

Alejandra Mondragón-Maya¹
Yvonne Flores-Medina^{2*}
Daniel González-Sánchez³
Elizabeth Hernández-Echeagaray³

Similitudes en el deterioro cognitivo de pacientes con esquizofrenia de inicio reciente y pacientes crónicos: una consideración sobre la hipótesis del neurodesarrollo

¹ Carrera de Psicología, FES-I, Universidad Nacional Autónoma de México

² Laboratorio de Neuromodulación Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz ³ Laboratorio de Neurofisiología del desarrollo y la Neurodegeneración, UBIMED, FES-I, Universidad Nacional Autónoma de México

RESUMEN.

Se ha descrito la presencia de déficits cognitivos en pacientes con esquizofrenia, dichas alteraciones pueden observarse en fases tempranas y crónicas de la enfermedad. Sin embargo, los hallazgos respecto a los déficits en estas fases aún mantienen el debate sobre si la esquizofrenia es una condición neurodegenerativa que cursa con un deterioro continuo o si los déficits permanecen estables, como sugiere la hipótesis del neurodesarrollo. En el presente estudio se compara el rendimiento cognitivo de pacientes con esquizofrenia de inicio reciente (RO) y pacientes crónicos (CH) con la finalidad de contrastar la hipótesis del neurodesarrollo con la perspectiva neurodegenerativa.

Método. Se incluyeron 20 participantes de RO (< 5 años desde el primer episodio psicótico) y 30 pacientes de CH (> 5 años desde el primer episodio psicótico). Para la evaluación cognitiva se utilizó la Batería Cognitiva Consensuada MATRICS (MCCB), la Prueba Torre de Londres, la Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin y la Prueba de Stroop. Se utilizó ANCOVA para las comparaciones de grupos.

Resultados. No hubo diferencias entre los grupos en la mayoría de las pruebas cognitivas. Se observó una diferencia significativa en la prueba de span espacial del MCCB.

Conclusiones. Los déficits cognitivos permanecen estables a lo largo del tiempo; nuestros hallazgos son consistentes con la hipótesis del neurodesarrollo de la esquizofrenia más que con el enfoque neurodegenerativo.

Palabras clave. Esquizofrenia, neurocognición, cronicidad, inicio reciente, hipótesis del neurodesarrollo

Actas Esp Psiquiatr 2023;51(4): 176-83 | ISSN: 1578-2735

SIMILARITIES IN COGNITIVE IMPAIRMENT BETWEEN RECENT-ONSET AND CHRONIC SCHIZOPHRENIA PATIENTS: A CONSIDERATION FOR THE NEURODEVELOPMENTAL HYPOTHESIS

Abstract. Impairment in attention, memory, processing speed and executive functions have been described in patients with schizophrenia. Such impairments can be observed in early stages of the disease and in chronic patients; discrepancy in findings regarding the cognitive deficits at different stages of the illness keeps the debate about schizophrenia as a neurodegenerative condition which courses with continuous deterioration, or if deficits remain stable, as the neurodevelopmental hypothesis suggests. The aim of the present study was to compare the cognitive performance of recent-onset (RO) and chronic (CH) schizophrenia patients to contrast the neurodevelopmental hypothesis against the neurodegenerative approach.

Methods. Twenty RO participants (< 5 years from first psychotic episode) and 30 CH patients (> 5 years from first psychotic episode) were included in the sample. The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), Tower of London test (ToL), Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and Stroop Test were used for cognitive evaluation. ANCOVA analysis was performed for group comparisons.

Results. No differences between RO and CH patients were identified on most cognitive tests. However, a significant difference was observed in the visual spatial span test from MCCB.

* Correspondencia:

Yvonne Flores Medina

Laboratorio de Neuromodulación, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, Tlalpan, 14370, Ciudad de México, México. Phone: (55) 4160 – 5351
Email: yg.floresmedina@gmail.com

Conclusions. We conclude that cognitive deficits remain stable over the course of the disease. Our findings are consistent with the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia rather than the neurodegenerative approach.

Key Words. Schizophrenia; Neurocognition; Chronicity; Recent onset; Neurodevelopmental hypothesis

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico caracterizado por la presencia de síntomas positivos, que incluyen delirios, alucinaciones y comportamiento desorganizado, así como de síntomas negativos, que se expresan como respuestas afectivas restringidas, disminución de la producción verbal y pérdida de interés y motivación¹. Además, los síntomas cognitivos se consideran como una característica central de la esquizofrenia, aunque no se encuentran explícitamente codificados en las guías diagnósticas internacionales, como el DSM-5 o el CIE-11². Hay evidencia de que el deterioro cognitivo está relacionado fuertemente con la funcionalidad del paciente³.

