

Olatz Napal¹
Natalia Ojeda^{2, 3}
Pedro Sánchez^{4, 5}
Edorta Elizagárate³⁻⁵
Javier Peña²
Jesús Ezcurra⁴
Miguel Gutiérrez^{1, 3, 5}

Curso evolutivo de la esquizofrenia y su impacto en la cognición: una revisión de la literatura

¹Hospital de Santiago Apóstol

²Departamento de Métodos y Fundamentos de la Psicología
Universidad de Deusto

³CIBERSAM

⁴Hospital Psiquiátrico de Álava

⁵Departamento de Neurociencias
Facultad de Medicina y Odontología
Universidad del País Vasco
Euskal Herriko Unibertsitatea

Durante los últimos años ha habido un creciente interés sobre el problema de la cognición en la esquizofrenia. El mayor foco de interés de los investigadores ha descansado sobre la relación del deterioro cognitivo con los síntomas positivos y negativos de la enfermedad así como con la funcionalidad. Sin embargo muy pocos estudios se han centrado, específicamente, en determinar el curso del deterioro cognitivo a lo largo de la evolución de la enfermedad. La mayoría de quienes lo han intentado han empleado una metodología consistente en comparar transversalmente el estatus cognitivo de pacientes en diversos estadios evolutivos de la enfermedad. Solo una minoría ha empleado una metodología longitudinal. Este artículo revisa un total de 31 estudios transversales y 43 longitudinales en pacientes con esquizofrenia. La gran variabilidad de criterios y métodos dificulta enormemente la obtención de conclusiones a partir de los diversos hallazgos. Tras una exhaustiva revisión de la literatura sobre este asunto, los autores aprecian que hay dos tendencias principales: 1) El deterioro cognitivo evoluciona progresivamente a lo largo de la enfermedad (tesis predominante en los estudios de metodología transversal) y 2) El deterioro cognitivo permanece estable una vez que hace aparición (la tesis predominante de los estudios longitudinales). Los autores concluyen que la pregunta sobre la posible evolución del deterioro cognitivo no puede aún ser respondida por la carencia de suficientes estudios longitudinales con metodología rigurosa y suficientemente extensos.

Palabras clave: Cognición, Evolución, Esquizofrenia, Estudios longitudinales, Estudios transversales, Metodología

Actas Esp Psiquiatr 2012;40(4):198-220

The course of the schizophrenia and its impact on cognition: a review of literature

There has been increasing interest about cognition in schizophrenia during recent years. The greater focus of the investigators has been focused greater interest on the relation of cognitive deterioration with positive and negative symptoms, and functionality. However very few studies, if any, have specifically focused on the course of cognition in schizophrenic patients throughout the years. Those who have attempted to answer this question have done so by comparing cross-sectional studies of patients at different stages of their disease. Only a minority have used a longitudinal methodology in their studies. This article reviews a total of 31 cross-sectional and 43 longitudinal studies published in patients with a diagnosis of schizophrenia. The diversity of criteria and methods used significantly limits the conclusions that can be drawn. After a comprehensive review of the literature on this topic, the authors have come to the conclusion that there are two opposite trends: 1) Cognition in schizophrenia follows a progressive decline over the years of evolution of the disease (a conclusion predominant in studies with cross-sectional methodology) and 2) Cognition in schizophrenia remains stable once it appears during the first stages of the disease (a conclusion predominant in longitudinal studies). The authors conclude that the question about the likely decline of cognition in schizophrenia cannot be answered due to the lack of rigorous and thorough follow-up studies.

Keywords: Cognition, Progression, Schizophrenia, Longitudinal Studies, Cross-sectional Studies, Methodology

INTRODUCCIÓN

En una revisión realizada por nuestro grupo en 2007¹ presentamos los estudios existentes sobre deterioro cognitivo en la esquizofrenia y su evolución. Sin embargo, el creciente volumen de publicaciones en los últimos años ha dejado obsoleta dicha revisión y hace necesaria una nue-

Correspondencia:
Olatz Napal Fernández
Servicio de Psiquiatría, Hospital Santiago Apóstol
Calle Olaguibel 29
01004 Vitoria-Gasteiz
Teléfono: 945007600
Correo electrónico: olatz.napalfernandez@osakidetza.net

va actualización que presentamos. La pregunta sobre si el deterioro cognitivo en la esquizofrenia se agrava en severidad con la evolución de la enfermedad o, por el contrario, permanece estable continúa sin resolverse y es clave para avanzar en el conocimiento sobre la fisiopatología de esta enfermedad. Su respuesta en un sentido u otro reafirmaría, o desafiaría, la presunción establecida desde hace más de un siglo sobre que la esquizofrenia es una enfermedad que avanza inexorablemente hacia del deterioro de todas las funciones mentales.

La bibliografía sobre el deterioro neuro-cognitivo en la esquizofrenia ha mantenido un crecimiento exponencial desde 2007. La aproximación a este cuerpo de conocimiento resulta, sin embargo, difícil y hasta farragosa. La metodología de los estudios es demasiado heterogénea: muestras de tamaño discordante, aproximaciones longitudinales y transversales, pacientes en distinto estadio de evolución de su enfermedad, dominios cognitivos y sus medidas también diferentes, etc. Esta discrepancia tan notable en la metodología y en las conclusiones precisa de un análisis más detallado.

El presente trabajo intenta sintetizar esta información de acuerdo con una estructura que facilite su comprensión siguiendo el modelo ya empleado por Testa et al. en 2009². Se ha atendido a dos criterios que ordenan la revisión: 1) Método de estudio: transversal frente a longitudinal; 2) Tipo de población estudiada: pacientes de corta evolución (primeros episodios psicóticos (PEP)), pacientes de larga evolución (esquizofrenia crónica (EC)) y pacientes en situación de alto riesgo de sufrir esquizofrenia (HR).

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda en Pub-Med y Medline durante el período Febrero de 2010 a Marzo de 2012 empleando en las bases de datos los términos: "esquizofrenia", "cognición", "longitudinal", "transversal", "neuropsicología", "neurocognición", "psicosis". Las publicaciones fueron divididas en 2 grupos según el diseño: transversales y longitudinales.

La búsqueda resultó en los estudios transversales resumidos en las Tablas de 1 a 5.

Los estudios longitudinales resultantes se resumen en las Tablas 6, 7 y 8, esta última para estudios con un seguimiento no inferior a 1 año.

RESULTADOS

A.- Estudios transversales

Los estudios transversales han dominado mayoritariamente la literatura neuropsicológica, aportando informa-

ción sobre el perfil cognitivo propio de cada uno de los diferentes estados de la enfermedad: alto riesgo (HR), primeros episodios psicóticos (PEP) y esquizofrenia crónica o de larga evolución (EC).

1.- Neurocognición en población de alto riesgo

Los estudios que comparan a pacientes en situación denominada como "alto riesgo" (HR) o "ultra alto riesgo" (UHR) se mueven en torno a dos hipótesis: a) la presencia de un nivel cognitivo normal o cuasi-normal en este tipo de pacientes³ y b) trabajos que refieren la presencia de deterioro en el estado prodrómico de la enfermedad, en varios dominios, como aprendizaje verbal, memoria de reconocimiento espacial, y memoria de trabajo⁴. Los estudios transversales que han estudiado la neurocognición en personas en situación de "UHR" vienen resumidos en la Tabla 3.

Los estudios con pacientes en situación de "alto riesgo" (HR) o "ultra alto riesgo" (UHR) coinciden en apuntar que los subgrupos de pacientes que acaban evolucionando hacia una esquizofrenia muestran un perfil de deterioro cognitivo más severo que aquéllos que permanecen estables en el diagnóstico^{5,6}. Además, en los estudios de Myles-Worsley et al.⁷, la mayor presentación de sintomatología esquizofrénica no fue asociada a mayor severidad cognitiva, ni tampoco se observó interacción significativa entre riesgo genético y estado clínico y cognición. Este estudio sugiere que la afectación cognitiva está más influida por el estatus genético que por la sintomatología clínica.

Los estudios que comparan el rendimiento cognitivo de muestras de controles, con HR (que muestran síntomas predictivos básicos), UHR, PEP y EC, coinciden en señalar una gradación en la severidad del deterioro cognitivo que oscila desde la ausencia del mismo en los controles a la mayor severidad en los pacientes de larga evolución³. Estos resultados apoyarían la hipótesis del avance del deterioro cognitivo con los años de evolución de la enfermedad.

2.- Neurocognición en primeros episodios psicóticos (PEP)

Los estudios transversales que han abordado la neurocognición en pacientes con primeros episodios psicóticos (PEP) vienen resumidos en la Tabla 4.

