 0.59$), poorer functioning ($d = 0.82$), lower remission (61% vs. 81.1%), and clinical recovery (34.1% vs. 62.2%). Conclusions: early-onset individuals with low pIQ may present persistent negative symptoms, lower functioning, and less recovery likelihood at two-year follow-up. Intensive cognitive and functional programs for these individuals merit testing to improve long-term recovery rates in this subgroup.

Keywords: psychosis; first-episode; premorbid intelligence; age at onset; functional outcome; remission; recovery; heterogeneity; subgroup

1. Introduction

There is large variability in clinical presentation, course of symptoms [1,2], and subsequent clinical and/or functional deterioration [3–7] among first episode of psychosis individuals. According to the literature, about 50% to 78% of individuals who have experienced a first episode of psychosis achieve symptomatic remission following the comprehensive treatment by early-intervention services and antipsychotic treatment [8–10]. Good functional outcome is rarer, with the highest rates as high as 51% [11–14]. Recovery, a concept which implies both symptom remission and good functioning [15], occurs even less frequently (around 40% [16]). Given the variability, the study of predictors of recovery in first episode of psychosis is essential to identify and characterize patients at higher risk of poor long-term functioning. Two of the most common predictors of clinical and functional outcomes in individuals with psychosis, both in clinical practice and research, are the age at onset of psychotic symptoms [17–21] and premorbid intellectual performance (pIQ) [22–26]. These aspects are remarkably variable: the onset of psychosis ranges from childhood to adulthood [27], and premorbid cognitive function ranges from severe impairment to average performance [28].

Regarding age of onset, studies directly comparing individuals with an early age of onset of psychotic symptoms (before the age of 18) with individuals with adult-onset (18 years and older) have concluded that the early-onset subgroup is more likely to display worse premorbid functioning [29], higher primary negative symptoms [27,30], later positive symptom remission [21], and worse functional prognosis [31–33]. On the other hand, regarding the wide variability in premorbid intellectual performance among individuals with psychosis who develop schizophrenia [25,34], meta-analytic evidence has held the important role of low premorbid intellectual performance in terms of functional prognosis in psychotic disorders [35–37]. It has been estimated that among individuals with a psychotic disorder the risk of schizophrenia diagnosis increases 3.7% by every one point of lower pIQ, being greater for participants with early-onset who present with a pIQ between 70 and 85 [23]. Previous work on the relationship between age of onset of psychotic symptoms and pIQ [25,28] suggested that the presence of a lower pIQ was a risk factor for an earlier onset and worse functioning [28]. Furthermore, recent evidence signals that among individuals with a first episode of psychosis, pIQ lower than 85 correlates with an almost four times higher probability of EO [38]. In addition, evidence supports the idea

that early onset of schizophrenia is moderately heritable [39,40], and that there is a familial component in the relationship between cognitive performance and psychosis [41,42]. Thus, the presence of an early age of onset and a low premorbid pIQ may reflect a different neurodevelopmental course of psychotic disorder [43].

Even though accumulated evidence suggests that both low pIQ and early age of onset could help explain recovery rates of individuals who have experienced a first episode of psychosis, there is less evidence with regards to the additive influence of these two variables on clinical symptomatology and psychosocial functioning. Previous work has compared subgroups of patients with psychotic disorders based on their age of onset or premorbid IQ, but the additive impact of these two factors over clinical and functioning outcomes has not been explored by a subgroup strategy. The present two-year follow-up study aims to bridge this research gap by means of a subgroup analysis strategy. We explored a large group of individuals with a first episode of psychosis divided into four a priori specified subgroups based on age onset, before or after 18 years old, and pIQ, below or above 85, describing and comparing clinical and functioning outcomes from the resulting subgroups at baseline and at two-year follow-up. We hypothesized that the subgroup of participants with an early age of onset and lower pIQ would show higher symptom scores and worse general functioning both at baseline and at two-year follow-up, in comparison with other first episode of psychosis subgroups with higher age of onset and higher pIQ. In addition, we hypothesized that the subgroup of early-onset with low pIQ would present with the lowest percentage rate of symptom remission and clinical recovery compared to the other subgroups of patients with a first episode of psychosis at the two-year follow-up assessment.

2. Methods

2.1. Participants

The present study included a total of 255 individuals who have experienced a first episode of psychosis (age range 10–36 years) who participated in two longitudinal, multicenter studies in Spain with shared methodology: the “Children and adolescent first episode psychosis study (CAFEPS study)” [44], for individuals up to 18 years old with a first episode of psychosis, and the “Phenotype-genotype and environmental interaction; application of a predictive model in first psychotic episodes (PEPs study)” for subjects between 7 and 35 years with a first episode of psychosis [45–47]. The two study cohorts underwent the same clinical and neuropsychological evaluations. A detailed description of the methodologies is available in Bernardo et al. [45] and Castro-Fornieles et al. [44]. In brief, the CAFEPS study team recruited 110 children and adolescents with a first episode of psychosis from six clinical centers, from March 2003 to November 2005. In addition, the PEPs study [47] included 335 subjects with a first episode of psychosis from 16 clinical centers from April 2009 to April 2011. All patients and/or their parents or legal guardians provided written informed consent for inclusion before they participated in the study. Both studies were conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and the protocols were approved by the Ethics Committee of each participating clinical center (project identification code CAFEPS: G03032; and PEPs: 2008/4232). For this study, we included only those participants who had completed evaluation of estimated premorbid IQ, as well as functional and clinical assessments both at baseline and at two-year follow-up. As a result, we analyzed data for a subsample of a total 255 individuals with a first episode of psychosis (79 of them derived from the CAFEPS, and 176 from the PEPs study).

Participants had to meet the following inclusion criteria: (1) age between 7 and 17 years at the time of first evaluation in the CAFEPS study and between 7 and 35 years in the PEPs study; (2) presence of positive psychotic symptoms, such as delusions or hallucinations, lasting less than 12 months within the context of a first episode of psychosis; (3) participants spoke and understood Spanish; and (4) gave informed consent. Exclusion criteria for participants were: (1) the presence of any other Axis I disorder at the time of evaluation that might account for the psychotic symptoms (such as substance abuse, autistic

spectrum disorders, post-traumatic stress disorder, or acute stress disorder); (2) intellectual disability as per DSM-IV criteria (including not only an IQ below 70 but also impaired functioning or pervasive developmental disorder); (3) presence of neurological disorders, and organic disease with mental repercussions; (4) history of head trauma with loss of consciousness; and (5) pregnancy. Occasional substance use was not an exclusion criterion if positive symptoms persisted for more than two weeks after a negative urine drug test.

2.2. Procedures

2.2.1. Definition of Premorbid IQ and Age of Onset Subgroups

As a measure of premorbid IQ we used the Vocabulary subtest of the Spanish versions of the Wechsler Intelligence Tests: Wechsler Children Intelligence Scale WISC-R [48] or WISC-IV [49] for individuals aged ≤ 16 and the Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS-III for individuals aged ≥ 17 [50]. The Vocabulary subtest of the Wechsler tests has been previously used as a proxy measure for premorbid intelligence in samples of first episode of psychosis patients [51]. It has been shown that the vocabulary task is relatively unaffected by psychopathology [52] and by neurodegenerative processes, such as dementia [53]. It is a task based on an individual's general knowledge of linguistic information (phonology and semantics), which has been generally associated with crystallized intelligence [54,55], provided that the participants are evaluated in their mother tongue. We used standardized scores of vocabulary subtest of WAIS-III or WISC-R/IV to compute the estimated score following the formula proposed by Lyman Howard [56] (i.e., vocabulary standardized score $\times 5 + 50$). A score of 85 premorbid IQ or lower was used to define a low premorbid IQ boundary, following DSM and ICD criteria that this IQ cut-off score is the upper boundary for borderline intellectual functioning (1 SD below normal intellectual functioning) and would thus represent a vulnerable group [57]. In addition, previous studies have used this boundary to split samples based on preserved or compromised intellect [51,58]. We explored inter-rater reliability for the Vocabulary test using 10 cases compared with a gold standard score, derived from the consensus of three expert evaluators in the administration and correction of these tests. Interclass correlation coefficients (ICCs) were calculated for each independent evaluator. We only considered for testing trained evaluators with scores higher than the established cut-off point (ICC > 0.80).

The age of onset of psychotic symptoms was defined by the time of appearance of the first positive psychotic symptom. It was evaluated retrospectively at baseline according to reports from the patient and his/her family and clinical reports. We defined early onset of psychosis as the onset of positive psychotic symptoms in individuals younger than 18 years old and adult onset of psychosis as the onset at 18 years or older [19]. As a result, we classified individuals into four subgroups: Group 1 was early-onset with low pIQ (N = 41, 16.1%); Group 2 was adult-onset with low pIQ (N = 70, 27.5%); Group 3 was early-onset with average pIQ (N = 30, 11.8%); and Group 4 was adult-onset with average pIQ (N = 114, 44.7%).

2.2.2. Clinical Assessment

At baseline, we gathered relevant demographical and clinical data for all participants. Duration of untreated psychosis (DUP) was calculated as the time (days) elapsed between the first positive symptom (delusions, hallucinations, or disorganization) recalled and baseline assessment [59]. We used DSM-IV criteria [60] to establish the diagnosis of psychotic disorder or its absence at baseline using the Spanish version of the structured clinical interview for DSM-IV (SCID) I for axis I, mental major disorders [61] for adults (over 18 years), and the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for children and adolescents (until age 18; [62]). At the two-year follow-up, we revised the diagnosis using the correspondent semi-structured interview designed to assess current and past psychopathology. We grouped the patients into three diagnostic categories: (1) schizophrenia spectrum disorders (SSD), which included schizophrenia, schizophreniform, and schizoaffective disorders; (2) affective spectrum disorders (ASD), which included bipolar disorder I and

II, and manic and depressive episodes with psychotic symptoms; and (3) other psychoses (OPs), which included brief psychotic disorders, psychoses not otherwise specified, and toxic psychoses. When we treated diagnosis as a dichotomous variable, we grouped ASD and Ops as “non-SSD” patients.