Tomando en consideración que la esquizofrenia es un trastorno crónico que causa discapacidad a largo plazo y que se ha calculado una tasa de remisión total del 13,5%, lo cual se considera como muy baja⁴, se han propuesto dos hipótesis principales respecto al curso de la enfermedad: la primera sugiere que la esquizofrenia es una condición neurodegenerativa, que causa deterioro continuo, de tal modo que los pacientes crónicos (CH) estarían significativamente más discapacitados que los pacientes con inicio reciente de la enfermedad (RO). La otra hipótesis plantea que la esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo, que se expresa en la adultez temprana y el deterioro asociado con la enfermedad se mantiene estable a lo largo del tiempo⁵. Aunque varios autores han informado sobre diferencias significativas entre RO y CH respecto a la severidad de los síntomas, la cognición y la funcionalidad^{6,7,8}, otros no han encontrado tales diferencias⁹. Es por esto que la evidencia que respalda ambas perspectivas continúa siendo poco concluyente¹⁰.

Respecto a la cognición, los pacientes con esquizofrenia muestran déficits en atención, aprendizaje verbal, memoria verbal y visual, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, funcionamiento ejecutivo y cognición social¹¹. La presencia de estos déficits y la severidad del deterioro suelen generar perfiles heterogéneos, que pueden observarse en las etapas tempranas de la enfermedad^{12,13,14,15,16}, así como en pacientes CH^{10,13,17,18,19,20}. De acuerdo con varios autores, los perfiles se pueden dividir en deterioro leve, moderado y severo. En el primer perfil, los déficits se observan principalmente en los dominios de atención y cognición social,

mientras que los dos perfiles restantes muestran deterioro generalizado a través de múltiples dominios cognitivos^{21,22,23}.

Existen hallazgos interesantes sobre estudios comparativos entre RO y CH. Albus *et al.*¹³ mostraron que los pacientes con primer episodio psicótico tuvieron mejor desempeño que los pacientes CH en tareas de flexibilidad cognitiva. Además, en el estudio de Addington *et al.*¹², se observó un desempeño más alto en abstracción, visoconstrucción y memoria visual en pacientes RO en comparación con CH. En la misma línea, Braw *et al.*²⁴ encontraron que los pacientes RO 8 meses de diagnóstico mostraron un desempeño más alto en procesamiento psicomotor, memoria visual, memoria de trabajo verbal, flexibilidad cognitiva y planeación, al compararlos con pacientes CH (64 meses de diagnóstico). Sin embargo, Barder *et al.*²⁵ describieron que pacientes con seguimiento de 5 años, mejoraron su desempeño basal en velocidad psicomotora, memoria de trabajo e impulsividad. En esta misma línea, Rodríguez-Jiménez *et al.*⁷ encontraron que pacientes CH (17.1 años de diagnóstico) obtuvieron puntajes significativamente mayores que pacientes RO (0,7 años de diagnóstico) en la tarea de CPT, que mide atención sostenida y vigilancia. Sponheim *et al.*²⁶ encontraron que los CH mostraban un desempeño más pobre en medidas de solución de problemas y destreza motora fina, ambas mediciones basadas en tiempo. Sin embargo, también observaron un deterioro cognitivo generalizado comparable entre pacientes RO y CH. En la misma línea, McCleery *et al.*⁹ utilizaron el Batería Cognitiva Consensuada MATRICS (MCCB, por sus siglas en inglés) para la evaluación cognitiva y no observaron diferencias significativas entre pacientes con primer episodio psicótico y CH. Finalmente, en una revisión reciente de 2018²⁷, se identificó que el deterioro cognitivo aumenta en la población de ultra-alto riesgo de psicosis, a medida que la psicosis se instala, y los déficits se estabilizan cuando se presenta el primer episodio psicótico.

Como se mencionó anteriormente, la discrepancia en los hallazgos sobre los déficits cognitivos en diferentes etapas de la enfermedad, mantiene el debate sobre si la esquizofrenia es una condición neurodegenerativa que cursa con un deterioro continuo, o si los déficits permanecen estables, como se sugiere en la hipótesis del neurodesarrollo. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue comparar el desempeño cognitivo de pacientes RO y CH para contrastar la hipótesis del neurodesarrollo con la perspectiva neurodegenerativa. Los procesos neurocognitivos fueron evaluados con el MCCB, que es considerado como el instrumento de evaluación gold standard internacional para la evaluación cognitiva de la esquizofrenia. Además, se incluyeron tareas de flexibilidad cognitiva, planeación e inhibición para profundizar en la evaluación del dominio de funcionamiento ejecutivo.