Moritz et al.⁹ demuestran cómo la afectación neurocognitiva de los PEP y los pacientes con EC difiere de la población control, pero no así entre grupos de pacientes. Sugieren, en consecuencia, que los déficits no empeoran a lo largo del tiempo. Sin embargo, la hipótesis dominante en este grupo de estudios es la opuesta: el curso de la enfermedad es hacia el deterioro de las funciones cognitivas, sugiriendo que existe un deterioro en pacientes crónicos,

Tabla 1 Relación de metanálisis de Estudios Transversales en cognición en Esquizofrenia

AUTORES	ESTUDIO	OBJETO	N	TAMAÑOS DEL EFECTO	RESULTADOS
Irani F et al. 2011	Metanálisis de 29 estudios transversales y 14 longitudinales	Cognición en general y también subdominios específicos	3064	Tamaños del efecto pequeños para estudios longitudinales (-0.097) y grandes y heterogéneos para estudios transversales (-1.19) en cognición general y para dominios específicos (-0.7 y -1.14).	El deterioro es evidente a lo largo de los diferentes estadios vitales pero no empeoran en seguimientos de entre 1 a 6 años. Necesario valorar el papel moderador de variables sociodemográficas.
Knowles EE et al. 2010	Metanálisis	Velocidad de procesamiento en esquizofrenia	4135	Mayor tamaño del efecto para coding tasks (g= 1.50), seguido por fluidez de categorías (g= 1.31). La magnitud del tamaño del efecto de coding tasks es en gran medida atribuida a la heterogeneidad. El análisis de metaregresión indica 3 variables moderadoras del tamaño del efecto: año de publicación, diferencia de CI con controles y dosis diaria equivalente a clorpromazina. No otras relaciones significativas.	La afectación de la velocidad de procesamiento en esquizofrenia está considerablemente afectada por factores moderadores, en particular la dosis de medicación antipsicótica.
Irani F et al. 2010	Metanálisis de 29 estudios transversales y 14 estudios longitudinales	Neuropsicología en esquizofrenia de edad avanzada	N (estudios transversales)= 2110 esq y 1738 controles. N (estudios longitudinales)= 914 esq	Resultados en estudios transversales: Tamaño del efecto en: <ul style="list-style-type: none"> Cognición global (d= -1.19) Dominios específicos neuropsicológicos (d= -1.04) CI estimado (d=-0.84) Lenguaje (d= -1.30) Memoria inmediata (d= -1.25) Función ejecutiva (d=-1.14) Resultados en estudios longitudinales: <ul style="list-style-type: none"> Cognición global (d= -0.097) Dominios neuropsicológicos específicos (d= -0.11) TE≥0.8 en todas las áreas cognitivas medidas em PEP y Esq inicio temprano. Esq inicio temprano mayor déficit que PEP en: aritmética, función ejecutiva, CI, velocidad de procesamiento y memoria verbal.	En seguimiento de 1-6 años estabilidad en esq tardía. En estudios transversales, afectación en cognición global y en parámetros neurocognitivos. Influyen factores moderadores como son: Institucionalización, presencia de mayor sintomatología + y -, bajo nivel educación, edad avanzada, género masculino, la raza, edad de inicio y duración de la enfermedad. La medicación (dosis, etc.) aparentemente no influye.
Rajji Et Mulsant, 2009	Metanálisis (29 estudios)	Relación entre cognición y edad de inicio de la esquizofrenia	PEP Esq inicio temprano Esq inicio tardío	Resultados en estudios longitudinales: <ul style="list-style-type: none"> Cognición global (d= -0.097) Dominios neuropsicológicos específicos (d= -0.11) TE≥0.8 en todas las áreas cognitivas medidas em PEP y Esq inicio temprano. Esq inicio temprano mayor déficit que PEP en: aritmética, función ejecutiva, CI, velocidad de procesamiento y memoria verbal.	Individuos con Esq de inicio temprano presentan déficits cognitivos generales severos, mientras que aquellos con Esq de inicio tardío presentan funciones cognitivas relativamente conservadas.
Doughty OJ et al. 2009	Metanálisis (91 estudios)	Afectación de la memoria semántica en esquizofrenia		Tamaño del efecto elevado para tests de nominación y fluidez verbal. Tam. efecto medio para emparejamiento de objetos. Tamaño efecto pequeño para categorización.	Perfil desnivelado de afectación que puede indicar que la degradación del conocimiento semántico puede no ser una buena medida para explicar la afectación de la memoria semántica en la esquizofrenia.

Tabla 1		Continuación			
AUTORES	ESTUDIO	OBJETO	N	TAMAÑOS DEL EFECTO	RESULTADOS
Ragland JD et al. 2009	Metanálisis (36 estudios)	Déficits en la activación prefrontal durante la memoria episódica en esquizofrenia	123 esq 137 controles		Disfunción prefrontal prominente en esquizofrenia sugiere déficits cognitivos fundamentalmente en memoria episódica .
Bora E et al. 2009	Metanálisis (36 estudios)	Teoría de la mente (TM) en esquizofrenia	1181 (67% varones) 936 (58,3% varones) controles	Tamaño del efecto (<i>d</i> de Cohen) tanto para la representación de la TM en general y en tareas individuales es amplio (<i>d</i> = 0.90-1.08). En pacientes en "remisión" el nivel de afectación de TM es menor que en pacientes "no en remisión" (<i>d</i> =1.21) pero aún y todo significativo (<i>d</i> =0.80).	Afectación del CI general contribuye significativamente a la afectación de la TM sólo en pacientes en "remisión".
Woodberry KA et al. 2008	Metanálisis (18 estudios)	CI premórbido en esquizofrenia	2142 esq 3001 control	Tamaño del efecto medio en cognición global previa al inicio de la esquizofrenia (<i>d</i> = -0.54).	Afectación significativa en CI premórbido. Aún así, inicio de psicosis relacionado con mayor deterioro CI en pacientes.
Cohen AS et al. 2007	Metanálisis (13 estudios) y 1 estudio	Neuropsicología de la esquizofrenia deficitaria	Metanálisis: 365 esq déficit 552 esq no déficit 197 controles	Tamaño del efecto pequeño en 11 de los 15 parámetros cognitivos medidos. Tam efecto "medio" en 4 (en déficits): Lenguaje (ES=0.51; 95% CI= -1.81-2.83). Cognición global (ES=0.52; 95% CI= 0.23-0.82). Cognición social (ES=0.56; 95%CI= -2.09-3.21). Discriminación olfativa (ES=1.11; 95%CI=NA). Variabilidad en ES a través de las diferentes categorías medidas no es significativa (Qtotal[61]= 53.82, P>0.05; Owithin[48]= 47.08, P>0.05).	Mayor afectación cognitiva en pacientes esquizofrénicos deficitarios que en no deficitarios [ES=0.41]. Los parámetros cognitivos afectados en esq deficitaria no siguen un patrón anatómico definido de afectación.
Fioravanti M et al. 2005	Metanálisis (113 estudios)	Déficits cognitivos en adultos con esquizofrenia	4365 esq. 3429 controles	Mayor diferencia significativa entre casos y controles en memoria(SMD -1.18[-1.31, -1.05] <i>p</i> <0.00001) y lenguaje (SMD -1.01 [-1.18, -0.85] <i>p</i> < .00001) y la menor en CI (SMD -1.01 [-1.13, -0.89] <i>p</i> < .00001). Datos de estudios basados en CI, memoria, lenguaje, función ejecutiva y atención muestran heterogeneidad significativa a través de los estudios (respectivamente χ^2 (46)= 185.07, χ^2 (57)=303.23, χ^2 (35)=127.70, χ^2 (37)= 185.07, χ^2 (47)=111.18, todas las <i>p</i> al menos <0.0001). <i>d</i> =0.76.	Afectación significativa y consistente de inteligencia, memoria, lenguaje, atención y funciones ejecutivas en pacientes con esquizofrenia de larga evolución. Sin embargo, observan variabilidad significativa entre estudios, lo que sugiere una naturaleza multifacética de los déficits cognitivos en la población con esquizofrenia.
Pelletier M et al. 2005	Metanálisis (84 estudios)	Moderadores clínicos y cognitivos en la memoria de reconocimiento en esquizofrenia			Memoria de reconocimiento pobre en esquizofrenia, relacionada con otros déficits cognitivos y sensitiva a variables moderadoras clínicas (duración de la enfermedad -cronicidad- de la enfermedad, uso de test figurativos de memoria de reconocimiento aumenta el ES en relación a a memoria verbal de reconocimiento,...).

Tabla 1		Continuación			
AUTORES	ESTUDIO	OBJETO	N	TAMAÑOS DEL EFECTO	RESULTADOS
Sitskoorn MM et al. 2004	Metanálisis (37 estudios)	Déficits cognitivos en familiares de pacientes con esquizofrenia	1639 parientes de pacientes con esquizofrenia 1380 controles	Mayor tamaño del efecto en la memoria verbal ($d=0.54$, 95% CI= 0.43-0.66) y función ejecutiva ($d=0.51$, 0.36-0.67). La atención muestra tamaños del efecto menores ($d=0.28$, 0.06-0.50).	Los déficits cognitivos encontrados en pacientes con esquizofrenia son hallados también en familiares (no afectados) de pacientes con esquizofrenia.
Aleman et al. 1999	Metanálisis (70 estudios)	Afectación de la memoria en esquizofrenia	3315 esq	Tamaño del efecto en memoria de reconocimiento ($d=1.21$). Tamaño del efecto en memoria a corto plazo: forward ($d=0.71$); backward ($d=0.82$).	Afectación en memoria de recuerdo y reconocimiento (verbal y visual), así como en memoria a corto plazo y de trabajo (aunque en menor medida).