Participants underwent clinical and functional assessment both at baseline and at two-year follow-up. We used the Global Assessment of Functioning Scale (GAF; ≥ 18 years) [63] or the Children Global Assessment of Functioning Scale (c-GAF; < 18 years) [64], respectively, to assess general functioning. Clinical assessments were conducted with the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) [65,66]. Experienced psychiatrists or psychologists administered the assessments and the reliability of the different clinicians administering PANSS scale was evaluated to achieve a within-class correlation coefficient higher than 0.8.

At two-year follow up, we applied Andreasen’s Remission Criteria [67] based on PANSS scores; Andreasen defines “symptom remission” as the presence of scores of = or < 3 in the following symptoms of the PANSS: delusions, conceptual disorganization, hallucinations, blunted affect, emotional withdrawal, lack of spontaneity and flow of conversation, mannerisms and posturing, and unusual thought content). The Andreasen’s time criteria was not applied to this definition of remission. We defined a cut-off point of ≥ 70 in the GAF and c-GAF (range of scores from 1 to 100) for “good functioning” at two-year follow-up, as previous studies have determined [59]. Finally, we defined “clinical recovery” as both good functioning (GAF ≥ 70) and symptom remission at two-year follow-up [68].

We gathered antipsychotic prescription information and converted it into chlorpromazine equivalents based on international consensus [69].

2.3. Statistical Analyses

Demographic and clinical characteristics of the sample were analyzed using descriptive statistics (frequencies or mean and SD, as appropriate). The distribution of the continuous variables (demographic and clinical measures) was ascertained using the Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk test. The equality of the variance between subgroups was assessed using Levene’s test. Differences between subgroups were examined using univariate ANOVA for continuous variables and chi-square for categorical variables. To correct for multiple comparisons, Bonferroni and Benjamini Hochberg post-hoc methods were applied [70] and to calculate effect sizes, Cohen’s d for post-hoc ANOVA pairwise comparisons (small effect $d > 0.2$, medium effect $d > 0.5$, large effect, $d > 0.8$) and Cramer’s V for chi-square pairwise comparisons (small effect $V > 0.1$, medium effect $V > 0.3$, and large effect $V > 0.5$) were used. Secondary comparison analyses through one-way ANCOVA were conducted to explore the potential effects of antipsychotic medication as a confounding variable. Furthermore, to examine differences in clinical and functional trajectories between subgroups, we conducted a two-way mixed ANOVA to assess the effect of group, time and group \times time interaction over global functioning (GAF/c-GAF scores), and severity of symptoms (PANSS scores), with partial Eta-Squared (η_p^2) as a measure of the effect size (small effect $\eta_p^2 > 0.01$, medium effect $\eta_p^2 > 0.06$, and large effect $\eta_p^2 > 0.14$).

To examine the predictive value of pIQ and age of onset on global functioning at two-year follow-up (GAF/c-GAF scores) we used a hierarchical multiple regression model, entering pIQ and age of onset in the first block (using the enter method). In the second block, we entered clinical dimensions at baseline that correlated with GAF/c-GAF scores in the bivariate analyses (clinical diagnosis, PANSS subscales scores) using the forward method. The diagnosis variable, SSD or non-SSD, was used as a dichotomous variable with the latter group as the reference category. Furthermore, to test the predictive capacity of pIQ and age of onset for clinical recovery at two-year follow-up, we performed a logistic regression analysis and a multiple logistic regression. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistic for Windows Version 26.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA, 2019.

3. Results

3.1. Sociodemographic and Clinical Characteristics

The socio-demographic characteristics of the sample are summarized in Table 1. Comparisons between the four first episode of psychosis subgroups revealed no significant differences in socioeconomic status or DUP. Within the adult-onset subgroups, there were significantly more females in the subgroup with low pIQ than in the subgroup with average pIQ. Early-onset with low pIQ subgroup had a lower premorbid adjustment at infancy than adult-onset patients with average pIQ. Regarding diagnosis, both early-onset subgroups had significantly more individuals with a diagnosis of ASD compared to both adult-onset subgroups. Both adult-onset subgroups had significantly more individuals with a diagnosis of OPs than the subgroup of early-onset with average pIQ (see Table 1). Early-onset individuals with average pIQ had a significantly lower main daily dose of antipsychotic treatment at baseline than both adult-onset subgroups. At two-year follow-up, among adult-onset patients, the subgroup with low pIQ had a significantly higher main daily dose of antipsychotic prescription than the subgroup with average pIQ (see Table 1). Within the early-onset age subgroups, we found no differences other than age between adolescents younger than 14 years old and adolescents 14 years old and older (see Supplementary Table S1).

In addition, regarding the sample selected for this study, we found no differences between individuals who completed the required evaluations ($n = 255$) and those who did not complete them ($n = 190$) in terms of age ($t(443) = 1.46, p = 0.14$), gender ($\chi^2(1) = 0.002, p = 1.00$), SES ($\chi^2(4) = 7.61, p = 0.11$), age at first episode ($t(427) = 1.16, p = 0.25$), GAF/c-GAF score at baseline ($t(442) = -0.47, p = 0.64$), PANSS total score at baseline ($t(442) = 1.32, p = 0.18$), or antipsychotic doses at baseline ($t(443) = -0.81, p = 0.42$).

3.2. Pairwise Comparison of Clinical Symptoms, Functioning, Symptom Remission, and Clinical Recovery Rates

Comparisons in clinical, functional variables, symptom remission, and clinical recovery rates among first episode of psychosis subgroups are summarized in Table 2.

Table 1. Demographic characteristics of the whole sample of individuals who have experienced a first episode of psychosis and by subgroups classified as: early-onset with low-pIQ, adult-onset with low-pIQ, early-onset with average-pIQ, early-onset with average-pIQ.

Clinical Ratings	Whole FEP Sample	1	2	3	4	Statistic		Significant Post-Hoc Comparison	
		Early Onset	Adult Onset	Early Onset	Adult Onset				
		Low pIQ		Average pIQ					
mean (SD) [95% IC]	N = 255	N = 41	N = 30	N = 70	N = 114	F/ χ^2 (d.f.)	Sig. (p)	Pair Comparisons	p
Age of symptoms onset	21.31 (6.03) [20.56–22.05]	15.9 (1.78) [15.34–16.47]	23.31 (4.60) [21.60–25.03]	16.18 (1.55) [15.81–16.55]	25.87 (4.96) [24.95–26.80]				
Baseline age	21.66 (6.06) [20.91–22.41]	16.17 (1.77) [15.61–16.73]	23.80 (4.69) [22.05–25.56]	16.48 (1.59) [16.10–16.86]	26.25 (4.93) [25.34–27.17]				
Estimated premorbid IQ	91.65 (15.31) [89.76–93.54]	71.59 (7.19) [69.31–73.86]	74.83 (6.22) [72.51–77.16]	97.36 (11.51) [94.61–100.1]	99.78 (10.51) [97.83–101.73]				
Sex N (%) Female	83 (32.5)	14 (34.1)	16 (53.33)	23 (32.9)	30 (26.3)	7.97	0.047 ^b	2 > 4	0.005
Parental SES–N (%)									
High	48 (19.0)	7 (17.1)	4 (13.3)	11 (16.2)	26 (22.8)				
Medium High	31 (12.3)	6 (14.6)	1 (3.3)	9 (13.2)	15 (13.2)	13.76	0.32 ^b		
Medium	62 (24.5)	4 (9.8)	9 (30.0)	19 (27.9)	30 (26.3)	(12)			
Medium Low	79 (31.2)	17 (41.5)	11 (36.7)	18 (26.5)	33 (28.9)				
Low	33 (13.0)	7 (17.1)	5 (16.7)	11 (16.2)	10 (8.8)				
DUP, mean (SD) [range]	129.79 (124.61) [114.30–145.28]	95.32 (109.49) [60–76–129.87]	180.69 (114.44) [137.15–224.21]	111.14 (11.31) [84.40–137.89]	140.72 (135.30) [115.39–166.06]	3.57 (3)	0.015 ^a	2 > 1	0.027
PAS Infancy	0.73 (0.18) [0.71–0.75]	0.67 (0.2) [0.61–0.74]	0.69 (0.22) [0.60–0.78]	0.72 (0.19) [0.68–0.77]	0.77 (0.15) [0.73–0.79]	3.14 (3)	0.026 ^a	1 < 4	0.04
Baseline AP main daily dose	522.30 (401.08) [181.08–246.67]	505.37 (527.58) [338.84–671.88]	681.42 (421.14) [518.12–844.72]	348.47 (192.72) [302.17–394.76]	596.46 (404.87) [520.30–672.62]	7.65 (3)	<0.001 ^a	3 < 2 3 < 4	0.001 <0.001
Two-year AP main daily dose	0.73 (0.18) [0.71–0.75]	280.58 (291.81) [184.66–376.50]	298.86 (330.56) [176.01–301.07]	238.54 (252.34) [176.01–301.07]	154.69 (221.36) [113.44–195.95]	4.17 (3)	0.007 ^a	4 < 2	0.04
Baseline diagnosis N (%)									
Schizophrenia Spectrum Disorders (SSD)	150 (58.8%)	25 (61.0%)	17 (56.7%)	45 (64.3%)	63 (55.3%)	22.58 (6)	0.001 ^b	ASD 1 > ASD 2	0.004
Affective Spectrum Disorders (ASD)	51 (20%)	11 (26.8%)	2 (6.7%)	20 (28.6%)	18 (15.8%)			ASD 1 > ASD 4	0.02
Other Psychoses (OPs)	54 (21.2%)	5 (12.2%)	11 (36.7%)	5 (7.1%)	33 (28.9%)			ASD 3 > ASD 2	<0.001
								ASD 3 > ASD 4	<0.001
								OPs 3 < OPs 2	0.001
								OPs 3 < OPs 4	0.002

Significance at $p < 0.05$. Abbreviations: FEP = first episode psychosis; low-pIQ = premorbid IQ < 85; average pIQ = premorbid IQ \geq 85; SES = parental socio-economic status using Hollingshead’s Two-Factor Index of Social Position (Hollingshead and Redlich, 1958). DUP = duration of untreated psychosis. DUP was calculated as the number of days between the first manifestation of psychotic symptoms and the initiation of the treatment. Premorbid Adjustment Scale (Cannon-Spoor, Potkin, and Wyatt, 1982) based on information from patients and parents or close relative. Diagnosis was assessed at baseline and reviewed at two years. SSD = schizophrenia spectrum disorders, which include: schizophrenia, schizophreniform, and schizoaffective disorders; ASD = affective spectrum disorders, which included: bipolar disorder I and II, and manic and depressive episodes with psychotic symptoms; Ops = other psychoses, which include: brief psychotic disorders, psychoses not otherwise specified, and toxic psychoses. ^a = ANOVA pair-wise comparison corrected with Bonferroni. ^b = the significance of χ^2 for multiples comparisons was corrected with the Benjamini Hochberg method.