MÉTODO

Participantes

Cincuenta pacientes diagnosticados con esquizofrenia de acuerdo con los criterios del DSM-5 fueron captados en el Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" (INPRFM) en la Ciudad de México. Todos los participantes eran mayores de 18 años, tenían como mínimo 6 años de escolaridad formal y se encontraban bajo tratamiento farmacológico al momento de la evaluación. Un criterio de inclusión adicional fue cumplir con el parámetro de estabilidad clínica, el cual se definió por, a) no haber tenido aumento de la dosis del medicamento antipsicótico durante al menos 3 meses, y b) obtener un puntaje total entre 60 y 90 en la versión en español de la Escala del Síndrome Positivo y Negativo (PANSS)^{28,29}.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: presencia de diagnóstico adicional de cualquier condición neurológica, comorbilidad de abuso de sustancias (a excepción de nicotina), diagnóstico clínico de discapacidad intelectual y puntaje menor a 7 en la prueba de Vocabulario del WAIS-III³⁰, así como presencia de alguna discapacidad perceptual que pudiera afectar la evaluación. Se formaron 2 grupos dependiendo de los años de cronicidad: 20 pacientes se incluyeron en el grupo RO, definido como haber presentado el primer episodio psicótico hace 5 años o menos, y 30 pacientes conformaron el grupo CH, definido como haber presentado el primer episodio psicótico desde hace más de 5 años. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del INPRFM y el Comité de Ética de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala (FESI).

Materiales

Los datos demográficos se obtuvieron con una entrevista estructurada. El PANSS, que se ha propuesto como el instrumento gold standard para la evaluación de síntomas psicóticos³¹, se utilizó para la obtención de las valoraciones clínicas. Para la evaluación cognitiva, se utilizó el MCCB versión Centro y Sudamérica³², esta batería incluye una amplia variedad de dominios cognitivos: velocidad de procesamiento, atención/vigilancia, aprendizaje verbal y visual, memoria de trabajo verbal y visual, razonamiento y solución de problemas, y cognición social. Las pruebas que conforman el MCCB son las siguientes: Codificación de Símbolos de la Evaluación Breve de la Cognición en Esquizofrenia (BACS-SC, por sus siglas en inglés), Prueba de Trazado parte A (TMT-A, por sus siglas en inglés), Prueba de Ejecución Continua - Pares Idénticos (CPT-IP, por sus siglas en inglés), Fluidez Verbal: Animales (CF, por sus siglas en inglés), Span Espacial de la Escala de Memoria de Wechsler (WMS-SS, por sus siglas en

inglés), Span Letra-Número (LNS, por sus siglas en inglés), Escala de Memoria Verbal de Hopkins Revisada (HVL-R, por sus siglas en inglés), Prueba Breve de Memoria Visoespacial Revisada (BVM-R, por sus siglas en inglés), Laberintos de la Batería de Evaluación Neuropsicológica (NAB-M, por sus siglas en inglés) y la subprueba de Manejo de Emociones de la Prueba de Inteligencia Emocional de Mayer-Salovey-Caruso (MSCEIT-ME, por sus siglas en inglés). Adicionalmente, la evaluación de funcionamiento ejecutivo se extendió, por lo que se incluyó la Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST, por sus siglas en inglés)³³, Prueba de Stroop³⁴ y Prueba de la Torre de Londres (ToL, por sus siglas en inglés)³⁵, para explorar flexibilidad cognitiva, control inhibitorio y planeación, respectivamente.

Procedimiento

Psiquiatras especializados realizaron el diagnóstico clínico de los pacientes en el INPRFM. Después de verificar los criterios de inclusión y exclusión, los participantes firmaron una carta de consentimiento informado. Tres asistentes de investigación con grado de maestría en neuropsicología fueron entrenados para la aplicación de las pruebas. Se llevó a cabo la evaluación en una sesión, en un cuarto aislado de ruido e iluminado, bajo la supervisión del investigador principal. La evaluación neuropsicológica se realizó en el siguiente orden: MCCB, WCST, Stroop y ToL. A petición del participante, se daba un periodo de descanso después de la aplicación del MCCB, no hubo descanso durante la ejecución de ninguna prueba. La evaluación completa tuvo una duración aproximada de 90 minutos.

Análisis estadísticos

Los datos fueron analizados con SPSS versión 20; se analizaron los datos demográficos y clínicos con *chi* cuadrada y *t* de *student*. Para el análisis de normalidad, se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk y se realizó un ANCOVA para la comparación entre grupos, en el cual se introdujo la edad como covariable debido a las diferencias esperadas entre RO y CH. Los tamaños del efecto fueron calculados con eta parcial cuadrado (η^2_p).