Tabla 2		Relación de Revisiones Sistemáticas de Estudios Transversales en cognición en Esquizofrenia			
AUTORES	ESTUDIO	OBJETO	N	TESTS NEUROPSICOLÓGICOS	RESULTADOS
Sponheim et al.2010	Muestra propia de 41 PEP y 106 EC	Medición de la cognición por edad y diagnóstico final	147 pacientes y sus equivalentes controles sanos	Tests de resolución de problemas, psicomotricidad, y memoria.	El deterioro estuvo presente en todas las funciones exploradas independientemente de la fase de enfermedad y no hay evidencias de progresión en el curso. El deterioro está en función de variables como el tiempo de enfermedad, edad, y diagnóstico final.
Rajji Et Mulsant, 2008	Revisión (42 estudios; 19 longitudinales y 23 transversales)	Evolución de síntomas cognitivos en esquizofrenia de ≥ 50 años (<i>late-life schizophrenia</i>)	3560 (muestras pequeñas, principalmente de pacientes institucionalizados)	Baterías múltiples (en general evaluaciones neuropsicológicas limitadas).	Presentación de deterioro cognitivo en esquizofrenia a los 65 años, iniciándose en las habilidades visoespaciales.
Matza et al. 2006	Revisión (9 estudios)	Relación entre estatus cognitivo y funcionalidad en esquizofrenia	961	Baterías cognitivas múltiples y diversas escalas de funcionalidad (ADAS-L, AIPSS, CDR, MCAS, OLS, SAFE, SACS, SBS).	Relación significativa entre estatus cognitivo y estatus funcional en esquizofrenia.
Heinrichs Et Zakzanis, 1998	Revisión (204 estudios)	Déficit neurocognitivo en esquizofrenia	Casos-control	Batería múltiple (22 variables medidas). $d>0.60$ en los 22 parámetros medidos (ningún CI incluye el 0).	Déficit cognitivo general en esquizofrenia.

Relación de Revisiones Sistemáticas de Estudios Transversales en cognición en Esquizofrenia					
AUTORES	OBJETO	N	TESTS NEUROPSICOLÓGICOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Thompson et al. 2011	Revisión de estudios en cognición social en UHR	7 estudios	Batería múltiple de cognición social	UHR muestran deterioro evidente en las diferentes áreas de cognición social.	El deterioro en cognición social podría ser un marcador de riesgo de la enfermedad y sin duda, un objetivo de tratamiento en programas de intervención precoz.
Pflueger et al. 2007	Neurocognición en UHR	60 UHR 51 control	Batería múltiple	UHR presentan déficits en inteligencia, función ejecutiva, memoria de trabajo y atención. Inteligencia verbal, función ejecutiva y sobre todo memoria de trabajo son los que más se diferencian del grupo control.	UHR presentan afectación neurocognitiva previa al PEP, siendo lo más marcado (en comparación a grupo control), la memoria de trabajo.
Myles-Worsley et al. 2007	Neurocognición en UHR (en función de Riesgo genético Vs. Riesgo clínico)	310 (98 de alto riesgo genético, de los cuales 54 con síntomas; y 212 de bajo riesgo genético, de los cuales 113 de alto riesgo sintomatológico) 99 control	Batería múltiple (incluyendo MATRICS)	Afectación estadísticamente significativa en el grupo de Riesgo genético en: memoria inmediata para lógica, memoria de trabajo verbal (medidas con digit span and the letter-number sequencing tasks), CPT de números y formas, y habilidades motoras finas. Afectación estadísticamente significativa en grupo de Riesgo clínico en: organización perceptiva y memoria de trabajo espacial medidas con WISC-III. No efectos significativos de interacción del riesgo genético y el estado clínico en la neurocognición.	Riesgo genético y riesgo clínico causan efectos independientes en la neurocognición de pacientes de alto riesgo, causando mayor impacto el Riesgo genético. Sin embargo, la afectación en el procesamiento visuoespacial aparece con la sintomatología.
Bartok et al. 2005	Neurocognición en pacientes pre-psicóticos	11	Batería neurocognitiva múltiple (11 tests): CANTAB.	Afectación estadísticamente significativa en comparación con baremos del test en: Aprendizaje asociado pareado ($p < 0.001$); memoria de reconocimiento espacial ($p < 0.05$); procesamiento visual rápido ($p < 0.05$); memoria de trabajo espacial ($p < 0.05$).	Déficits cognitivos se pueden encontrar en prepsicóticos en funciones frontales, prefrontales y atención.
Hawkins et al. 2004	Neurocognición en sujetos de alto riesgo	36 UHR 36 esq crónica 36 PEP 36 control	Batería múltiple	UHR Vs. Esq crónica: mejores resultados en todas las medidas excepto (no estad. significativo) en: WMS-R visual reproductions y COWAT (FAS). UHR Vs. Control: peores resultados en todas las medidas excepto (no estad. Sign) en: TMT-A y WMS-R visual reproductions partes I y II. UHR Vs. PEP: mejor puntuación (est. Sign) en: WAIS-R Digit symbol, TMT-A, TMT-B, CVLT total, WMS-R visual reproductions I y II.	Resultados similares entre el grupo UHR y el grupo de crónicos en la fluidez verbal y en la memoria visual (immediated recall), pero mejores resultados en la velocidad de procesamiento y memoria verbal tanto en comparación con el grupo de crónicos como en el de PEP.

Tabla 3		Continuación			
AUTORES	OBJETO	N	TESTS NEUROPSICOLÓGICOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Weiser et al. 2003	Neurocognición en Personalidad esquizotípica	326 SPD** 901 Esq 293,820 control	Batería neurocognitiva (4 tests)	RPM-R<0.001. Arithmetic-R<0.001. Similitudes-R<0.001. Otis <0.001. Años de escolaridad <0.001. Diferencias significativas en todos los parámetros medidos entre Esq y SPD con controles. Entre Esq y SPD diferencia significativa en atención y veloc. de procesamiento.	Déficits neurocognitivos en Esq y SPD en relación a sujetos controles. Mejores resultados en SPD en comparación con ESQ en razonamiento abstracto. Ambos grupos resultados similares en atención y velocidad de procesamiento.
* Ultra-High-Risk; ** Schizotypal Personality Disorder					

Tabla 4		Relación de Estudios Transversales en cognición en PEP			
AUTORES	OBJETO	N	TESTS NEUROPSICOLÓGICOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Sponheim et al. 2010	Medición de la cognición por edad y diagnóstico final	Muestra propia de 41 PEP y 106 EC	N=147 pacientes y sus equivalentes controles sanos		El deterioro estuvo presente en todas las funciones exploradas independientemente de la fase de enfermedad y no hay evidencias de progresión en el curso. El deterioro está en función de variables como el tiempo de enfermedad, edad, y diagnóstico final.
Pantelis et al. 2009a	Atención dividida en PEP: relación con memoria de trabajo	48 PEP comparados con 40 esq crónica y 67 control	CANTAB <i>attentional set-shifting (IDED)</i> <i>SWM tasks</i>	Memoria de trabajo espacial (SWM): afectación estadísticamente significativa en PEP ($z=3.38, p=0.001$) y esq crónica ($z=3.82; p<0.001$) en comparación a los controles. No diferencias entre ellos (PEP y Esq crónica). PEP no difiere de controles en IDED una vez controlada la afectación en memoria de trabajo.	Afectación de la atención dividida en esquizofrenia crónica e intacta en PEP Memoria de trabajo afectada en todos los estadios de esquizofrenia.
Lappin et al. 2007	Relación entre DUP y función cognitiva en PEP	180 PEP con Esq 93 Otras psicosis	Batería múltiple (6 tests)	Afectación en: CI verbal: $p=0.04$ Aprendizaje verbal: $p=0.02$ Memoria de trabajo verbal: $p=0.04$	Cuanto mayor es la DUP, mayor afectación neurocognitiva en el primer momento de presentación del PEP.
Eastvold et al. 2007	Neurocognición en pródromos y PEP	40 sujetos de riesgo 15 PEP 36 control	Batería múltiple	1)VP: $F(2,91)=6.86, p<0.002$ 2)Mem. trabajo: $F(2,91)=12.24, p<0.001$ 3) Mem. Verbal Episódica: $F(2,91)=12.24, p<0.001$, 4) F. Ejecutiva: $F(2,91)=6.69, p<0.002$, 5)CI: $F(2,91)=12.42, p<0.001$	Los sujetos de riesgo presentan déficits neurocognitivos en todos los dominios en comparación con los controles, aunque menos severos que lo observado en PEP. Los sujetos de riesgo que después desarrollaron psicosis presentaban mayor afectación neurocognitiva en el pródromos que aquellos que no desarrollaron psicosis.