Table 2. Clinical and functional characteristics of the sample of individuals who have experienced a first episode of psychosis and differences among subgroups classified as: early-onset with low-pIQ, adult-onset with low-pIQ, early-onset with average-pIQ, adult-onset with average-pIQ.

Clinical Ratings	Whole FEP Sample	1	2	3	4	Test Statistic		Significant <i>post-hoc</i> Comparison			
		Early Onset	Adult Onset	Early Onset	Adult Onset						
		Low pIQ		Average pIQ							
		N = 255	N = 41	N = 30	N = 70	N = 114					
						F/ χ^2 (d.f.)	Sig. (p)	Pair Comparisons	p	d/V	
PANSS Positive Symptoms baseline mean (SD) [95% CI]	19.54 (8.12) [18.09–20.46]	23.85 (6.57) [21.77–25.93]	15.23 (7.18) [12.55–17.91]	21.60 (7.69) [19.76–23.43]	17.86 (8.14) [16.34–19.37]	10.96 (3)	<0.001 ^a	1 > 2 1 > 4 3 > 2 3 > 4	<0.001 <0.001 0.001 0.009	1.21 0.78 0.29 0.51	
PANSS Positive Symptoms mean at two years (SD) [95% CI]	10.79 (5.00) [9.78–11.11]	12.10 (6.28) [10.11–14.08]	11.07 (5.56) [8.95–13.18]	11.52 (5.47) [10.20–12.83]	9.79 (3.73) [9.08–10.48]	3.38 (3)	0.03 ^a	n.s.			
PANSS Negative Symptoms baseline mean (SD) [95% CI]	18.67 (8.52) [17.03–19.31]	20.63 (10.72) [17.24–24.01]	19.03 (9.05) [15.65–22.41]	19.03 (8.84) [16.92–21.13]	17.65 (7.15) [16.32–18.97]	1.44 (3)	0.26 ^a	n.s.			
PANSS Negative Symptoms mean at two years (SD) [95% CI]	14.73 (6.84) [13.02–14.89]	17.49 (8.18) [14.90–20.07]	15.62 (6.82) [13.02–18.21]	14.84 (7.29) [13.08–16.59]	13.42 (5.69) [12.35–14.48]	4.18 (3)	0.01 ^a	1 > 4	0.005	0.59	
PANSS General Symptoms baseline mean (SD) [95% CI]	39.09 (13.24) [36.63–40.28]	44.83 (14.90) [40.12–49.53]	35.10 (13.10) [30.20–39.99]	41.03 (13.41) [37.83–44.22]	36.89 (11.76) [34.70–39.06]	5.27 (3)	0.002 ^a	1 > 2 1 > 4	0.01 0.005	0.60 0.61	
PANSS General Symptoms mean at two years (SD) [95% CI]	43.04 (18.45) [40.17–45.31]	37.02 (19.15) [30.97–43.07]	53.45 (19.25) [46.12–60.77]	34.07 (15.81) [30.30–37.84]	48.16 (16.44) [45.08–51.23]	15.21 (3)	<0.001 ^a	1 < 2 1 < 4 3 < 2 3 < 4	0.001 0.003 <0.001 <0.001	0.93 1.27 0.67 0.92	
PANSS Total baseline mean (SD) [95% CI]	77.30 (25.17) [72.43–79.40]	89.32 (26.45) [80.96–97.66]	69.37 (26.07) [59.63–79.10]	81.66 (24.77) [75.74–87.56]	72.39 (22.86) [68.15–76.63]	6.63 (3)	<0.001 ^a	1 > 2 1 > 4	0.005 0.001	0.68 0.71	
PANSS Total mean at two years (SD) [95% CI]	51.83 (19.06) [47.56–52.79]	57.98 (23.04) [50.70–65.24]	53.45 (19.25) [46.12–60.77]	53.16 (19.94) [48.36–57.95]	48.34 (16.19) [45.31–51.37]	3.17 (3)	0.035 ^a	1 > 4	0.026	0.5	
GAF baseline mean (SD) [95% CI]	47.10 (21.08) [46.49–52.52]	31.56 (17.26) [26.11–37.01]	53.57 (18.52) [46.65–60.48]	39.46 (19.46) [34.81–44.09]	55.68 (19.11) [52.13–59.22]	22.19(3)	<0.001 ^a	1 < 2 1 < 4 3 < 2 3 < 4	<0.001 <0.001 0.004 <0.001	1.17 1.29 0.72 0.88	

Table 2. Cont.

Clinical Ratings	Whole FEP Sample	1		2		3		4		Test Statistic	Significant <i>post-hoc</i> Comparison		
		Early Onset	Adult Onset	Early Onset	Adult Onset	Early Onset	Adult Onset	Early Onset	Adult Onset		Pair Comparisons	<i>p</i>	<i>d/V</i>
		Low pIQ				Average pIQ							
		<i>N</i> = 255	<i>N</i> = 41	<i>N</i> = 30	<i>N</i> = 70	<i>N</i> = 114							
								<i>F/χ² (d.f.)</i>	<i>Sig. (p)</i>				
GAF mean at two years (SD) [95% CI]	71.22 (16.67) [70.85–75.53]	62.90 (18.68) [57.01–68.79]	70.43 (14.03) [65.19–75.67]	69.40 (19.32) [64.79–74.01]	75.53 (13.31) [73.05–77.99]	6.51 (3)	<0.001 ^a	1 < 4	<0.001	0.82			
Good functioning at two years <i>N</i> (%)	135 (52.9)	14 (34.1)	14 (46.7)	35 (50)	72 (63.2)	11.31 (3)	0.01 ^b	1 < 4	0.001	0.26			
Symptom remission at two years <i>N</i> (%)	181 (71)	25 (61)	19 (65.5)	47 (67.1)	90 (81.1)	8.45(3)	0.03 ^b	1 < 4 3 < 4	0.01 0.03	0.21 0.16			
Recovery at two years <i>N</i> (%)	128 (51)	14 (34.1)	12 (41.4)	33 (47.1)	69 (62.2)	11.69(3)	0.009 ^b	1 < 4 2 < 4 3 < 4	0.002 0.04 0.04	0.25 0.17 0.14			

Significance at $p < 0.05$. Abbreviations: FEP: first-episode psychosis; low-pIQ = premorbid IQ < 85; average-pIQ = premorbid IQ ≥ 85 ; ^a = ANOVA pair-wise comparison corrected with Bonferroni; ^b = the significance of χ^2 for multiples comparisons was corrected with the Benjamini Hochberg method. Bold values indicate significance at $p < 0.05$ and size effect medium-large. Cohen's *d* was calculated as an effect size estimate for post-hoc ANOVA pairwise comparisons (small effect $d > 0.2$, medium effect $d > 0.5$, large effect, $d > 0.8$) and Cramer's *V* for χ^2 (small effect $V > 0.1$, medium effect $V > 0.3$, large effect, $V > 0.5$). Symptom remission: defined as the presence of scores of = or <3 in the following symptoms of the PANSS: delusions, conceptual disorganization, hallucinations, blunted affect, emotional withdrawal, lack of spontaneity and flow of conversation, mannerisms and posturing, and unusual thought content. Good functioning: ≥ 70 in the GAF and CGAF (range of scores from 1 to 100). Clinical recovery: defined as the presence of both good functioning (GAF ≥ 70) and symptom remission at two-year follow-up.

Within the groups with the same age range at onset (early-onset with pIQ vs. early-onset with average pIQ; adult-onset with low pIQ vs. adult-onset with average pIQ), the only difference in symptomatology, functioning, remission, or recovery rates at baseline or follow-up was that the subgroup of adult-onset with average pIQ recovered significantly more frequently than adult-onset with low pIQ subgroup ($V = 0.17$). We found no significant difference in these clinical variables within the subgroups of early-onset cases. Figure 1 reflects the progression pattern of recovery rates for the four subgroups.

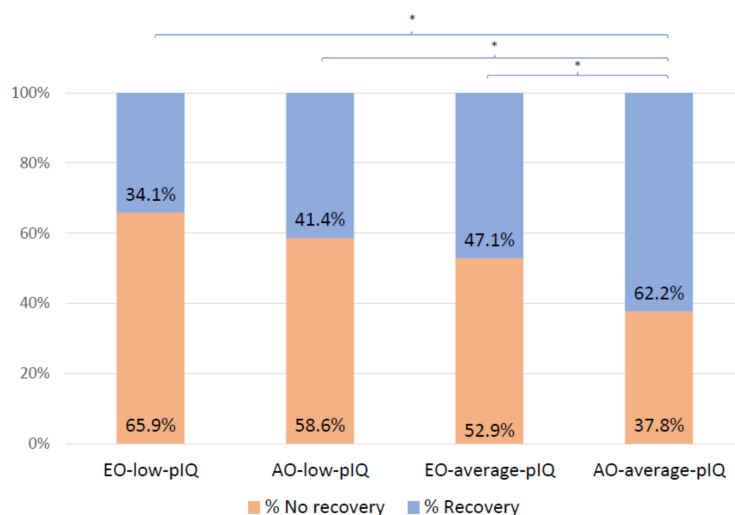


Figure 1. Recovery rates in subgroups of patients with a first episode of psychosis at two-year follow-up. EO-low-pIQ: early onset with premorbid IQ < 85. AO-low-pIQ: adult onset with premorbid IQ < 85. EO-average-pIQ: early onset with premorbid IQ \geq 85. AO-average-pIQ: adult onset with premorbid IQ \geq 85. * = Significant pairwise comparison $p < 0.05$.