RESULTADOS

Los resultados de la prueba de normalidad mostraron que los datos se distribuyeron de forma normal, con $p > ,05$ en ambos grupos. Respecto a las variables sociodemográficas, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos RO y CH en escolaridad, sexo, edad del primer episodio psicótico, tratamiento farmacológico y los puntajes del PANSS. Las diferencias esperadas se observaron en edad y cronicidad (Tabla 1).

| Tabla 1 | Datos demográficos y clínicos | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------|
| | Inicio reciente | Crónicos | p | |
| n | 20 | 30 | | |
| Hombres | 14 (70%) | 20 (66,7%) | 0,8 | |
| Edad | 26,55 (4,19)** | 42,4 (13,29) | < 0,01 | |
| Edad de inicio | 23,8 (4,34) | 26,93 (10,43) | 0,15 | |
| Años de escolaridad | 13,9 (2,97) | 13,43 (3,27) | 0,61 | |
| Cronicidad (años) | 2,72 (1,56)** | 15,43 (9,06) | < 0,01 | |
| Síntomas positivos | 19,69 (6,52) | 20,14 (6,16) | 0,83 | |
| Síntomas negativos | 23,08 (7,49) | 23,46 (7,92) | 0,88 | |
| PANSS Puntaje total | 71,36 (13,56) | 79,14 (16,71) | 0,14 | |
| Antipsicóticos de primera generación | 25% | 23,3% | 0,89 | |
| | Mg (media) | Clorpromazina 100 mg equivalente oral | Mg (media) | Clorpromazina 100 mg equivalente oral |
| Aripiprazol | 21 | 7 | 16 | 5,3 |
| Clozapina | 287 | 95 | 325 | 108 |
| Haloperidol | 1,42 | 0,47 | 4,1 | 1,3 |
| Olanzapina | 7,5 | 2,47 | 12,8 | 4,22 |
| Risperidona | 2,75 | 0,91 | 3,1 | 1,03 |
| Sulpirida | 400 | 133 | 350 | 116,3 |
| Trifluoperazina | | | 7,5 | 2,5 |

** Diferencias entre inicio reciente vs. crónicos, $p < 0,01$.

La comparación entre grupos respecto al desempeño en el MCCB se muestra en la Tabla 2. No se encontraron diferencias en la mayoría de las variables, solamente en el WMS-SS, que evalúa el span espacial visual. Tal diferencia tuvo tamaño del efecto mediano. Aunque no hubo diferencias significativas, se observaron tamaños del efecto pequeños en TMT-A, BACS-SC, LNS, HVL-R, BVMT-R, NAB-M, MSCEIT-ME y puntaje total del MCCB. Se observó un desempeño pobre en ambos grupos en TMT-A, MSCEIT-ME y puntaje total del MCCB, pruebas en las que los pacientes tuvieron puntajes por debajo de 2 desviaciones estándar.

El desempeño en funcionamiento ejecutivo se muestra en la Tabla 3, los puntajes crudos fueron transformados a puntajes z. Ambos grupos tuvieron un desempeño similar,

| Tabla 2 | Comparación del desempeño del MCCB entre grupos | | | | | | Tamaño del efecto | |
|----------------------------|---|------|---------|------|-----|---------|-------------------|------------|
| | Media | DE | MediaDE | F | p | n_p^2 | | |
| Velocidad de procesamiento | | | | | | | | |
| TMT-A | 21,9 | 16,7 | 28,5 | 13,0 | 0,6 | 0,42 | 0,01 | Pequeño |
| BACS-SC | 31,9 | 13,2 | 31,9 | 13,0 | 0,7 | 0,39 | 0,01 | Pequeño |
| CF | 39,7 | 9,7 | 41,6 | 11,3 | 0,1 | 0,71 | 0,00 | Sin efecto |
| Atención/vigilancia | | | | | | | | |
| CPT-IP | 30,3 | 10,8 | 32,6 | 14,2 | 0,9 | 0,75 | 0,00 | Sin efecto |
| Memoria de trabajo | | | | | | | | |
| WMS-SS | 42,5 | 10,5 | 42,4 | 12,9 | 4,7 | 0,03 | 0,092 | Mediano |
| LNS | 34,8 | 11,2 | 34,8 | 10,1 | 1,7 | 0,19 | 0,035 | Pequeño |
| Aprendizaje | | | | | | | | |
| HVLT-R | 34,5 | 6,5 | 35,8 | 8,4 | 1,4 | 0,24 | 0,029 | Pequeño |
| BVMT-R | 35,3 | 15,8 | 37,1 | 16,8 | 1,4 | 0,25 | 0,029 | Pequeño |
| Planeación | | | | | | | | |
| NAB-M | 36,2 | 10,6 | 39,6 | 10,8 | 0,9 | 0,33 | 0,020 | Pequeño |
| Cognición social | | | | | | | | |
| MS-CEIT-ME | 27 | 6,6 | 25,8 | 8,4 | 0,8 | 0,38 | 0,016 | Pequeño |
| MCCB Puntaje total | -1,6 | 0,7 | -1,5 | 0,8 | 1,3 | 0,25 | 0,027 | Pequeño |