Tabla 4		Continuación			
AUTORES	OBJETO	N	TESTS NEUROPSICOLÓGICOS	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Simon et al. 2007	Neurocognición en pródrómos de esquizofrenia	93 pac riesgo (69 UHR y 24 riesgo) 43 PEP 49 control	Batería múltiple	Funcionamiento cognitivo general: F:3.2(16; $p<0.05$. Setter-number spam (F:0.013); UHR:12.8 (3.7), R: 14.8 (2.8), PEP: 12.5 (4.0), Control: 14.3 (3.3). Fluidez verbal: (F:0.013); UHR: 9.5 (3.9), R: 9.4(2.4), PEP: 7.1(4.0), Control: 9.3(3.6) Mem verbal inmediata: (F:0.040); UHR: 51.8(14.1), R: 53.8(10.2),PEP: 45.6(18.5),Control: 53.7(11.7) Mem verbal retardada: (F:0.015); UHR:10.8(3.4), R:11.3(3.6), PEP:9.4(4.7), Control:12.0(3.3)	Los dos grupos de riesgo presentan afectación neurocognitiva intermedia entre los PEP y el grupo control. Mayor afectación en UHR que en pacientes de riesgo. La mayor afectación en general fue en: memoria de trabajo auditiva, velocidad de procesamiento/fluencia verbal y memoria declarativa verbal.
González-Blanch et al. 2006	Neurocognición en PEP	131 PEP 28 control	Batería múltiple (11 tests)	Afectación en (una vez controlados factores como sexo, CI premórbido, y años de escolarización): Velocidad de procesamiento y funcionamiento ejecutivo: $p<0.001$ Destreza motora: $p= 0.008$ Atención mantenida: $p= 0.002$.	Marcada afectación neurocognitiva en PEP .
Joyce et al. 2005	Neurocognición en PEP	93 PEP 50 control	Batería múltiple	Afectación en memoria de trabajo ($p<0.001$). 40% de la muestra presenta afectación cognitiva generalizada. CI premórbido bajo relacionado con inicio más temprano de la enfermedad ($p<0.05$).	Al inicio de la enfermedad la heterogeneidad cognitiva está presente entre los pacientes, con alta proporción (40%) con afectación cognitiva generalizada. Memoria de trabajo afectada en la mayoría. CI premórbido bajocomo factor de riesgo para inicio más temprano de la enfermedad.
Tuulio-Henriksson et al. 2004	Edad de inicio y funcionamiento cognitivo en esquizofrenia	237 esq	Batería múltiple	Afectación estadísticamente significativa en aprendizaje y memoria verbal ($p=0.002$). No asociación estadísticamente significativa con memoria de trabajo($p=0.16$) y CI($p=0.19$).	En pacientes con inicio temprano de la enfermedad las funciones de memoria verbal están afectadas.
Banaschewski et al. 2000	Relación entre neurocognición y sintomatología psicopatológica en esquizofrenia de inicio temprano	99 esq de inicio temprano	Batería neurocognitiva múltiple BPRS, SANS, SAPS	No relación significativa entre análisis de factores ortogonales y análisis de correlación canónica entre parámetros neurocognitivos y psicopatológicos Relación significativa entre alteraciones premórbidas (alteraciones desarrollo motor y lenguaje) o características inicio (edad, patrón más desorganizado ...).	Alteraciones premórbidas son factor de riesgo de mayor afectación neurocognitiva posteriormente (fundamentalmente en atención, fluidez verbal y razonamiento no verbal).
Mohamed S et al. 1999	Neurocognición en PEP esquizofrenia	94 esq (73 nunca medicados, 14 tto<1 semana, 7 tto<2 semanas). 305 control	Batería neurocognitiva múltiple (30 tests)	Mayor afectación cognitiva en pacientes. Tam del efect 0.75 cuando se comparan ambos grupos (en 25 de los 30tests). Mayor afectación en subescalas dígitos de WAIS (TE: -0.52)y comprensión (TE: -0.42).	Afectación neurocognitiva marcada en pacientes con esquizofrenia no causada por la duración de la enfermedad, tratamiento o institucionalización.

Tabla 5		Relación de Estudios Transversales en cognición en Esquizofrenia Crónica (EC) o de larga evolución			
AUTORES	ESTUDIO	OBJETO	N	TAMAÑOS DEL EFECTO	RESULTADOS
Irani F et al. 2010	Metanálisis de 29 estudios transversales y 14 estudios longitudinales	Neuropsicología en esquizofrenia de edad avanzada	(estudios transversales)= 2110 esq y 1738 controles. (estudios longitudinales)= 914 esq.	Resultados en estudios transversales: Tamaño del efecto en: <ul style="list-style-type: none"> Cognición global ($d = -1.19$) Dominios específicos neuropsicológicos ($d = -1.04$) CI estimado ($d = -0.84$) Lenguaje ($d = -1.30$) Memoria inmediata ($d = -1.25$) Función ejecutiva ($d = -1.14$) Resultados en estudios longitudinales: <ul style="list-style-type: none"> Cognición global ($d = -0.097$) Dominios neuropsicológicos específicos ($d = -0.11$) Moderadores influyen en resultados de est. Transversales y no en longitudinales: <ul style="list-style-type: none"> Edad Sexo Nivel de educación Raza Institucionalización Duración de enfermedad Sintomas + y - Medicación 	En seguimiento de 1-6 años estabilidad neurocognitiva en esq en edad tardía. En estudios transversales, afectación deficitaria en cognición global y en parámetros neurocognitivos individuales en relación a sus pares. En este caso influyen factores moderadores como son: Institucionalización, presencia de mayor sintomatología + y -, bajo nivel educación, edad avanzada, género masculino, posiblemente la raza y la edad de inicio y duración de la enfermedad. La medicación (dosis, etc.) aparentemente no influye.
Rajji & Mulsant, 2009	Metanálisis (29 estudios)	Relación entre cognición y edad de inicio de la esquizofrenia	PEP Esq inicio temprano Esq inicio tardío	$TE \geq 0.8$ em prácticamente todas las áreas cognitivas medidas em PEP y Esq inicio temprano. Esq inicio temprano mayor déficit que PEP en: aritmética, función ejecutiva, CI, velocidad de procesamiento y memoria verbal. Esq inicio tardío muestran afectación mínima en aritmética y vocabulario, pero mayor afectación en atención, fluidez, cognición global, CI y construcción visuoespacial.	Individuos con Esq de inicio temprano presentan déficits cognitivos generales severos, mientras que aquellos con Esq de inicio tardío presentan funciones cognitivas relativamente conservadas.
Rajji & Mulsant, 2008	Revisión (42 estudios; 19 longitudinales y 23 transversales)	Evolución de síntomas cognitivos en esquizofrenia de ≥ 50 años (<i>late-life schizophrenia</i>)	3560 (muestras pequeñas, principalmente de pacientes institucionalizados)	Baterías múltiples (en general evaluaciones neuropsicológicas limitadas).	Presentación de deterioro cognitivo en esquizofrenia a los 65 años, iniciándose en las habilidades visuoespaciales.

Tabla 5		Continuación			
AUTORES	ESTUDIO	OBJETO	N	TAMAÑOS DEL EFECTO	RESULTADOS
Cohen AS, et al. 2007	Metanálisis (13 estudios) y 1 estudio	Neuropsicología de la esquizofrenia deficitaria	Metanálisis: 365 esq déficit 552 esq no déficit 197 controles	Tamaño del efecto pequeño en 11 de los 15 parámetros cognitivos medidos. Tam efecto "medio" en 4 (en déficits): Lenguaje (ES=0.51; 95% CI= -1.81-2.83) Cognición global (ES=0.52; 95% CI= 0.23-0.82) Cognición social (ES=0.56; 95%CI= -2.09-3.21) Discriminación olfativa (ES=1.11; 95%CI=NA) Variabilidad en ES a través de las diferentes categorías medidas no es significativa (Ototal[61]= 53.82, P>0.05; Owithin[48]= 47.08, P>0.05).	Mayor afectación cognitiva en pacientes esquizofrénicos deficitarios que en no deficitarios [ES=0.41]. Los parámetros cognitivos afectados en esq deficitaria no siguen un patrón anatómico definido de afectación.
Twamley et al. 2006				Batería múltiple : Digits Backwards, Digits Forward, LNS	Déficits en todas la areas, con una relación directa entre mayor afectación negativa y peores resultados cognitivos.
Fioravanti M. et al. 2005	Metanálisis (113 estudios)	Déficits cognitivos en adultos con esquizofrenia	4365 esq. 3429 controles	Mayor diferencia significativa entre casos y controles en memoria(SMD -1.18[-1.31, -1.05] p<0.00001) y lenguaje (SMD -1.01 [-1.18, -0.85] p<.00001) y la menor en CI (SMD -1.01 [-1.13, -0.89] p<.00001). Datos de estudios basados en CI, memoria, lenguaje, función ejecutiva y atención muestran heterogeneidad significativa a través de los estudios (respectivamente χ^2 (46)= 185.07, χ^2 (57)=303.23 , χ^2 (35)=127.70, χ^2 (37)= 185.07, χ^2 (47)=111.18, todas las p al menos <0.0001).	Afectación significativa y consistente de inteligencia, memoria, lenguaje, atención y funciones ejecutivas en pacientes con esquizofrenia de larga evolución. Sin embargo, observan variabilidad significativa entre estudios, lo que sugiere una naturaleza multifacética de los déficits cognitivos en la población con esquizofrenia.
Silver et al. 2003			Esq crónica	Memoria de trabajo verbal. Memoria de trabajo espacial. Funcionamiento ejecutivo.	Memoria de trabajo principal afectación cognitiva en EC, la cual afecta limitando otras áreas cognitivas para una funcionalidad adecuada.