Within the same IQ range (early-onset with low pIQ vs. adult-onset with low pIQ; and early-onset with pIQ vs. adult-onset with average pIQ), both early-onset patients subgroups had significantly more severe positive symptoms and poorer functioning at baseline than both subgroups of adult-onset patients ($d = 0.51$ to 1.21 ; see Table 2), with higher effect sizes for the pairwise comparison between the subgroups of early-onset with low pIQ and adult-onset with low pIQ (d positive symptoms = 1.21 ; d functioning = 1.17). Within average-pIQ patients, early-onset cases had significantly lower symptom remission and clinical recovery rates than adult-onset patients (remission: $V = 0.16$; recovery: $V = 0.14$).

Furthermore, comparisons between the four first episode of psychosis subgroups revealed significant clinical and functional differences between the subgroups of early-onset with low pIQ and adult-onset with average pIQ. Early-onset patients with low pIQ showed higher positive ($d = 0.78$) and total symptoms score ($d = 0.71$) at baseline, higher severity of negative symptoms ($d = 0.59$), and total symptoms score ($d = 0.5$) at two-year follow-up, worse functioning both at baseline ($d = 1.29$) and at follow-up ($d = 0.82$), and lower remission and recovery rates than the subgroup of adult-onset with average pIQ (remission: $V = 0.21$; recovery: $V = 0.25$).

In our secondary analysis, controlling for medication, the only effect that disappeared was the difference between the subgroups of early-onset with low pIQ and adult-onset with average pIQ in PANSS total score at two years ($F(3) = 1.99$, $p = 0.12$).

3.3. Clinical and Functioning Changes over Time

Positive, negative, and total symptomatology improved for the whole sample during follow-up with a corresponding significant main effect of time (positive: $F(247, 1) = 194.08$, $p \leq 0.001$, $\eta_p^2 = 0.44$; negative: $F(1, 247) = 36.36$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.13$; total: $F(1, 247) = 163.85$, $p < 0.001$, $\eta_p^2 = 0.40$). We found a significant group \times time interaction effect for positive symptoms ($F(247, 3) = 5.29$, $p = 0.001$, $\eta_p^2 = 0.06$), with early-onset subgroups showing a

significant larger improvement in positive symptoms scores over time (from baseline to two-year follow-up) than adult-onset subgroups ($p = 0.007$ to $p < 0.001$ in group \times time paired comparisons; see Figure 2a). There were no significant changes from baseline to two-year follow-up (within-group differences) in negative symptoms for the subgroups with low pIQ (early-onset-low-pIQ $p = 0.06$; adult-onset-low-pIQ $p = 0.07$). Time \times group interaction in negative symptoms ($F(1, 247) = 0.26, p = 0.85$) or total score symptomatology ($F(1, 247) = 2.45, p = 0.06$) variables were not significant.

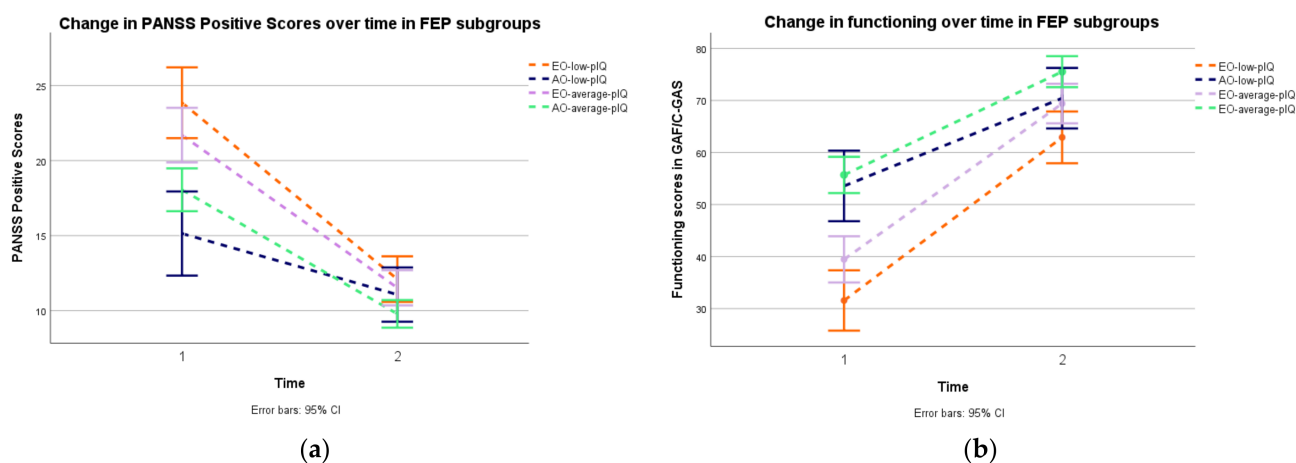


Figure 2. Change in positive symptoms (a) and functioning outcome (b) in subgroups of patients with a first episode of psychosis from baseline to two-year follow-up. Error bars: 95% CI. EO-low-pIQ: early onset with premorbid IQ < 85; AO-low-pIQ: adult onset with premorbid IQ < 85. EO-average-pIQ: early onset with premorbid IQ ≥ 85 . AO-average-pIQ: adult onset with premorbid IQ ≥ 85 .

Figure 2b shows baseline and two-year functioning according to the global assessment functioning scales. We found a significant group \times time interaction ($F(251, 3) = 4.42, p = 0.004, \eta_p^2 = 0.06$). The within group \times time paired comparisons revealed that only the subgroup of early-onset with low pIQ had an improvement trajectory significantly different from the three other subgroups ($p = 0.04$ to $p < 0.001$). Figure 2b show that the subgroup of early-onset with low pIQ subgroup presented with the highest improving in functioning over time but had the lowest GAF score both at baseline (mean = 31.56, SD = 17.26) and at two-year follow-up (mean = 62.9, SD = 18.68). On the contrary, the subgroup of adult-onset with average pIQ achieved the highest score at the two time-points (mean at baseline = 55.58, SD = 19.11, mean at the follow-up = 75.53, SD = 13.31) with the lowest increase trajectory in GAF/c-GAF scores.

3.4. Predictive Value of pIQ and Age of Onset at Baseline over General Functioning at Two-Year Follow-Up

Age of onset and pIQ significantly predicted the improvement in GAF/c-GAF scores at two-year follow-up ($F(2, 252) = 9.936, p < 0.001, R^2$ adjusted = 0.07), and explained a 7% of the variance of two-year follow-up global functioning scores (both variables added statistically significantly to the prediction, $p < 0.05$; see Supplementary Table S2). The interaction of age of onset and pIQ significantly predicted global functioning ($F(1, 254) = 19.15, p < 0.001, R^2$ adjusted = 0.07) without increasing the predictive value of the two variables (age of onset and pIQ).

Among clinical variables, only diagnosis at baseline was significant ($p < 0.001$) and the model explained a total variance of 16% (model 2, $F = 16.75, p < 0.001, R^2$ adjusted = 0.16; see Supplementary Table S3). Age of onset and pIQ had a positive association with GAF/c-GAF two-year scores, and diagnosis had a negative association. That is to say, diagnosis of affective psychosis or psychosis NOS was related with better GAF/c-GAF two-year scores than diagnosis of schizophrenia spectrum disorder (see Supplementary Table S3).

We used a logistic regression to assess the predictive power of age of onset and pIQ for clinical recovery with the final model explaining 6% (Nagelkerke R^2) of the variance in clinical recovery and correctly classifying 55.4% of cases ($\chi^2(2) = 11.10, p < 0.001$). Sensitivity was 69% and specificity was 70%. Of the two predictor variables, only premorbid IQ was statistically significant (as shown in Table S4). Increased pIQ was associated with an increased likelihood of exhibiting clinical recovery. The area under the ROC curve was 0.61 (CI 0.54, 0.68) [71]. We performed a secondary binomial logistic regression using the forward stepwise method to ascertain the effect of age of onset, pIQ and diagnosis (non-SSD or SSD) on the likelihood that participants would have clinical recovery. The model that improved the prediction of clinical recovery likelihood (Model 2) included the variables pIQ ($p = 0.013$) and diagnosis ($p < 0.001$), was statistically significant ($\chi^2(2) = 41.076, p < 0.001$) explaining 20% (Nagelkerke R^2) of the variance in clinical recovery and correctly classifying 67.3% of cases. Sensitivity was 76% and specificity was 93% (as shown in Table S5). Higher pIQ and having a non-SSD diagnosis was associated with an increased likelihood of exhibiting clinical recovery. The area under the ROC curve was 0.718 (95%CI 0.655, 0.782) [71].

4. Discussion

In this study, we aimed to explore the combined effect of premorbid IQ and age of onset of psychotic symptoms on psychotic symptomatology and functioning over two years of follow-up on a sample of first episode of psychosis. We found that subgroup of early-onset with low pIQ presented with the worst global psychosocial functioning and that, despite the trajectory of improvement over time, this subgroup still showed poor functioning at two-year follow-up. Conversely, the subgroup of adult-onset with average pIQ presented with average functioning at two-year follow-up, with intermediate values for the other two subgroups.