RO = Inicio reciente; CH = Crónicos; DE = Desviación estándar; TMT-A = Prueba de Trazado - Parte A; BACS-SC = Evaluación Breve de la Cognición en Esquizofrenia - Codificación de Símbolos; CF = Fluidez Verbal: Animales Category fluency (CF); CPT-IP = Prueba de Ejecución Continua - Pares Idénticos; WMS-SS = Escala de Memoria de Wechsler - Span Espacial; LNS = Span Letra-Número; HVLT-R = Prueba de Aprendizaje Verbal de Hopkins - Revisada; BVMT-R = Prueba Breve de Memoria Visoespacial - Revisada; NAB-M = Batería de Evaluación Neuropsicológica - Laberintos; MSCEIT-ME = Prueba de Inteligencia Emocional de Mayer-Salovey-Caruso - Manejo de Emociones.

por lo que no hubo diferencias significativas en ninguna variable. Solamente se observó una tendencia marginal a la significancia en el índice de interferencia de la prueba de Stroop con tamaño del efecto mediano. La mayoría de las variables restantes mostraron tamaños del efecto pequeños.

Tabla 3 Comparación del desempeño en funciones ejecutivas entre grupos

| | RO | | CH | | F | p | n ² _p | Tamaño del efecto |
|---------------------------|-------|------|-------|------|------|------|-----------------------------|-------------------|
| | Media | DE | Media | DE | | | | |
| WCST | | | | | | | | |
| Número total de ensayos | -1,36 | 1,00 | -1,64 | 0,87 | 0,72 | 0,40 | 0,020 | Pequeño |
| Respuestas perseverativas | -3,09 | 3,72 | -3,27 | 3,33 | 1,65 | 0,21 | 0,044 | Pequeño |
| % Respuestas conceptuales | -1,99 | 1,72 | -2,17 | 1,41 | 1,64 | 0,21 | 0,044 | Pequeño |
| ToL | | | | | | | | |
| Total de movimientos | -1,18 | 1,44 | -1,37 | 0,96 | 1,30 | 0,26 | 0,035 | Pequeño |
| Número de aciertos | -0,69 | 0,85 | -0,67 | 0,71 | 1,81 | 0,19 | 0,048 | Pequeño |
| Tiempo total | -0,92 | 1,39 | -1,09 | 1,22 | 1,27 | 0,18 | 0,034 | Pequeño |
| Violaciones de regla | -4,96 | 9,82 | -4,38 | 5,76 | 0,72 | 0,40 | 0,019 | Pequeño |
| Stroop | | | | | | | | |
| Palabra | -0,14 | 1,06 | 0,24 | 0,79 | 1,2 | 0,27 | 0,033 | Pequeño |
| Color | -0,31 | 0,76 | -0,45 | 0,60 | 0,15 | 0,90 | 0,000 | Sin efecto |
| Palabra-Color | -0,10 | 0,52 | -0,40 | 0,53 | 1,51 | 0,23 | 0,040 | Pequeño |
| Interferencia | 0,15 | 0,85 | -0,38 | 0,58 | 3,83 | 0,06 | 0,096 | Mediano |

RO = Inicio reciente; CH = Crónicos; DE = Desviación estándar; WCST = Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin; ToL = Torre de Londres

DISCUSIÓN

El objetivo de la presente investigación fue comparar el desempeño cognitivo entre pacientes con esquizofrenia RO y CH para contrastar la hipótesis del neurodesarrollo con la perspectiva neurodegenerativa. Los puntajes obtenidos en varios dominios cognitivos evaluados por el MCCB y las pruebas de funcionamiento ejecutivo, indican que los pacientes RO y CH muestran deterioro cognitivo similar. Estos hallazgos son consistentes con reportes previos, que indican que los pacientes con esquizofrenia se encuentran por debajo de 1,6 desviaciones estándar en comparación con la población general en evaluaciones cognitivas estandarizadas³⁶.

El hallazgo principal de este estudio es el desempeño similar observado en los grupos RO y CH, ya que no se encontraron diferencias significativas en la mayoría de las variables del MCCB ni en los puntajes de funcionamiento ejecutivo. Nuestros resultados concuerdan con los reportes de McCleery *et al.*⁹ y Solís-Vivanco *et al.*³⁷. En este último, se comparó a grupos de ultra-alto riesgo de psicosis, primer episodio psicótico y pacientes crónicos sin tratamiento antipsicótico, utilizando el MCCB, y se observó la misma homogeneidad en el desempeño cognitivo independientemente de la etapa de la enfermedad. Estos hallazgos, junto con nuestros datos, indican que el deterioro cognitivo se puede

observar en etapas tempranas del trastorno y no parece modificarse con el tiempo por el curso natural de la enfermedad. Las diferencias observadas en otros estudios pueden ser parcialmente explicadas por las características clínicas de las muestras y por los instrumentos de evaluación cognitiva utilizados.