Relación de Metanálisis de Estudios Longitudinales						
AUTORES	ESTUDIO	OBJETO	N	TESTS NEUROPSICOLÓGICOS	SEGUIMIENTO	RESULTADOS
Mesholam-Gately et al. 2009	Metanálisis (47 estudios)	Neurocognición en primeros episodios (PE) de esquizofrenia. Estudios longitudinales y transversales	Esq 1º episodio=2204 Control= 2775	Batería múltiple (43 tests): <ul style="list-style-type: none"> • Memoria verbal inmediata • Atención: veloc. Procesamiento • Memoria no-verbal • Habilidad cognitiva general • Funciones lenguaje • Habilidades visoespaciales • Memoria verbal... y estrategias de aprendizaje • Función ejecutiva • Atención: memoria de trabajo 	Estudios longitudinales y transversales	Afectación moderada-grave en 10 dominios cognitivos en PE (tam. Efecto -0.64 a -1.20). similar a los déficits presentes en SOZ establecida. Afectación mayor en Memoria verbal inmediata (SMD= -1.20) y Velocidad de procesamiento (SMD= -0.96).
Szöke et al. 2008	Metanálisis (53 estudios)	Estudios longitudinales de cognición en esquizofrenia	Esq=2476 Control= 324	Batería: <ul style="list-style-type: none"> • Memoria: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Visual: Rey CFT, WMS ◦ Verbal: CVLT ◦ Lógica: WMS, HVLIT, RAVLT • Función ejecutiva: Lexical y Semantica VF, Stroop test, WCST, TMT-B. • Atención: Digit span, DSDT, Stroop, TMT-A. • Otros: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Formación conceptual verbal: similitudes ◦ Psicomotriz, Atención mantenida: Digit symbol ◦ Conceptualización visoespacial: Cubos ◦ Habilidades vocabulario: vocabulario ◦ Organización perceptiva: Rey CFT (copia) ◦ Nominación verbal: Boston Naming test 	Mínimo 1 mes (media: 4meses)	Mejoría en la mayoría de los parámetros cognitivos, probablemente debido la práctica (aprendizaje) más que a la rehabilitación cognitiva. La Fluidez Verbal Semántica permanece estable tanto en esquizofrénicos (SE= -0.02) como en controles (SE= 0.10) (posible endofenotipo).

Relación de trabajos de Revisión de Estudios Longitudinales en cognición en Esquizofrenia						
AUTORES	ESTUDIO	OBJETO	N	TESTS NEUROPSICOLÓGICOS	SEGUIMIENTO	RESULTADOS
Bozikas et al. 2011	Revisión de la literatura	Cognición en PE	1012	Batería múltiple	Min 12 meses	El deterioro cognitivo permanece estable
Lewandowski et al. 2011	Revisión de estudios	Comparación entre pacientes bipolares y con esquizofrenia	630	Batería múltiple	Estudios longitudinales	Los pacientes con esquizofrenia presentan deterioro antes del debut de la enfermedad que se pronuncia en los primeros años de enfermedad y permanece estable con posterioridad.

Tabla 7		Continuación				
AUTORES	ESTUDIO	OBJETO	N	TESTS NEUROPSICOLÓGICOS	SEGUIMIENTO	RESULTADOS
Gracia Domínguez et al. 2009	Revisión (58 estudios)	Correlación entre dimensiones psicopatológicas de la psicosis y cognición en psicosis no afectivas	5009	Batería múltiple	Estudios transversales y longitudinales.	Asociación significativa modesta entre síntomas negativos, desorganizados y déficits cognitivos. No asociación con psicopatología positiva y depresiva. Asociación independiente de edad, sexo y cronicidad de la enfermedad. Asociación altamente significativa entre síntomas negativos y fluidez verbal ($P=0.005$); desorganización y razonamiento y resolución de problemas ($p=0.004$) y atención/vigilancia ($p=0.03$).
Rajji et al. 2008	Revisión (42 estudios; 19 longitudinales y 23 transversales)	Evolución de síntomas cognitivos en esquizofrenia de ≥ 50 años (late-life schizophrenia)	3560	Baterías múltiples (en general evaluaciones neuropsicológicas limitadas)	Mínimo=1 año y Máximo=10 años.	Presentación de deterioro cognitivo en esquizofrenia a los 65 años, iniciándose en las habilidades visuoespaciales.
Ojeda et al. 2007	Revisión (30 estudios longitudinales)	Evolución de los síntomas cognitivos en esquizofrenia	1318	Baterías múltiples	Mínimo de 1 año.	Tendencia a que desde el inicio de la enfermedad ya están presentes síntomas cognitivos significativos que permanecen estables entre 2-5 años y cuyo deterioro se acentúa con la evolución de la enfermedad.
Matza et al. 2006	Revisión (9 estudios longitudinales)	Relación entre afectación cognitiva y cambios en funcionalidad	961	Baterías múltiples	Mínimo=3 meses Máximo=6 años.	Relación entre afectación cognitiva y afectación en la funcionalidad.
Kurtz et al. 2005	Revisión (10 estudios)	Déficits neurocognitivos a través del tiempo en esquizofrenia	834	Baterías múltiples: CI total, memoria verbal, memoria no verbal, habilidades verbales y visuales, Mini-mental, CERAD.	Mínimo de 1 año y máximo de 10 años. Media=3,92 años.	2 trayectorias: Estabilidad durante los primeros 5 años en PEP o esq crónicas <65 años. Esq >65 años deterioro cognitivo global (2,5 años).

Tabla 8 Relación de estudios longitudinales en cognición en UHR, PEP, y EC con periodo de seguimiento mínimo de 1 año (Modificado de Ojeda y cols., 2007)

AUTORES	N	TIPO	TESTS NEUROPSICOLÓGICOS	SEGUIMIENTO (AÑOS)	RESULTADOS
Moran et al. 1960	30	Esq	Vocabulario	6	Estabilidad.
Smith 1964	24	Esq	CI	8,4	Estabilidad.
Klonoff et al. 1970	66	Esq	WAIS	8	Mejoría.
Flekkoy et al. 1975	72	Esq	Asociación de palabras	16,6	Estabilidad, tendencia a mejoría.
Nuechterlein, 1985	14	Esq	CPT, Ds-CPT	1	Estabilidad.
Rund 1989	14	Esq+GC	Memoria CP, dígitos	4	Estabilidad.
Bilder et al. 1991	28	Esq	Batería 4 tests	1	Mejoría.
Sweeney et al. 1991	39	Esq	Batería 7 tests	1	Estabilidad en memoria, fluidez y memoria verbal y visual. Mejoría en memoria de reconocimiento, orientación y psicomotricidad.
Nuechterlein et al. 1992	17	Esq+GC	CPT, SPAN	1	Estabilidad en atención. Mejor estabilidad en memoria
Hoff et al. 1992	17	Esq, 1º episodio	Batería 7 tests	2	Mejoría en atención, concentración, velocidad psicomotriz, resolución y problemas conceptuales. Estabilidad en lenguaje y memoria verbal y espacial. Deterioro en memoria verbal.
Rund et al. 1993	22	Esq+GC	Backward masking	2	Estabilidad.
Nopoulos et al. 1994	35	Esq	Batería 5 tests	1 (n=17) 2 (n=18)	Estabilidad. Mejoría en atención y flexibilidad verbal.
Harvey et al. 1995	224	Esq geriátricos	MMSE	1	Estabilidad.
Rund y Landro 1995	22	Esq+GC	T. reacc, CPT, dígitos, memoria corta y largo plazo	1	Estabilidad con tendencia a la mejoría.
Waddington et al. 1996	41	Esq geriátricos	10 preguntas de orientación	5 y 10	Leve tendencia al deterioro.
Rund et al. 1997	14	Esq	Batería 4 tests	1-2	Estabilidad en memoria a largo plazo, flexibilidad y mejoría en memoria a corto plazo.
Russell et al. 1997	34	Esq	WAIS	19	Estabilidad.
Gold et al. 1999	49	Esq, 1º episodio	Batería 5 tests	5	Mejoría en CI manipulativo, estabilidad en CI verbal y empeoramiento en velocidad psicomotriz.
Ho et al. 1998					
Hoff et al. 1999	42	Esq+GC	Batería de 6 tests	2 y 5	Estabilidad.
Hofer et al. 2000	16	Esq, 1º episodio	Batería de 3 tests	2	Estabilidad.
Moritz et al. 2000		Esq	Batería de 4 tests	1	Estabilidad.

Tabla 8		Continuación			
AUTORES	N	TIPO	TESTS NEUROPSICOLÓGICOS	SEGUIMIENTO (AÑOS)	RESULTADOS
Friedman et al. 2001	118	Esq geriátricos+ GC y otros	MMSE, CDR	6	Estabilidad hasta edad de 65 años y deterioro para muestras de edad superior
Grawe et al. 2001	29	Esq	Batería de 6 tests	3	Deterioro respecto a situación en primer periodo
Heaton et al. 2001	142	Esq+GC	Batería de 9 tests	Media de 3	Estabilidad
Tuninger et al. 2001	18 de 34	Esq crónicos	Batería de 9 tests	2	Estabilidad
Albus et al. 2002	50+50	PEP + GC	Batería múltiple	2	Estabilidad
Caspi et al. 2002	44	Esq 1º episodio+ GC	Batería de 4 tests	Remitido el episodio psicótico	Deterioro en razonamiento espacial y velocidad de procesamiento. Estabilidad en medidas de atención y otros tipos de razonamiento abstracto
Friedman et al. 2002	124	Esq crónico	Batería múltiple	4	Emporamiento significativo en memoria verbal, velocidad psicomotriz y de procesamiento.
Townsend et al. 2002	83	Esq 1º episodio	Batería de 7 tests más WAIS y Esc Memoria Weschler	1	Estabilidad en todas las medidas
Brodaty et al. 2003	27	Esq geriátricos+ GC	MMSE, Camcog, AVD	1 y 5	Deterioro en todas las medidas
Stirling et al. 2003	37	Esq	Batería de 8 tests	10 y 12	Estabilidad en fluidez y memoria verbal, funciones ejecutivas. Deterioro en habilidades visuconstructivas y memoria visual
Hill et al. 2004	45+33	Esq+GC	Batería de 5 tests	2	Deterioro cognitivo global evidente desde el inicio de la enfermedad que se mantiene estable a lo largo del tiempo
Meagher et al. 2004	129	Esq geriátr.	MMSE, EXIT	3	Deterioro global en 25%
Hoff et al. 2005	21+8	Esq 1º episodio+GC	Batería de 12 tests	10	Esq y GC mejoría en funcionamiento intelectual verbal, Stroop color-word test y velocidad motora.
Milev et al. 2005	99	Esq 1º episodio	Batería múltiple	7	Esq mejoría más evidente en memoria visual inmediata.
Albus et al. 2006	71+71	PEP+GC	Batería múltiple	5	Afectación funcional en aquellos que presentaban alteraciones en atención, memoria verbal y velocidad de procesamiento
Chemersinski et al. 2006	334	Esq crónicos	MMSE, ADAS-L cog	6	Afectación neuropsicológica presente desde el inicio de la enfermedad que permanece estable a lo largo de los primeros 5 años. MMSE estable ADAS-L cog deterioro
Keefe et al. 2006	37+59+47	COPs+Esq 1º episodio+GC	Batería múltiple	6 meses y 1 año	Afectado en próximos la atención y velocidad de procesamiento. Mejoría con el tiempo en todos menos en los que desarrollan psicosis (estable)