At baseline, early-onset individuals showed more severe symptoms, with higher scores in positive and general subscales and PANSS total score than adult-onset participants. All four subgroups improved on positive symptoms at two-year follow-up with the greatest improvement for early-onset participants, perhaps due to their higher baseline rates (i.e., EO subgroups had the most “room for improvement”). In addition, both average-pIQ subgroups improved on negative symptoms at the follow-up. However, the subgroups with low pIQ did not show significant change of negative symptoms’ severity over time, with only individuals in the subgroup of early-onset with low pIQ showing significantly more negative symptoms than individuals in the adult-onset with average-pIQ group at the follow-up.

Adult-onset with average pIQ was the subgroup that achieved the highest remission rate (81.1%), which was significantly higher than both early-onset subgroups (early-onset-average-pIQ: 67.1%; early-onset-low-pIQ: 61%). In the case of full recovery (both symptomatic and functioning), the subgroup of adult-onset with average pIQ significantly differed from the other three subgroups. More than 60% of adult-onset patients with average pIQ fully recovered, with fewer than 40% in the early-onset with low-pIQ subgroup and intermediate values for the other two subgroups.

Our results suggest heterogeneity in the presentation and clinical and functioning outcomes at two-year follow-up in first-episode psychosis depending on age of onset and pIQ. This is in line with previous works that support the hypothesis of an influence of age of onset on clinical outcomes [18,21,27]. Our findings also suggest that paying attention to the interplay of age of onset and pIQ may help identify early-onset individuals with more compromised neurodevelopment. Among early-onset patients, only the low-pIQ subgroup did not show an improvement of negative symptoms at the follow-up. This suggests the possibility that the profile of negative symptoms differs between both early-onset subgroups. Previous investigators have discussed how negative symptoms within psychosis might comprise different phenomena, including primary negative psychotic symptoms (defectual) but also secondary manifestations derived from medication [30,72]. The presence of poor premorbid cognitive abilities, perhaps in the form of language poverty

or concrete thinking, together with low functioning suggest primary negative symptoms in the EO patients with low pIQ. Our results led us to consider negative symptom trajectories as an important factor in early-onset patients which, together with low pIQ constitute factors associated with deviant developmental processes present before the onset of psychotic symptoms [73]. Indeed, the persistence of negative symptoms in this subgroup warrants finer-grain analysis of negative symptoms. One example would be to assess primary negative symptoms with the criteria proposed by Galderisi et al. [74] in order to ascertain if the primary and enduring negative symptoms are present more frequently in those patients with early onset and low pIQ than in the other subgroups, which may show secondary negative symptoms, such as depressive symptoms, due to other factors. Puig et al. [30] compared the prevalence of persistent negative symptoms between early-onset and adult-onset psychosis and found that an early onset of psychosis increased the odds of meeting criteria for primary negative symptoms and that those patients had greater global cognitive deficits. Lack of insight has been a variable with state and trait characteristics (these latter ones associated with schizophrenia and particularly early onset) that could have a role in the persistence of negative symptoms [75,76]. Musket et al. [40] also identified shared genetic effects between age at onset and negative symptom severity in patients with schizophrenia. Additional evidence supports the idea that early onset of schizophrenia is moderately heritable [39,40] and that a familial component exists in the relationship between cognitive performance and psychosis [41,42]. Thus, the presence of an early age of onset and a low pIQ may reflect a specific neurodevelopmental course within psychotic disorders [43].

In this vein, Abidin et al., [77] examined the heterogeneity in trajectories of symptom severity in individuals who have experienced a first episode of psychosis and their impact on functioning, and identified a group of patients associated with younger age, male sex, lower education, longer DUP, and diagnosis of SSD, with higher risk of symptom severity and poor functioning at the two-year follow-up. In our study, both age of onset and pIQ have proven to be predictors of functioning outcomes at two-year follow-up (GAF/C-GAS score). Moreover, both hierarchical linear regression and multiple logistic regression analyses showed that including baseline diagnosis in our model improves our predictions of GAF/c-GAF scores and recovery rates at two-year follow-up. We found that SSD was related to a poorer functioning prognosis. The latter is consistent with abundant previous works which signal that first-episode psychosis individuals with an initial diagnosis of non-affective psychosis were more likely to experience a worse clinical course and global functioning, worse socio-occupational outcomes, and poorer quality of life at follow-up [78–80].

In our study, recovery rates ranged from 34.1% to 62.2% at two-year follow-up. In a recent systematic review and meta-analysis from Lally et al. [16], a pooled prevalence of long-term recovery among 9642 individuals with FEP was estimated as 38% (35 studies, mean follow-up 7.2 years). Other works with shorter follow-up periods (1–3 years) showed percentages of patients with global recovery of around 13.5% and 26% [11,81]. Recovery rates, according to clinicians [82] is a useful concept, a clinical priority, and a therapeutic goal [83], given that even if patients reach symptomatic stability, the low functioning of patients requires a re-evaluation of treatment [84]. Differences in recovery rates among studies could be related to not having uniform criteria for recovery [84].

Given our results, it seems useful to consider age at onset and pIQ as variables that contribute to variability in clinical and functioning outcomes and as prognostic factors. However, since in logistic regression only the variable pIQ showed prognostic value, it is worth emphasizing the value of cognitive performance to functional outcomes. Early-onset patients had lower functioning than adult-onset patients at baseline, however, those early-onset patients with average pIQ had a better functioning trajectory than those with low pIQ, which might indicate that preserved pIQ serves as a protective factor for better functional outcomes. Preservation of premorbid cognition has been considered a proxy indicator of cognitive reserve (CR), which may be a protective factor against brain damage and

functional impairment [85]. In line with our results, evidence suggests that CR in psychotic patients is associated with clinical and psychosocial functioning improvement [86–89], and training programs to stimulate intellectual skills are recommended [88]. Based on our results, the implementation of cognitive and functional therapeutics strategies seems especially relevant in the case of adolescents with low pIQ in order to reduce the long-term impact of the illness.

However, our study has several limitations. First, although the original sample size is large ($N = 255$), the sample sizes for the subgroups are relatively small, except the adult-onset with average pIQ subgroup, which is a finding in itself given the prevalence of lower vs. higher pIQ in the EOP subsample. Second, although the GAF is widely used and recognized as a measure of global functioning, other validated tools such as the Functioning Assessment Short Test, FAST might have been more precise in defining functional dysfunction according to relevant domains other than general functioning [90,91]. Furthermore, we did not have specific clinical scales to assess negative symptomatology, such as the Brief Negative Symptom Scale [92] or the Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms [93]. Finally, the relatively short follow-up period of two years could be insufficient for detecting the stabilization of good functional outcomes and symptom remission, so studies using data spanning longer follow-up periods will be valuable in order to replicate, challenge, or extend the results of the present study. The main strength of this study is the large and well-characterized cohort of FEP patients with a wide range of age of onset, including early-onset and adult-onset individuals in a naturalistic and longitudinal study.

5. Conclusions

In summary, we have explored heterogeneity among individuals who have experienced a first episode of psychosis based on two factors that have been consistently linked with relevant outcome measures: age at onset and pIQ. Through subgrouping research strategy, we have identified a group of patients with early onset and low pIQ of greater vulnerability by presenting the highest severity of negative symptoms at two-year follow-up, the worst functioning at both the baseline and two-year follow-up, and the lowest recovery rate. Understanding this variability is critical to the development of personalized treatment interventions that take into account age of onset and premorbid intellectual performance to improve functional recovery. This should also motivate further exploration of the neuropsychological performance in these FEP subgroups in order to characterize whether they have broad neurocognitive impairments or domain-specific deficits, the relationship between cognitive performance and functioning, and the possible link with neurobiological substrates that allow us to better understand the disease etiology.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10112474/s1>, Table S1: Demographic and clinical characteristics of the participants with early-onset of psychosis classified as: younger than 14 years old and adolescents 14 years and older. Table S2: Multiple linear regression model assessing the association of age of onset and premorbid IQ with GAF/c-GAF at two-year follow-up; Table S3: Multiple regression predicting GAF/c-GAF at two-year follow-up from age of onset, premorbid IQ interaction, and diagnosis in the whole sample of first episode of psychosis patients; Table S4: Logistic regression predicting likelihood of heart disease based on age of onset and premorbid IQ; and Table S5: Logistic regression predicting GAF/c-GAF at two-year follow-up from age of onset, premorbid IQ and diagnosis in the whole sample of first episode of psychosis patients.