Interesantemente, la única diferencia observada entre RO y CH fue en el WMS-SS, en el cual el grupo RO superó ligeramente al CH. Este resultado fue inesperado, considerando la homogeneidad en los perfiles cognitivos. Una posible explicación a esta diferencia puede ser el efecto de la edad en el declive del desempeño en tareas de memoria de trabajo visual que se ha señalado en estudios recientes^{38,39}. Se ha descrito que en personas mayores sanas ocurre un decremento en la habilidad para mantener la integración de las características del objeto durante cortos intervalos de tiempo, y se han postulado dos razones de este fenómeno, la primera involucra la disminución en la habilidad para fijar un objeto en el espacio, y la segunda incluye el decremento en la habilidad para fijar las características del objeto presentado. Tales propuestas han sido respaldadas por las modificaciones neurobiológicas asociadas con el proceso de envejecimiento *per se*, en el cual hay decremento del volumen hipocampal y en regiones corticales occipitales y parietales necesarias para estos procesos, sin que esto tenga implica-

ciones patológicas. Es posible que estas modificaciones que se observan en nuestra muestra, se representan con una varianza más amplia en el CH, y con puntajes promedio similares a RO, siendo consecuencia del proceso de envejecimiento *per se*. Sin embargo, también hay datos que señalan que en pacientes con esquizofrenia no hay diferencias en medidas de memoria de trabajo entre CH y pacientes más jóvenes⁴⁰. Es necesario la realización de nuevos estudios con muestras mucho más grandes que busquen investigar las modificaciones del envejecimiento en pacientes con esquizofrenia.

Respecto a la tendencia marginal observada en el efecto de interferencia del Stroop, es necesario señalar que los análisis previos de nuestros datos habían mostrado diferencias significativas entre los grupos en esta variable, sin embargo, cuando se controló por edad, tal diferencia perdió la significancia. Este resultado sugiere que el envejecimiento, no la cronicidad, puede afectar el efecto de interferencia evaluado por la tarea de Stroop. Un meta-análisis reciente, en el que el desempeño del Stroop fue ajustado por la velocidad de procesamiento, la cual claramente decremente a medida que envejecemos, confirmó que la edad afecta negativamente la ejecución del Stroop⁴¹.

Nuestros resultados sugieren que los pacientes con esquizofrenia no experimentan un deterioro cognitivo continuo a lo largo de la enfermedad. Estos resultados son más congruentes con la hipótesis del neurodesarrollo como una posible explicación de la etiopatología de la esquizofrenia²⁶. La perspectiva del neurodesarrollo sugiere que la esquizofrenia es el resultado de múltiples aberraciones en diferentes procesos de maduración cerebral durante la infancia y adolescencia⁴². Tales anormalidades son el resultado de interacciones complejas entre factores genéticos, complicaciones obstétricas y variables ambientales como el abuso de sustancias. Por lo tanto, durante la adolescencia, los procesos de maduración normales como la apoptosis o poda sináptica, se vuelven más agresivos en el cerebro vulnerable a la psicosis, sobrepasando un umbral que podría llevar al brote psicótico⁴³. Varios estudios han mostrado anormalidades del neurodesarrollo en cerebros tanto de poblaciones en ultra-alto riesgo, como en pacientes diagnosticados con esquizofrenia. Por lo tanto, como Solís-Vivanco *et al.*³⁷ señalan, esto implica que los déficits cognitivos observados estaban presentes desde la adolescencia. Por otro lado, la ausencia de gliosis como una característica fundamental de procesos neurodegenerativos, y la inconsistencia en los reportes sobre la degeneración cortical asociada con la cronicidad en la esquizofrenia⁴⁴, pueden ser consistentes con la estabilidad cognitiva observada en este estudio.

Aunque nuestros resultados pueden implicar que los pacientes con esquizofrenia no se deterioran a lo largo del tiempo, esto no es necesariamente aplicable a todos los casos. En

nuestro estudio, el desempeño similar entre grupos fue observado en pacientes clínicamente estables y con un control farmacológico adecuado. Por lo tanto, nuestros resultados no son generalizables a pacientes con disminución progresiva de la funcionalidad, pacientes crónicos con múltiples episodios psicóticos o pacientes refractarios al tratamiento⁴⁴. Al respecto, la hipótesis de la esquizofrenia como un trastorno progresivo del neurodesarrollo, el cual que afecta la plasticidad, el envejecimiento y aumenta la vulnerabilidad en las diferentes etapas de la vida, es una perspectiva prometedora propuesta por Hann y Bakker⁴², y Gupta y Kulhara⁴⁴.