Tabla 8		Continuación			
AUTORES	N	TIPO	TESTS NEUROPSICOLÓGICOS	SEGUIMIENTO (AÑOS)	RESULTADOS
Savla et al. (2006)	143+66	Esq crónica+GC	DRS	1	Estabilidad
Seidman et al. (2006)	26+59	Esq+GC	WAIS-R (vocabulario, block design, Digit Spam test	28 (a los 7 y 35 años	A los 7 años, pacientes Esq afectación cognitiva sobretodo la atención y memoria de trabajo; a los 35años empeoramiento en ambos test de WAIS.
Niendam et al. (2007)	35	UHR	Batería múltiple	8,3 meses	50% mejora en velocidad de procesamiento y memoria visual. 50% estabilidad.
Rund et al. (2007)	207/138/11	Esq. 1º episodio	Batería múltiple (8 tests	Inicio, 1 año y 2 años	Estabilidad global. Mejor ajuste académico premórbido predice menor déficit en memoria de trabajo en T0, 1 año y 2 años. Peores resultados en memoria de trabajo y aprendizaje verbal están relacionados con mayor número de recaídas durante el 1º año.
Frangou et al. (2008)	20+20	Esq. Inicio temprano + GC	Batería de 5 tests	4	Estabilidad en general (durante la adolescencia. Deterioro en memoria verbal inmediata y atención. Mejoría en velocidad de procesamiento.
Wölwer et al. (2008)	125	Esq 1º episodio	Batería de 7 tests	1	Estabilidad. TMT test como mejor predictor de posible deterioro cognitivo.
Eberhard et al. (2009)	162	Esq	Batería de 11 tests	5	Mejoría de memoria verbal y habilidad visuoespacial en pacientes en remisión. No relación directamente significativa entre cognición y remisión, si con funcionamiento vocacional y social.
Kremen et al. (2010)	15+ 10	GC+ Esq.	PPVTest	33	Pacientes que desarrollan la enfermedad presentan deterioro del vocabulario receptivo durante la infancia y un deterioro (aunque más lento entre infancia y edad media de vida.
Becker et al. (2010)	41+ 17	UHR + GC	Batería múltiple	T0 y 18 meses	Estabilidad cognitiva durante primer episodio psicótico. Afectación de la memoria verbal previa al PEP.
Fusar-Poli et al. (2010)	15	UHR	Memoria de trabajo espacial y neuroimagen (fMRI)	T0 y 12 meses	Mejoría leve en el rendimiento en la prueba cognitiva.
Bonner-Jackson et al. (2010)	244	Esq	Velocidad de procesamiento, memoria de trabajo	20 años	Estabilidad del rendimiento cognitivo.
Reichenberg et al. 2010	1037	UHR	Adquisición de conocimiento verbal y visual, razonamiento, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, atención, habilidades visuoespaciales	30 años	Los pacientes presentan pronto en su vida (años entre 7-13 dificultades significativas con acentuación de las habilidades de razonamiento verbal, atención, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento.

Tabla 8		Continuación				
AUTORES	N	TIPO	TESTS NEUROPSICOLÓGICOS	SEGUIMIENTO (AÑOS)	RESULTADOS	
Jepson et al. 2010	53	PE	Inteligencia Weschler	5 años	No diferencias. Estabilidad del CI.	
Shah et al.(2011)	Revisión de 3898 estudios	Esq crónica	Batería múltiple	Varios	Las evidencias son mixtas pero apuntan a una leve mayoría de estudios que sugieren deterioro leve en esta etapa de la enfermedad.	
Lin et al. (2011)	230	UHR	Aprendizaje y memoria verbal, velocidad de procesamiento, atención, fluidez verbal, cognición general	7,26 años	Deterioro en todas los dominios específicos estudiados pero no en cognición general. Algunos de estos indicadores predicen con éxito el rendimiento funcional futuro.	
Scott Stroup et al. (2011)	1158 pacientes	Esq	Batería múltiple	18 meses	La mayoría de los pacientes permanecen estables o mejoran.	
Horan et al. (2011)	55	PEP	Cognición social	12 meses	Estabilidad en déficits.	
Liu et al. (2011)	62	PEP	Funciones ejecutivas	3 años	El rendimiento permanece estable.	

Esq= esquizofrenia; GC=grupo control; UHR=Ultra High Risk (pacientes de alto riesgo);COPS= Criterios de Estado Prodrómico en pacientes de alto riesgo; PEP= primer episodio psicótico.

como el descrito por Hutton et al.¹⁰ o Pantelis et al.¹¹ en la capacidad de atención.

Existe una tendencia a la gradación de la severidad del deterioro cognitivo en función del grupo estudiado: en PEP los déficits cognitivos son más leves que en pacientes con EC y más acentuados que en cohortes de pacientes de HR⁸.¹²⁻¹⁵. Este deterioro cognitivo en PEP no podría atribuirse a factores de tratamiento o institucionalización ya que está presente incluso en pacientes "naïve" a la medicación antipsicótica¹⁶.

Los estudios de PEP no muestran un patrón de afectación cognitiva diferente al del resto de grupos de pacientes con esquizofrenia. Esta afectación tiende a ser generalizada afectando a todos los dominios estudiados. Riley et al.¹⁷ encontraron principalmente déficits en el aprendizaje verbal. Otros grupos han mostrado resultados específicos de afectación de las funciones ejecutivas^{10, 18}. Pero en el conjunto de estudios se aluden a deterioro en planificación, iniciación, inhibición, atención inmediata y sostenida, flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo y fluidez verbal^{15, 19-21}. González-Blanch et al.²² en una muestra de 131 pacientes que comparan con 28 controles sanos, hallan que el deterioro es más marcado en otras funciones como velocidad de procesamiento, funcionamiento ejecutivo, destreza motora y atención sostenida.

Otra de las preguntas que estos estudios afrontan es cuándo aparece el deterioro cognitivo en la persona que presenta un PEP. Joyce et al.¹⁵, comparan 93 PEP con 50 controles sanos. En el momento del diagnóstico, los pacientes ya presentan el deterioro, un 40% de ellos con una afectación cognitiva generalizada.

Los estudios transversales que han evaluado la presencia de factores premórbidos, coinciden en señalar la relación entre variables premórbidas y la severidad y extensión del deterioro. Así, ciertos trastornos del desarrollo lenguaje y motor o características como la edad de inicio de la enfermedad, constituyen factores de riesgo para una mayor afectación en atención, fluidez verbal y razonamiento no verbal²³. El C.I. premórbido parece ser otro de los factores más relevantes y repetido según el metanálisis de 18 estudios de Woodberry et al.²⁴. No obstante un C.I. más bajo podría estar además asociado a subtipos de enfermedad de aparición más precoz tal y como sugieren los resultados de Joyce et al.¹⁵ pero que contradice los hallazgos previos de Tuulio-Henriksson et al.²⁵. Otro de los factores que habitualmente se analiza es el "período de psicosis no tratada" (DUP). Por ejemplo, Lappin et al.²⁶ observan que a mayor duración del DUP (definido como el periodo entre la aparición de fenómenos psicóticos y el primer contacto con servicios de salud mental), mayor afectación neurocognitiva existe en el PEP, fundamentalmente en las áreas de CI verbal, aprendizaje verbal y memoria de trabajo verbal.

3.- Neurocognición en esquizofrenia crónica o de larga evolución

Los resultados de los estudios realizados en poblaciones de personas con EC coinciden de manera casi unánime en observar un deterioro generalizado de todos los dominios cognitivos (Tabla 5). Esto es refrendado por los metanálisis que analizan conjuntamente este tipo de estudios. Así, Irani et al.²⁷, en un meta-análisis reciente que evalúa la neurocognición en pacientes de edad avanzada concluyen que los resultados de estudios transversales demuestran un déficit tanto en la cognición global como en parámetros neurocognitivos individuales (lenguaje, memoria inmediata, función ejecutiva y CI global) en relación al grupo control. Adicionalmente señalan un conjunto de variables que pudieran acentuar el deterioro cognitivo en estos subgrupos: edad avanzada, sexo masculino, mayor institucionalización, presencia de mayor sintomatología, bajo nivel educativo, la raza, una edad de inicio más temprana y mayor duración de la enfermedad. No obtienen resultados concluyentes sobre la influencia de la medicación antipsicótica.