Author Contributions: Conceptualization, M.M.-G., M.R.-C., M.P. and Á.d.R.-M.; methodology, M.M.-G., M.R.-C. and D.F.; formal analysis, M.M.-G., M.R.-C. and M.P.; investigation, all authors; data curation, M.M.-G.; writing—original draft preparation, M.M.-G., M.R.-C. and M.P.; writing—review and editing, M.M.-G., D.F., Á.d.R.-M., G.M., A.M.S.-T., S.A., A.L., A.G.-P., Á.A.-B., I.C., E.V., I.B., A.M., M.C., E.d.I.S., B.P., I.Z., C.A., M.B., M.R.-C. and M.P.; supervision, M.R.-C. M.P. and C.A.; project administration, M.P., M.R.-C., M.B. and C.A.; funding acquisition, M.R.-C., M.P., C.A. and M.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the Spanish Ministry of Science and Innovation. Instituto de Salud Carlos III, PI02/1248, PI03032, PI05/0678, PI08/0208 PI09/01442, PI11/00325, PI12/1303, PI14/00612, PI15/00723, PI17/009977, PI18/00753 cofinanced by ERDF Funds from the European Commission, “A way of making Europe”, CIBERSAM. Madrid Regional Government (B2017/BMD-3740 AGES-CM-2). The CERCA Program/Generalitat de Catalunya And Secretaria d’Universitats i Recerca del Departament d’Economia i Coneixement (2017SGR1355). Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, en la convocatòria corresponent a l’any 2017 de concessió de subvencions del Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS) 2016–2020, modalitat Projectes de recerca orientats a l’atenció primària, amb el codi d’expedient SLT006/17/00345. European Union Structural Funds. European Union Seventh Framework Program under grant agreements FP7-HEALTH-2009-2.2.1-2-241909 (Project EU-GEI), FP7-HEALTH-2009-2.2.1-3-242114 (Project OPTIMISE), FP7-HEALTH-2013-2.2.1-2-603196 (Project PSYSCAN) and FP7-HEALTH-2013-2.2.1-2-602478 (Project METSY); and European Union H2020 Program under the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking (grant agreement No 115916, Project PRISM, and grant agreement No 777394, Project AIMS-2-TRIALS), Fundación Familia Alonso, Fundación Alicia Koplowitz and Fundación Mutua Madrileña.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by Ethics Committee of Hospital Clinic de Barcelona (PEPs project identification code: 2008/4232; 17/04/2008 and CAFEPS project identification code: G03032).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Acknowledgments: M.M.-G. is a Tatiana Pérez de Guzmán el Bueno Neuroscience predoctoral fellow. D.F. was partially supported by the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto de Salud Carlos III (PI17/00481, PI20/00216), co-financed by ERDF Funds from the European Commission, “A way of making Europe”, CIBERSAM, and Fundación Alicia Koplowitz. SA has been supported by a Sara Borrell (CD20/00177), funded by Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) and co-funded by European Social Fund “Investing in your future”. MR-C is a Ramon y Cajal Research Fellow (RYC-2017-23144), Spanish Ministry of Science, Innovation and Universities and was supported by a NARSAD independent investigator grant (no. 24628) from the Brain & Behavior Research Foundation. EV thanks the support of the Spanish Ministry of Science and Innovation (PI15/00283, PI18/00805) integrated into the Plan Nacional de I+D+I and co-financed by the ISCIII-Subdirección General de Evaluación and the Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); the Instituto de Salud Carlos III; the CIBER of Mental Health (CIBERSAM); the Secretaria d’Universitats i Recerca del Departament d’Economia i Coneixement (2017 SGR 1365), the CERCA Programme, and the Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya for the PERIS grant SLT006/17/00357. MB is grateful for the support of the Institut de Neurociències, Universitat de Barcelona. PEPs Group: Eduardo J. Aguilar García-Iturrospe, Anna Alonso-Solís, Vicent Balanzá-Martinez, María Teresa Bobes-Bascarán, Josefina Castro-Fornieles, Concepción De-la-Cámara, Fernando Contreras, Covadonga M. Diaz-Caneja, Florencia Forte, Edurne García-Corres, Ixaso González-Ortega, Leticia González-Blanco, Eva Grasa, Miguel Gutiérrez Fraile, Ángela Ibáñez, Jessica Merchán-Naranjo, Constanza Morén, Juan Nacher Roselló, Edith Pomarol-Clotet, Olga Puig, María Ribeiro, Roberto Rodríguez-Jimenez, Rosa Maria Ros García, Maria Sague-Vilavella, Cristina Saiz-Masvidal, Luis Sanchez-Pastor, Pedro Saz, Rafael Segarra Echevarría, Lara Ortiz Sans, Roberto Rodríguez-Jimenez, Luis Sanchez-Pastor, Salvador Sarró, Judith Usall, and Dominik Wincewicz.

Conflicts of Interest: D.F. reported being a consultant to and/or receiving fees from Angelini, Eisai, IE4Lab, Janssen, Lundbeck, and Otsuka and receiving grant support from Fundación Alicia Koplowitz and Instituto de Salud Carlos III (Spanish Ministry of Science and Innovation). E.V. has received grants and served as consultant, advisor or CME speaker unrelated to the present work for the following entities: AB-Biotics, Abbott, Allergan, Angelini, Dainippon Sumitomo Pharma, Ferrer, Gedeon Richter, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Sage, Sanofi-Aventis, Sunovion, and Takeda. CA has been a consultant to or has received honoraria or grants from Acadia, Angelini, Boehringer, Gedeon Richter, Janssen Cilag, Lundbeck, Minerva, Otsuka, Roche, Sage, Servier, Shire, Schering Plough, Sumitomo Dainippon Pharma, Sunovion and Takeda. MB has been a consultant for, received grant/research support and honoraria from, and been on the speakers/advisory board of AB-Biotics, Adamed, Angelini, Casen Recordati, Janssen-Cilag, Menarini, Roviand Takeda. The other authors declare no conflicts of interest.

References

1. Austin, S.F.; Mors, O.; Budtz-Jørgensen, E.; Secher, R.G.; Hjorthøj, C.R.; Bertelsen, M.; Jeppesen, P.; Petersen, L.; Thorup, A.; Nordentoft, M. Long-term trajectories of positive and negative symptoms in first episode psychosis: A 10 year follow-up study in the OPUS cohort. *Schizophr. Res.* **2015**, *168*, 84–91. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Martinuzzi, E.; Barbosa, S.; Daoudlarian, D.; Ali, W.B.H.; Gilet, C.; Fillatre, L.; Khalfallah, O.; Troudet, R.; Jamain, S.; Fond, G.; et al. Correction: Stratification and prediction of remission in first-episode psychosis patients: The OPTiMiSE cohort study. *Transl. Psychiatry* **2019**, *9*, 171. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Carbon, M.; Correll, C.U. Clinical predictors of therapeutic response to antipsychotics in schizophrenia. *Dialogues Clin. Neurosci.* **2014**, *16*, 505–524. [[PubMed](#)]
4. Fusar-Poli, P.; McGorry, P.D.; Kane, J.M. Improving outcomes of first-episode psychosis: An overview. *World Psychiatry* **2017**, *16*, 251–265. [[CrossRef](#)]
5. Millan, M.J.; Andrieux, A.; Bartzokis, G.; Cadenhead, K.; Dazzan, P.; Fusar-Poli, P.; Gallinat, J.; Giedd, J.; Grayson, D.R.; Heinrichs, M.; et al. Altering the course of schizophrenia: Progress and perspectives. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2016**, *15*, 485–515. [[CrossRef](#)]
6. van Os, J.; Kenis, G.; Rutten, B.P.F. The environment and schizophrenia. *Nature* **2010**, *468*, 203–212. [[CrossRef](#)]
7. Velthorst, E.; Fett, A.J.; Reichenberg, A.; Perlman, G.; van Os, J.; Bromet, E.J.; Kotov, R. The 20-Year Longitudinal Trajectories of Social Functioning in Individuals With Psychotic Disorders. *Am. J. Psychiatry* **2017**, *174*, 1075–1085. [[CrossRef](#)]
8. Cassidy, C.M.; Norman, R.; Manchanda, R.; Schmitz, N.; Malla, A. Testing Definitions of Symptom Remission in First-Episode Psychosis for Prediction of Functional Outcome at 2 Years. *Schizophr. Bull.* **2010**, *36*, 1001–1008. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Lieberman, J.; Jody, D.; Geisler, S.; Alvir, J.; Loebel, A.; Szymanski, S.; Woerner, M.; Borenstein, M. Time course and biologic correlates of treatment response in first-episode schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **1993**, *50*, 369–376. [[CrossRef](#)]
10. Tohen, M.; Strakowski, S.M.; Zarate, C.; Hennen, J.; Stoll, A.L.; Suppes, T.; Faedda, G.L.; Cohen, B.M.; Gebre-Medhin, P.; Baldessarini, R.J. The McLean–Harvard first-episode project: 6-month symptomatic and functional outcome in affective and nonaffective psychosis. *Biol. Psychiatry* **2000**, *48*, 467–476. [[CrossRef](#)]
11. Menezes, N.M.; Arenovich, T.; Zipursky, R.B. A systematic review of longitudinal outcome studies of first-episode psychosis. *Psychol. Med.* **2006**, *36*, 1349–1362. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. González-Blanch, C.; Perez-Iglesias, R.; Pardo-García, G.; Rodríguez-Sánchez, J.M.; Martínez-García, O.; Vázquez-Barquero, J.L.; Crespo-Facorro, B. Prognostic value of cognitive functioning for global functional recovery in first-episode schizophrenia. *Psychol. Med.* **2010**, *40*, 935–944. [[CrossRef](#)]
13. Klærke, L.R.; Baandrup, L.; Fagerlund, B.; Ebdrup, B.H.; Pantelis, C.; Glenthøj, B.Y.; Nielsen, M. Ø Diagnostic stability and long-term symptomatic and functional outcomes in first-episode antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Eur. Psychiatry* **2019**, *62*, 130–137. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Verma, S.; Subramaniam, M.; Abidin, E.; Poon, L.Y.; Chong, S.A. Symptomatic and functional remission in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* **2012**, *126*, 282–289. [[CrossRef](#)]
15. Schrank, B.; Slade, M. Recovery in psychiatry. *Psychiatr. Bull.* **2007**, *31*, 321–325. [[CrossRef](#)]
16. Lally, J.; Ajnakina, O.; Stubbs, B.; Cullinane, M.; Murphy, K.C.; Gaughran, F.; Murray, R.M. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: A systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. *Eur. Psychiatry* **2017**, *41*, S819. [[CrossRef](#)]
17. DeLisi, L.E. The significance of age of onset for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **1992**, *18*, 209–215. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Kao, Y.; Liu, Y. Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry* **2010**, *10*, 63. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. McClellan, J.; Stock, S. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with schizophrenia. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **2013**, *52*, 976–990. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Hui, C.L.; Li, A.W.; Leung, C.; Chang, W.; Chan, S.K.; Lee, E.H.; Chen, E.Y. Comparing illness presentation, treatment and functioning between patients with adolescent- and adult-onset psychosis. *Psychiatry Res.* **2014**, *220*, 797–802. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Veru, F.; Jordan, G.; Joobar, R.; Malla, A.; Iyer, S. Adolescent vs. adult onset of a first episode psychosis: Impact on remission of positive and negative symptoms. *Schizophr. Res.* **2016**, *174*, 183–188. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