Las limitaciones del presente estudio incluyen el tamaño pequeño de la muestra y la ausencia de un grupo control de comparación, lo cual hubiera brindado información más precisa respecto al desempeño cognitivo de los pacientes. Una limitación metodológica constituye la ausencia de un índice de consistencia inter-evaluador. Aunque los evaluadores fueron entrenados e instruidos, pudo haber modificaciones sutiles entre aplicaciones que afectaran las evaluaciones. Adicionalmente, no se llevó a cabo una valoración profunda del uso de sustancias, esta información solo fue recolectada por entrevista clínica.

Como se mencionó anteriormente, es necesario llevar a cabo más investigaciones que incluyan subgrupos de pacientes con múltiples episodios, con resistencia al tratamiento farmacológico o que utilicen tratamientos auxiliares, pacientes con otras comorbilidades y con abuso de sustancias, para respaldar nuestros resultados o establecer de manera precisa variaciones en el desempeño cognitivo asociadas con tales variables.

Conflicto de interés. Los autores informan no tener conflicto de interés.

Bibliografía

1. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. *Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*, 11th ed, Wolters Kluwer. 2015.
2. Green MF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: Implications for MATRICS. *Schizophrenia Research* 2004; 72(1): 41–51. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.009>
3. Pandina G, Bilder R, Turkoz, *et al.* Identification of clinically meaningful relationships among cognition, functionality, and symptoms in subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research* 2013; 143(2–3): 312–318. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.031>

4. Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, *et al.* Global epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophrenia Bulletin* 2018; 44(6): 1195–1203. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby058>
5. Dell'Osso B, Palazzo MC, & Altamura MC. Neurodevelopmental and neurodegenerative alterations in the pathophysiology of schizophrenia: Focus on neuro-immuno-inflammation in *Neurodegenerative diseases*, 2nd ed, Springer International Publishing. 2018, pp. 337–348.
6. Fu S, Czajkowski N, Rund BR, *et al.* The relationship between level of cognitive impairments and functional outcome trajectories in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2017; 190: 144–149. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.002>
7. Rodríguez-Jiménez R, Santos JL, Dompablo M, *et al.* MCCB cognitive profile in Spanish first episode schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* 2019; 211: 88–92. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.07.011>
8. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. *Psychological Bulletin* 2013; 139(1): 81–132. <https://doi.org/10.1037/a0028727>
9. McCleery A, Ventura J, Kern RS, *et al.* Cognitive functioning in first-episode schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) profile of impairment. *Schizophrenia Research* 2014; 157(1–3): 33–39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.039>
10. Irani F, Kalkstein S, Moberg EA, *et al.* Neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: A meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Schizophrenia Bulletin* 2011; 37(6): 1318–1326. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq057u>
11. Jiménez-López E, Villanueva-Romero CM, Sánchez-Morla EM, *et al.* Neurocognition, functional outcome, and quality of life in remitted and non-remitted schizophrenia: A comparison with euthymic bipolar I disorder and a control group. *Schizophrenia Research* 2022; 240: 81–91. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.12.038>
12. Addington J, Brooks BL, Addington D. Cognitive functioning in first episode psychosis: Initial presentation. *Schizophrenia Research* 2003; 62(1–2): 59–64. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(02\)00340-7](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(02)00340-7)
13. Albus M, Hubmann W, Ehrenberg C, *et al.* Neuropsychological impairment in first-episode and chronic schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1996.
14. Galderisi S, Davidson M, Kahn RS, *et al.* Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: The EUFEST study. *Schizophrenia Research* 2009; 115(2–3): 104–114. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.022>
15. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, *et al.* Neurocognition in first-episode schizophrenia: A meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009; 23(3): 315–336. <https://doi.org/10.1037/a0014708>
16. Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, *et al.* Generalized cognitive deficits in schizophrenia: A study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry* 1999; 56(8): 749. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.8.749>
17. Hughes C, Kumari V, Soni W, *et al.* Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2003; 59(2–3): 137–146. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(01\)00393-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(01)00393-0)
18. Pietrzak RH, Olver J, Norman T, *et al.* A comparison of the CogState Schizophrenia Battery and the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Battery in assessing cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2009; 31(7): 848–859. <https://doi.org/10.1080/13803390802592458>
19. Rodríguez-Jiménez R, Dompablo M, Bagny A, *et al.* The MCCB impairment profile in a Spanish sample of patients with schizophrenia: Effects of diagnosis, age, and gender on cognitive functioning. *Schizophrenia Research* 2015; 169(1–3): 116–120. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.09.013>
20. Sánchez-Morla EM, Barabash A, Martínez-Vizcaino V, *et al.* Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. *Psychiatry Research* 2009; 169(3): 220–228. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.06.032>
21. Green MJ, Girshkin L, Kremerskothen K, *et al.* A systematic review of studies reporting data-driven cognitive subtypes across the psychosis spectrum. *Neuropsychology Review* 2020; 30: 446–460. <https://doi.org/10.1007/s11065-019-09422-7>
22. Carruthers SP, Van Rheenen TE, Gurvich, C, *et al.* Characterizing the structure of cognitive heterogeneity in schizophrenia spectrum disorders. A systematic review and narrative synthesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2019; 107: 252–278. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.006>
23. Van Rheenen TE, Lewandowski KE, Tan EJ, *et al.* Characterizing cognitive heterogeneity on the schizophrenia-bipolar disorder spectrum. *Psychological Medicine* 2017; 47(10): 1848–1864. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000307>