¿Existe un perfil de deterioro cognitivo específico para la EC? La respuesta parece ser negativa. Fioravanti et al.²⁸, publican un meta-análisis en el que identifican un significativo y consistente deterioro en inteligencia, memoria, lenguaje, atención y funciones ejecutivas en una muestra de 4.365 pacientes con esquizofrenia avanzada. A pesar de ello, también se encuentra una variabilidad significativa entre estudios lo que, en opinión de los autores, apunta a una naturaleza multifacética de la afectación cognitiva en la esquizofrenia. En un estudio más reciente de Sponheim et al.²⁹ los autores concluyen que en la esquizofrenia crónica el deterioro cognitivo es generalizado y más acusado que en las muestras de PEP especialmente en tareas de resolución de problemas y de psicomotricidad.

Numerosos grupos se han centrado específicamente en el estudio de la memoria de trabajo proponiendo que se trate de una característica central de la esquizofrenia, y sugieren alteraciones en pruebas de memoria de trabajo visuoespacial, "*Delayed response (DR) task*", y otros paradigmas de memoria de trabajo^{10, 30-47}. Twamley et al.^{42, 48} examinaron la memoria verbal a corto plazo, la memoria de trabajo y la secuencia de números y letras en una muestra amplia de pacientes. Describieron déficits en todas las tareas, con una relación directa entre mayor afectación de sintomatología negativa y peores resultados en estas tareas. Silver et al.⁴⁹ investigaron los déficits en la memoria de trabajo verbal y espacial y su efecto en medidas ejecutivas. Concluyeron que la memoria de trabajo es la principal afectación deficitaria cognitiva en la EC, limitando a su vez a otras áreas cognitivas para una funcionalidad adecuada.

Otra de las preguntas es si las distintas funciones cognitivas se deterioran con la misma velocidad. Es difícil res-

ponder a esta cuestión mediante la metodología de los estudios transversales. Rajji y Mulsant⁵⁰ encontraron en una muestra de 3.560 pacientes con EC un marcado deterioro en funciones ejecutivas, habilidad visoespacial y fluidez verbal, con menor afectación en memoria, atención y memoria de trabajo. Curiosamente, éstos han sido los dominios que han mostrado una disfuncionalidad más marcada en las fases iniciales de la enfermedad, lo cual ha sido interpretado por los autores como que los dominios más afectados en el inicio no presentan un registro de progresión, mientras que aquellos que aparecen más tarde son más progresivos y continúan deteriorándose a lo largo del tiempo.

El momento del inicio de la enfermedad también puede influir en la severidad del deterioro cognitivo después de años de evolución de la enfermedad. Los mismos autores un año más tarde⁵² compararon en un metanálisis los déficits cognitivos en individuos con inicio temprano, con inicio tardío y adultos con PEP. Los individuos con esquizofrenia de inicio temprano presentan déficits cognitivos generales severos, mientras que aquellos con inicio tardío presentan funciones cognitivas relativamente conservadas, sufriendo de manera más restringida una afectación en la atención, fluidez verbal, cognición global, CI y habilidades visoespaciales. Además, el patrón cognitivo encontrado sugiere que estos déficits son específicos y no sólo resultado de la edad avanzada.

B.- Estudios longitudinales

La hipótesis del deterioro neuropsicológico progresivo en la esquizofrenia que sugieren los resultados de los estudios transversales encuentra escaso o nulo apoyo en los resultados de los estudios longitudinales. Inicialmente predominó la hipótesis del deterioro progresivo, compatible con el postulado tradicional de la evolución de la esquizofrenia hacia el defecto^{52, 53}. Sin embargo, veinte años después, las evidencias procedentes de los estudios longitudinales han ido apuntando reiteradamente en la dirección opuesta: la estabilidad de los déficits cognitivos en la esquizofrenia. En ello coinciden los dos metanálisis (ver Tabla 6) y las cuatro revisiones realizadas en relación con ello (ver Tabla 7). El resto de estudios propios de equipos individuales se detallan en la Tabla 8.

El meta-análisis de Szöke⁵⁴ analiza un total de 53 estudios longitudinales de cognición en esquizofrenia. Con un total de 2.476 pacientes, los autores incluyen estudios longitudinales en pacientes adultos con esquizofrenia con un período de seguimiento mínimo de un mes. El tiempo medio de seguimiento fue de 4 meses y la edad media de los pacientes de 37 años. Solamente 12 de los 53 estudios analizados incluyen grupo control (n total=324). Los pacientes con esquizofrenia presentan a lo largo del tiempo mejoría significativa en la mayor parte de los parámetros

cognitivos medidos, así como los controles, que muestran niveles similares de mejoría excepto en un test de atención (*Stroop*). Este fenómeno podría explicarse por el aprendizaje test-retest presente en todos los grupos.

Otro meta-análisis posterior⁵⁵, reúne un total de 47 estudios longitudinales y transversales publicados entre 1994 y 2008, de cognición en PEP (excluyen psicosis afectivas, trastornos de personalidad susceptibles de psicosis y síndromes de alto riesgo clínico). Analizan los resultados de 10 áreas cognitivas. Los hallazgos sugieren una afectación significativa ya presente en el primer episodio, similar al grado presente en la enfermedad ya instaurada, y con afectación máxima en áreas de memoria verbal inmediata y velocidad de procesamiento. Encuentran también una afectación más extensa del C.I. en los PEP respecto al periodo premórbido. Sin embargo, cuando comparan dicha situación con fases más tardías de la enfermedad, observan que la diferencia no es significativa, concluyendo así que el deterioro se produce entre la fase pre-mórbida y la fase de PEP seguido por una estabilidad en el déficit global.

Sin embargo, otras revisiones realizadas apuntan a una mayor complejidad en los hallazgos. Es probable que la evolución del deterioro cognitivo varíe en función del grupo de pacientes estudiado y que su ritmo sea también distinto en función del estadio de la enfermedad (PEP frente a esquizofrenia en edades medias de la vida). En la Tabla 7 se detallan todos los estudios longitudinales analizados para esta revisión.

Kurtz et al.⁵⁶, en una revisión de 10 estudios longitudinales sobre la trayectoria neurocognitiva a lo largo del tiempo en esquizofrenia (n=834), encuentran dos trayectorias diferentes de los déficits cognitivos en función del estado funcional (lo definen como institucionalizado o en comunidad) y de la edad del paciente (joven, mediana edad o anciano). Los resultados en pacientes en comunidad (edades entre 20 y 65 años) sugieren una afectación cognitiva generalizada evidente en comparación con controles, y estable en la mayoría de dominios cognitivos a lo largo de los 5 años de seguimiento. Los estudios realizados en pacientes mayores a 65 años ofrecen otros resultados. Como se trata de pacientes más deteriorados, la evaluación cognitiva en esta población se suele restringir a medidas del estatus mental general (ej.: *Mini mental state*), de *screening* (ej.: CERAD) o valoraciones cognitivas de demencia breves. Los resultados sugieren que en pacientes en la 5ª década de la vida, el empeoramiento cognitivo general es más marcado tras un seguimiento longitudinal de 10 años, mientras que en aquellos pacientes que se encuentran en la 6ª década, este empeoramiento cognitivo general es evidente ya a los 2,5 años.

Teniendo en cuenta esta heterogeneidad de la evolución del deterioro cognitivo, atendiendo a los estudios longitudinales, podemos concluir:

- El deterioro cognitivo ya está presente antes del inicio de la enfermedad.

Esta aseveración depende del momento al que consideremos "inicio" o "debut" de la enfermedad, habitualmente la aparición del primer episodio con síntomas psicóticos. En este sentido, son los estudios longitudinales en poblaciones HR o UHR concluyen que las alteraciones cognitivas están ya presentes antes del PEP.

Estudios prospectivos han encontrado que individuos con HR presentan mayor afectación de la atención en la infancia que la población general^{57, 58}. Keefe et al.⁵⁹ realizaron un seguimiento de un año a pacientes que reunían los criterios de "estado prodrómico" con riesgo elevado de psicosis y los compararon con dos grupos: uno de PEP y otro de controles sanos. Los individuos con riesgo presentaron peores resultados que los controles, pero mejores que los individuos de PEP en las evaluaciones a los seis y 12 meses. En el estado prodrómico presentaban mayor afectación la atención y la velocidad de procesamiento y es mayor en aquellos que posteriormente desarrollaron psicosis. Por el contrario, aquéllos que no la desarrollaban no presentaban diferencias significativas en relación con los controles.

Un estudio reciente⁶⁰ reúne un grupo de 41 personas con UHR y 17 controles, con evaluación basal y longitudinal a los 18 meses. Los autores señalan que 17 de los 41 individuos UHR desarrollaron una psicosis entre la primera y segunda valoración. Obtienen resultados graduados en función de la severidad de los pacientes: a) el subgrupo que desarrolla la psicosis no sufre un empeoramiento significativo entre evaluaciones; b) el subgrupo UHR presenta una mejoría entre las dos evaluaciones; c) el subgrupo control presenta mejores resultados que el grupo UHR y que aquel que desarrolla la psicosis en aprendizaje verbal, memoria y fluencia verbal desde la primera evaluación.