22. Zammit, S.; Allebeck, P.; David, A.S.; Dalman, C.; Hemmingsson, T.; Lundberg, I.; Lewis, G. A Longitudinal Study of Premorbid IQ Score and Risk of Developing Schizophrenia, Bipolar Disorder, Severe Depression, and Other Nonaffective Psychoses. *Arch. Gen. Psychiatry* **2004**, *61*, 354–360. [[CrossRef](#)]
23. Khandaker, G.M.; Barnett, J.H.; White, I.R.; Jones, P.B. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr. Res.* **2011**, *132*, 220–227. [[CrossRef](#)]
24. Leeson, V.C.; Sharma, P.; Harrison, M.; Ron, M.A.; Barnes, T.R.E.; Joyce, E.M. IQ Trajectory, Cognitive Reserve, and Clinical Outcome Following a First Episode of Psychosis: A 3-Year Longitudinal Study. *Schizophr. Bull.* **2011**, *37*, 768–777. [[CrossRef](#)]
25. Wells, R.; Swaminathan, V.; Sundram, S.; Weinberg, D.; Bruggemann, J.; Jacomb, I.; Cropley, V.; Lenroot, R.; Pereira, A.M.; Zalesky, A.; et al. The impact of premorbid and current intellect in schizophrenia: Cognitive, symptom, and functional outcomes. *NPJ Schizophr.* **2015**, *1*, 15043. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Wang, M.Y.; Ho, N.F.; Sum, M.Y.; Collinson, S.L.; Sim, K. Impact of duration of untreated psychosis and premorbid intelligence on cognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* **2016**, *175*, 97–102. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Ballageer, T.; Malla, A.; Manchanda, R.; Takhar, J.; Haricharan, R. Is Adolescent-Onset First-Episode Psychosis Different from Adult Onset? *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **2005**, *44*, 782–789. [[CrossRef](#)]
28. Joyce, E.M.; Hutton, S.B.; Mutsatsa, S.H.; Barnes, T.R.E. Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* **2005**, *187*, 516–522. [[CrossRef](#)]
29. Schimmelmann, B.G.; Conus, P.; Cotton, S.; McGorry, P.D.; Lambert, M. Pre-treatment, baseline, and outcome differences between early-onset and adult-onset psychosis in an epidemiological cohort of 636 first-episode patients. *Schizophr. Res.* **2007**, *95*, 1–8. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Puig, O.; Baeza, I.; De La Serna, E.; Cabrera, B.; Mezquida, G.; Bioque, M.; Lobo, A.; González-Pinto, A.; Parellada, M.; Corripio, I.; et al. Persistent Negative Symptoms in First-Episode Psychosis. *J. Clin. Psychiatry* **2017**, *78*, 1414–1422. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Immonen, J.; Jääskeläinen, E.; Korpela, H.; Miettunen, J. Age at onset and the outcomes of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Early Interv. Psychiatry* **2017**, *11*, 453–460. [[CrossRef](#)]
32. Johnstone, E.C.; Owens, D.G.; Bydder, G.M.; Colter, N.; Crow, T.J.; Frith, C.D. The spectrum of structural brain changes in schizophrenia: Age of onset as a predictor of cognitive and clinical impairments and their cerebral correlates. *Psychol. Med.* **1989**, *19*, 91–103. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Rajji, T.K.; Ismail, Z.; Mulsant, B.H. Age at onset and cognition in schizophrenia: Meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* **2009**, *195*, 286–293. [[CrossRef](#)]
34. Weickert, T.W.; Goldberg, T.E.; Gold, J.M.; Bigelow, L.B.; Egan, M.F.; Weinberger, D.R. Cognitive Impairments in Patients with Schizophrenia Displaying Preserved and Compromised Intellect. *Arch. Gen. Psychiatry* **2000**, *57*, 907–913. [[CrossRef](#)]
35. Aylward, E.; Walker, E.; Bettes, B. Intelligence in schizophrenia: Meta-analysis of the research. *Schizophr. Bull.* **1984**, *10*, 430–459. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Trotta, A.; Murray, R.M.; MacCabe, J.H. Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* **2015**, *45*, 381–394. [[CrossRef](#)]
37. Woodberry, K.A.; Giuliano, A.J.; Seidman, L.J. Premorbid IQ in Schizophrenia: A Meta-Analytic Review. *Am. J. Psychiatry* **2008**, *165*, 579–587. [[CrossRef](#)]
38. Baeza, I.; de la Serna, E.; Amoretti, S.; Cuesta, M.C.; Díaz-Caneja, C.M.; Mezquida, G.; Lobo, A.; González-Pinto, A.; Corripio, I.; Vieta, E.; et al. Premorbid characteristics as predictors of early onset vs. adult onset in patients with a first-episode of psychosis. *J. Clin. Psychiatry*. in press.
39. Esterberg, M.L.; Trotman, H.D.; Holtzman, C.; Compton, M.T.; Walker, E.F. The impact of a family history of psychosis on age-at-onset and positive and negative symptoms of schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr. Res.* **2010**, *120*, 121–130. [[CrossRef](#)]
40. Musket, C.W.; Kuo, S.S.; Rupert, P.E.; Almasy, L.; Gur, R.C.; Prasad, K.; Wood, J.; Roalf, D.R.; Gur, R.E.; Nimgaonkar, V.L.; et al. Why does age of onset predict clinical severity in schizophrenia? A multiplex extended pedigree study. *Am. J. Med Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet.* **2020**, *183*, 403–411. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Groom, M.J.; Jackson, G.M.; Calton, T.G.; Andrews, H.K.; Bates, A.T.; Liddle, P.F.; Hollis, C. Cognitive deficits in early-onset schizophrenia spectrum patients and their non-psychotic siblings: A comparison with ADHD. *Schizophr. Res.* **2007**, *99*, 85–95. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Nam, H.J.; Kim, N.; Park, T.; Oh, S.; Jeon, H.O.; Yoon, S.C.; Lee, Y.; Lee, W.K.; Ha, K.; Kim, J.; et al. Cognitive profiles of healthy siblings of schizophrenia patients: Application of the cognitive domains of the MATRICS consensus battery. *World J. Biol. Psychiatry* **2009**, *10*, 452–460. [[CrossRef](#)]
43. Sheffield, J.M.; Karcher, N.R.; Barch, D.M. Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychol. Rev.* **2018**, *28*, 509–533. [[CrossRef](#)]
44. Castro-Fornieles, J.; Parellada, M.; Gonzalez-Pinto, A.; Moreno, D.; Graell, M.; Baeza, I.; Otero, S.; Soutullo, C.A.; Crespo-Facorro, B.; Ruiz-Sancho, A.; et al. The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): Design and baseline results. *Schizophr. Res.* **2007**, *91*, 226–237. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Bernardo, M.; Bioque, M.; Parellada, M.; Saiz Ruiz, J.; Cuesta, M.J.; Llerena, A.; Sanjuán, J.; Castro-Fornieles, J.; Arango, C.; Cabrera, B. Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* **2013**, *6*, 4–16. [[CrossRef](#)]