24. Braw Y, Bloch Y, Mendelovich S, *et al.* Cognition in young schizophrenia outpatients: Comparison of first-episode with multipisode patients. *Schizophrenia Bulletin* 2007; 34(3): 544–554. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm115>
25. Barder HE, Sundet K, Rund BR, *et al.* Neurocognitive development in first episode psychosis 5years follow-up: Associations between illness severity and cognitive course. *Schizophrenia Research* 2013; 149(1–3): 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.016>
26. Sponheim SR, Jung RE, Seidman LJ, *et al.* Cognitive deficits in recent-onset and chronic schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2010; 44(7): 421–428. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.09.010>
27. Sheffield JM, Karcher NR, & Barch DM. Cognitive deficits in psychotic disorders: a lifespan perspective. *Neuropsychology Review* 2018; 28: 509–533. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9388-2>
28. Fresán A, De la Fuente-Sandoval C, Loyzaga C, *et al.* A forced five-dimensional factor analysis and concurrent validity of the Positive and Negative Syndrome Scale in Mexican schizophrenic patients. *Schizophrenia Research* 2005; 72(2–3): 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.03.021>
29. Kay SR, Fiszbein A, Vital-Herne V, *et al.* The Positive and Negative Syndrome Scale-Spanish Adaptation. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1990; 178(8): 510–517.
30. Wechsler D. Escala Wechsler de Inteligencia para Adultos-III. Manual Moderno. 2001
31. Kumari S, Malik M, Florival C, *et al.* An assessment of five (PANSS, SAPS, SANS, NSA-16, CGI-SCH) commonly used symptoms rating scales in schizophrenia and comparison to newer scales (CAINS, BNSS). *Journal of Addiction Research & Therapy* 2017; 8(3):324. <https://doi.org/10.4172/2155-6105.1000324>
32. Nuechterlein KH & Green MF. Bateria consensuada sobre procesos cognitivos MATRICS. The Regents of the University of California. 2009
33. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, *et al.* Test de Clasificación de Cartas de Wisconsin. TEA. 2001
34. Golden CHJ: STROOP Test de Colores y Palabras (3ra ed.). TEA Ediciones. 2001
35. Culbertson WC & Zillmer E. Tower of London-Drexel University. Multi-Health Systems. 2001
36. Kenney J, Anderson-Schmidt H, Scanlon C, *et al.* Cognitive course in first-episode psychosis and clinical correlates: A 4 year longitudinal study using the MATRICS Consensus Cognitive Battery. *Schizophrenia Research* 2015; 169(1–3): 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.09.007>
37. Solís-Vivanco R, Rangel-Hassey F, León-Ortiz P, *et al.* Cognitive impairment in never-medicated individuals on the schizophrenia spectrum. *JAMA Psychiatry* 2020; 77(5): 543–545. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.0001>
38. Holcomb AN, Tagliabue CF, Mazza V. Aging and feature binding in visual working memory. *Frontiers in Psychology* 2022;13: 977565. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.977565>
39. Allen RJ, Atkinson AL, Nicholls LAB. Strategic prioritisation enhances young and older adults' visual feature binding in working memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 2021; 74(2):363–376. <https://doi.org/10.1177/1747021820960712>
40. Hintze B, Rowicka M, Barczak A. Are executive functions deficits in early-onset chronic schizophrenia more severe than in adult-onset chronic schizophrenia? *Clinical Neuropsychiatry* 2022;19(1):54–63. <https://doi.org/10.36131/cnfioritieditore20220108>
41. Nicosia J, Cohen-Shikora ER, & Balota DA. Re-examining age differences in the Stroop effect: The importance of the tress in the forest (plot). *Psychology and Aging* 2021; 36(2): 214–231. <https://doi.org/10.1037/pag0000599>
42. de Haan L & Bakker J.M. Overview of neuropathological theories of schizophrenia: From degeneration to progressive developmental disorder. *Psychopathology* 2004; 37(1): 1–7. <https://doi.org/10.1159/000077013>
43. Cannon TD. How schizophrenia develops. Cognitive and brain mechanisms underlying onset of psychosis. *Trends in Cognitive Sciences* 2015; 19(12): 744–756. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.09.009>
44. Gupta S & Kulhara P. What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both. A critical analysis. *Indian Journal of Psychiatry* 2010; 52(1): 21–27. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.58891>