46. Bernardo, M.; Bioque, M.; Cabrera, B.; Lobo, A.; González-Pinto, A.; Pina, L.; Corripio, I.; Sanjuán, J.; Mané, A.; Castro-Fornieles, J.; et al. Modelling gene-environment interaction in first episodes of psychosis. *Schizophr. Res.* **2017**, *189*, 181–189. [[CrossRef](#)]
47. Bernardo, M.; Cabrera, B.; Arango, C.; Bioque, M.; Castro-Fornieles, J.; Jesús Cuesta, M.; Lafuente, A.; Parellada, M.; Saiz-Ruiz, J.; Vieta, E. One decade of the first episodes project (PEPs): Advancing towards a precision psychiatry Una década del proyecto de primeros episodios (PEPs): Avanzando hacia una psiquiatría de precisión. *Rev. Psiquiatr. Salud Ment.* **2019**, *12*, 135–140. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Wechsler, D.; Pando, A.C.; dela Cruz López, M.V. *Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños-Revisada*; TEA: Madrid, Spain, 2001.
49. Wechsler, D. (Ed.) *Wechsler Intelligence Scale for Children-IV (WISCIV)*; Psychological Corporation: San Antonio, TX, USA, 2003.
50. Wechsler, D. *Wechsler Adult Intelligence Scale III*; TEA Ediciones: Madrid, Spain, 1999.
51. Ayesa-Arriola, R.; Setién-Suero, E.; Neergaard, K.D.; Belzunces, À.A.; Contreras, F.; van Haren, N.E.M.; Crespo-Facorro, B. Premorbid IQ subgroups in first episode non affective psychosis patients: Long-term sex differences in function and neurocognition. *Schizophr. Res.* **2018**, *197*, 370–377. [[CrossRef](#)]
52. Eberhard, J.; Riley, F.; Levander, S. Premorbid IQ and schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2003**, *253*, 84–88. [[CrossRef](#)]
53. de Oliveira, M.O.; Nitrini, R.; Yassuda, M.S.; Brucki, S.M.D. Vocabulary Is an Appropriate Measure of Premorbid Intelligence in a Sample with Heterogeneous Educational Level in Brazil. *Behav. Neurol.* **2014**, *2014*, 875960. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Kaufman, A.S. *Intelligent Testing with the WISC-III*; John Wiley & Sons: New York, NY, USA, 1994.
55. Ott, S.L.; Spinelli, S.; Rock, D.; Roberts, S.; Amminger, G.P.; Erlenmeyer-Kimling, L. The New York high-risk project: Social and general intelligence in children at risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.* **1998**, *31*, 1–11. [[CrossRef](#)]
56. Lyman Howard, B. *Test Scores and what They Mean*; Prentice-Hall, Inc.: Englewood Cliffs, NJ, USA, 1971.
57. Wieland, J.; Zitman, F.G. It is time to bring borderline intellectual functioning back into the main fold of classification systems. *BJPsych Bull.* **2016**, *40*, 204–206. [[CrossRef](#)]
58. Ruiz, J.C.; Soler, M.J.; Fuentes, I.; Tomás, P. Intellectual functioning and memory deficits in schizophrenia. *Compr. Psychiatry* **2007**, *48*, 276–282. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Fraguas, D.; del Rey-Mejías, Á.; Moreno, C.; Castro-Fornieles, J.; Graell, M.; Otero, S.; Gonzalez-Pinto, A.; Moreno, D.; Baeza, I.; Martínez-Cengotitabengoa, M.; et al. Duration of untreated psychosis predicts functional and clinical outcome in children and adolescents with first-episode psychosis: A 2-year longitudinal study. *Schizophr. Res.* **2013**, *152*, 130–138. [[CrossRef](#)]
60. American Psychiatric Association. *DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; American Psychiatric Association: Washington, DC, USA, 1994.
61. First, M.; Spitzer, R.; Gibbon, M.; Williams, J. *Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV*; Masson: Barcelona, Spain, 1999.
62. Kaufman, J.; Birmaher, B.; Brent, D.; Rao, U.; Flynn, C.; Moreci, P.; Williamson, D.; Ryan, N. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* **1997**, *36*, 980–988. [[CrossRef](#)]
63. Endicott, J.; Spitzer, R.L.; Fleiss, J.L.; Cohen, J. The Global Assessment Scale: A Procedure for Measuring Overall Severity of Psychiatric Disturbance. *Arch. Gen. Psychiatry* **1976**, *33*, 766–771. [[CrossRef](#)]
64. Shaffer, D.; Gould, M.S.; Brasic, J.; Ambrosini, P.; Fisher, P.; Bird, H.; Aluwahlia, S. A children’s global assessment scale (CGAS). *Arch. Gen. Psychiatry* **1983**, *40*, 1228–1231. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Kay, S.R.; Fiszbein, A.; Opler, L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **1987**, *13*, 261–276. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Peralta, V.; Cuesta, M.J. Validación de la escala de los síndromes positivo-negativo (PANSS) [Validation of the positive-negative syndrome scale (PANSS)]. *Actas Luso Españolas Neurol. Psiquiatr.* **1994**, *22*, 171–177.
67. Andreasen, N.C.; Carpenter, W.T.; Kane, J.M.; Lasser, R.A.; Marder, S.R.; Weinberger, D.R. Remission in schizophrenia: Proposed criteria and rationale for consensus. *Am. J. Psychiatry* **2005**, *162*, 441–449. [[CrossRef](#)]
68. Liberman, R.P.; Kopelowicz, A.; Ventura, J.; Gutkind, D. Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. *Int. Rev. Psychiatry* **2009**, *14*, 256–272. [[CrossRef](#)]
69. Gardner, D.M.; Murphy, A.L.; O’Donnell, H.; Centorrino, F.; Baldessarini, R.J. International Consensus Study of Antipsychotic Dosing. *Am. J. Psychiatry* **2010**, *167*, 686–693. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Hochberg, Y. A Sharper Bonferroni Procedure for Multiple Tests of Significance. *Biometrika* **1988**, *75*, 800–802. [[CrossRef](#)]
71. Hosmer, D.W., Jr.; Lemeshow, S.; Sturdivant, R.X. *Applied Logistic Regression*; John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, USA, 2013; Volume 398.
72. Buchanan, R.W.; Kirkpatrick, B.; Heinrichs, D.W.; Carpenter, W.T.J. Clinical correlates of the deficit syndrome of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **1990**, *147*, 290–294. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Parellada, M.; Gomez-Vallejo, S.; Burdeus, M.; Arango, C. Developmental Differences Between Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Schizophr. Bull.* **2017**, *43*, 1176–1189. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Galderisi, S.; Mucci, A.; Bitter, I.; Libiger, J.; Bucci, P.; Fleischhacker, W.W.; Kahn, R.S.; Eufest Study Group. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: Results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2013**, *23*, 196–204. [[CrossRef](#)]

75. Parellada, M.; Fraguas, D.; Bombín, I.; Otero, S.; Castro-Fornieles, J.; Baeza, I.; Gonzalez-Pinto, A.; Graell, M.; Soutullo, C.; Paya, B.; et al. Insight correlates in child- and adolescent-onset first episodes of psychosis: Results from the CAFEPS study. *Psychol. Med.* **2009**, *39*, 1433–1445. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Parellada, M.; Boada, L.; Fraguas, D.; Reig, S.; Castro-Fornieles, J.; Moreno, D.; Gonzalez-Pinto, A.; Otero, S.; Rapado-Castro, M.; Graell, M. Trait and state attributes of insight in first episodes of early-onset schizophrenia and other psychoses: A 2-year longitudinal study. *Schizophr. Bull.* **2011**, *37*, 38–51. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Abidin, E.; Chong, S.A.; Vaingankar, J.A.; Peh, C.X.; Poon, L.Y.; Rao, S.; Verma, S.; Subramaniam, M. Trajectories of positive, negative and general psychopathology symptoms in first episode psychosis and their relationship with functioning over a 2-year follow-up period. *PLoS One* **2017**, *12*, e0187141. [[CrossRef](#)]
78. Morgan, C.; Lappin, J.; Heslin, M.; Donoghue, K.; Lomas, B.; Reininghaus, U.; Onyejiaka, A.; Croudace, T.; Jones, P.B.; Murray, R.M.; et al. Reappraising the long-term course and outcome of psychotic disorders: The AESOP-10 study. *Psychol. Med.* **2014**, *44*, 2713–2726. [[CrossRef](#)]
79. Arango, C.; Fraguas, D.; Parellada, M. Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders. *Schizophr. Bull.* **2014**, *40*, S138–S146. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
80. Díaz-Caneja, C.M.; Pina-Camacho, L.; Rodríguez-Quiroga, A.; Fraguas, D.; Parellada, M.; Arango, C. Predictors of outcome in early-onset psychosis: A systematic review. *NPJ Schizophr.* **2015**, *1*, 14005. [[CrossRef](#)]
81. González-Blanch, C.; Álvarez-Jiménez, M.; Rodríguez-Sánchez, J.; Pérez-Iglesias, R.; Vázquez-Barquero, J.; Crespo-Facorro, B. Cognitive functioning in the early course of first-episode schizophrenia spectrum disorders. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2006**, *256*, 364–371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Lahera, G.; Pérez-Fuster, V.; Gálvez, J.L.; Martínez, M.; Sánchez, P.; Roca, M. Is it possible to achieve functional recovery in schizophrenia? A qualitative and quantitative analysis of psychiatrist's opinion. *Actas Esp. Psiquiatr.* **2016**, *44*, 97–106. [[PubMed](#)]
83. Slade, M.; Adams, N.; O'Hagan, M. Recovery: Past progress and future challenges. *Int. Rev. Psychiatry* **2012**, *24*, 1–4. [[CrossRef](#)]
84. Suvisaari, J.; Mantere, O.; Keinänen, J.; Mäntylä, T.; Rikandi, E.; Lindgren, M.; Kieseppä, T.; Raji, T.T. Is It Possible to Predict the Future in First-Episode Psychosis? *Front. Psychiatry* **2018**, *9*, 580. [[CrossRef](#)]
85. Barnett, J.H.; Salmond, C.H.; Jones, P.B.; Sahakian, B.J. Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychol. Med.* **2006**, *36*, 1053–1064. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Amoretti, S.; Cabrera, B.; Torrent, C.; Mezquida, G.; Lobo, A.; González-Pinto, A.; Parellada, M.; Corripio, I.; Vieta, E.; Serna, E.; et al. Cognitive reserve as an outcome predictor: First-episode affective versus non-affective psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* **2018**, *138*, 441–455. [[CrossRef](#)]
87. Amoretti, S.; Bernardo, M.; Bonnín, C.M.; Bioque, M.; Cabrera, B.; Mezquida, G.; Solé, B.; Vieta, E.; Torrent, C. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2016**, *26*, 1638–1648. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
88. Amoretti, S.; Rosa, A.R.; Mezquida, G.; Cabrera, B.; Ribeiro, M.; Molina, M.; Bioque, M.; Lobo, A.; González-Pinto, A.; Fraguas, D.; et al. The impact of cognitive reserve, cognition and clinical symptoms on psychosocial functioning in first-episode psychoses. *Psychol. Med.* **2020**, 1–12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
89. González-Ortega, I.; González-Pinto, A.; Alberich, S.; Echeburúa, E.; Bernardo, M.; Cabrera, B.; Amoretti, S.; Lobo, A.; Arango, C.; Corripio, I.; et al. Influence of social cognition as a mediator between cognitive reserve and psychosocial functioning in patients with first episode psychosis. *Psychol. Med.* **2020**, *50*, 270–271. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
90. Rosa, A.R.; Sánchez-Moreno, J.; Martínez-Aran, A.; Salamero, M.; Torrent, C.; Reinares, M.; Comes, M.; Colom, F.; Van Riel, W.; Luis Ayuso-Mateos, J.; et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. *Clin Pract and Epidemiol Ment Health.* **2007**, *3*, 5. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
91. González-Ortega, I.; Rosa, A.; Alberich, S.; Barbeito, S.; Vega, P.; Echeburúa, E.; Vieta, E.; González-Pinto, A. Validation and Use of the Functioning Assessment Short Test in First Psychotic Episodes. *J. Nerv. Ment. Dis.* **2010**, *198*, 836–840. [[CrossRef](#)]
92. Ang, M.S.; Rekh, G.; Lee, J. Validation of the Brief Negative Symptom Scale and its association with functioning. *Schizophr. Res.* **2019**, *208*, 97–104. [[CrossRef](#)]
93. Kring, A.M.; Gur, R.E.; Blanchard, J.J.; Horan, W.P.; Reise, S.P. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): Final Development and Validation. *Am. J. Psychiatry* **2013**, *170*, 165–172. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]