Pero el estudio que mayor tiempo de seguimiento ha realizado a muestras de población general es el del grupo de Reichenber et al.⁶¹. Su investigación incluye 1.037 casos seguidos durante un total de 30 años con una tasa de retención altísima (93%) situándole como un estudio de referencia en este campo. Las conclusiones de la investigación revelan que los casos que terminan evolucionando a una psicosis presentaron desde estadios muy tempranos en la vida, déficits en habilidades verbales y visuales, y en tareas de conceptualización, que no se acentuaban una vez que debutaban con la enfermedad. Sin embargo, otros déficits como la velocidad de procesamiento, la atención, la memoria de trabajo y la capacidad de resolución de problemas espaciales disminuía significativamente tras la enfermedad independientemente del nivel premórbido alcanzado.

- Durante los primeros meses/años de evolución del PEP, el deterioro cognitivo se mantiene estable aunque es probable que haya grupos con distintos patrones evolutivos.

Algunos grupos señalan un deterioro cognitivo presente ya desde el inicio de la enfermedad pero que evoluciona hasta normalizarse durante el primer y segundo año tras iniciar tratamiento. En este modelo coinciden los estudios de dos grupos^{62, 63} en los que, los pacientes con PEP presentaron peores resultados que controles en todas las áreas cognitivas estudiadas. Sin embargo, a los cinco años se encontraron mejorías en la mayoría de los dominios cognitivos, sin diferencias significativas entre pacientes y controles. Solamente la fluidez verbal y la memoria mejoraban menos en las personas con esquizofrenia que en los controles.

Sin embargo otros estudios llegan a conclusiones algo más complejas en relación a una estabilidad homogénea del deterioro cognitivo. Por ejemplo, Hill et al.⁶⁴ creen que algunos dominios cognitivos, como la memoria y la percepción visual mejoran precozmente (a las seis semanas de tratamiento). Otras como la memoria verbal requieren seis meses para normalizarse y el resto se mantiene estable durante los dos primeros años. Frangou et al.⁶⁵ en un estudio en individuos con inicio temprano (antes de los 17 años) comparándolos con controles, no observan diferencias significativas con las personas sanas en el C.I. y en planificación. Sin embargo, describen un mayor deterioro a los cuatro años de inicio de la enfermedad en memoria verbal y atención y una mejoría en la velocidad de procesamiento.

Otros grupos⁶⁶⁻⁷² observan también una estabilidad del deterioro cognitivo durante los primeros primeros años de seguimiento, incluido el rendimiento intelectual general⁷³ y parámetros de cognición social⁷⁴. Sin embargo, el curso no es homogéneo en todas las personas que sufren esquizofrenia: los pacientes con un buen nivel de funcionamiento académico premórbido presentan mejores puntuaciones en la memoria de trabajo en todo el período y la presencia de déficits más severos en la memoria de trabajo y aprendizaje verbal está relacionada con un mayor número de recaídas durante el primer año, pero no así durante el segundo. Esta afirmación se ve ratificada en estudios más recientes con tiempos de seguimiento de hasta 20 años⁷⁵.

Trabajos más recientes tienden a valorar la relación entre la afectación del deterioro neurocognitivo al inicio de la enfermedad y la capacidad funcional (social, laboral, etc.). En esta línea, destaca el estudio realizado por Milev et al.⁷⁶ que demuestra que la atención y sintomatología negativa predicen el funcionamiento psicosocial global a los 7 años. Esta asociación entre la evolución del deterioro cognitivo y su repercusión funcional ha sido apreciada también en pacientes UHR. Niendam et al.⁷⁷ sugieren dos tipos de evolución: pacientes que mejoran en la velocidad de procesamiento y memoria visual (el 50% de la muestra) e igualmente en su funcionalidad 8 meses después. Por el contrario, el otro 50%, que no mejora desde el punto de vista funcional, presenta una estabilidad del deterioro cognitivo a lo largo del tiempo.

- Faltan datos aún para determinar si el deterioro cognitivo avanza o se mantiene estable en la esquizofrenia de larga evolución (EC).

Al igual que los estudios transversales, los estudios longitudinales en EC cuentan con la limitación de emplear escalas cognitivas simples. Los estudios en su conjunto tienden a coincidir, nuevamente, en la relativa estabilidad del deterioro cognitivo. A esta conclusión llegan Chemerinski et al.⁷⁸ en un seguimiento de seis años, Rund⁶⁶ durante un seguimiento de 1 y 2 años y Wölberg⁷⁹ en otro de un año de duración.

Otros grupos, no asumen la estabilidad del deterioro cognitivo. Por ejemplo, Friedman et al.⁸⁰ en un estudio con 124 pacientes institucionalizados observan que al cabo de cuatro años existe un deterioro objetivable estable en memoria verbal, velocidad de procesamiento y velocidad psicomotriz, en especial cuando las muestras son comparadas con otros trastornos psiquiátricos como el trastorno bipolar⁸¹.

La hipótesis del deterioro cognitivo progresivo viene apoyada por los resultados de Meagher et al.⁸² que señalan un deterioro cognitivo del 25% de la muestra siendo mayor en hombres que en mujeres. Kremen et al.⁸³, en el estudio con el seguimiento más largo (33 años) a una muestra de 25 personas a los que se les administra un test de vocabulario a la edad de 5 o 9 años y posteriormente hacia los 40 años. De estos 25 pacientes 10 desarrollan una esquizofrenia. Los pacientes que desarrollan la enfermedad presentaban deterioro del vocabulario receptivo durante la infancia y un deterioro (aunque más lento) entre la infancia y edad media de vida.

Seidman et al.⁸⁴ en uno de los estudios longitudinales más largos realizados hasta el momento, reúne una muestra de 85 individuos evaluados con dos subtests del WAIS-R (Vocabulario y Cubos) a la edad de siete años y posteriormente a los 35 (seguimiento de 28 años). Concluyen que aquellas personas que posteriormente desarrollaron una esquizofrenia, a la edad de siete años ya presentaban ciertas alteraciones significativas especialmente en atención, habilidad verbal y memoria de trabajo. Cuando cumplen los 35 años, observan un deterioro cognitivo significativo en los que sufren esquizofrenia en las dos tareas evaluadas, y también en la escala global de C.I.

El ritmo de avance del deterioro cognitivo podría variar en función de la edad del paciente. En este sentido Rajji et al.⁵⁰, en una revisión de 42 estudios, siendo 19 de éstos longitudinales, muestran que en los pacientes con esquizofrenia de inicio tardío, el declive cognitivo más pronunciado se inicia alrededor de los 65 años, afectando en primer lugar a las habilidades visoespaciales. Esta conclusión se ve limitada por los cortos períodos de seguimiento de estos estudios en muestras principalmente institucionalizadas. Sin embargo, una revisión más reciente de Irani et al.²⁷ que incluye tanto estudios transversales como longitudinales, concluye que el de-

terioro cognitivo observado en pacientes mayores de 65 años seguidos en el tiempo durante periodos varios de entre 1 y 6 años, no evidencia progresión en el deterioro cuando se llevan a cabo los ajustes adecuados en variables sociodemográficas tales como el nivel educativo premórbido. A pesar de ello, las revisiones realizadas por Rajji et al.⁵⁰ y por Shah et al.⁸⁵, en el 2011 establecen que son mayoría los estudios que muestran que la población de pacientes mayores con esquizofrenia crónica presentan un deterioro significativo respecto a otros periodos de la enfermedad independientemente de la presencia o no de otros factores de riesgo.

La mayoría de los estudios coinciden en relacionar el deterioro cognitivo con su impacto funcional. Friedman et al.⁸⁰ hallan que los cambios cognitivos evolutivos predicen también cambios en el estatus funcional, conclusión ratificada posteriormente por Eberhard et al.⁸⁶.

DISCUSIÓN

La respuesta a la cuestión sobre si el deterioro cognitivo de la esquizofrenia es progresivo o permanece estable depende de la metodología de los estudios que consultemos. De acuerdo con los resultados transversales el deterioro cognitivo de la esquizofrenia avanza progresivamente a medida que lo hace la enfermedad. Según los resultados longitudinales el deterioro tiende a permanecer estable una vez que aparece.

La mayoría de los estudios transversales confirma que el deterioro cognitivo progresa a medida que lo va haciendo la enfermedad. Las cohortes de pacientes con EC presentan una severidad claramente mayor a la que presentan PEP, y éstos, a su vez, mayor que personas sanas. Según estos datos no hay un perfil de deterioro cognitivo específico para cada grupo: afecta de manera generalizada a todas las funciones y podría estar presente antes de que la enfermedad debuta. En las muestras de HR, las personas que progresan hacia la enfermedad presentan mayor deterioro que aquéllos que no lo hacen, confirmando así a la neurocognición como uno de los posibles endofenotipos de la esquizofrenia, y facilitando la detección de factores genéticos implicados en la vulnerabilidad a la esquizofrenia.

Estos resultados son compatibles con la concepción tradicional de la esquizofrenia como una enfermedad que avanza hacia del deterioro de todas las funciones mentales: la kraepeliniana "*dementia praecox*". El método transversal facilita la exploración de una posible relación entre variables pero no permite la determinación de una relación causa-efecto entre las mismas. La comparación de muestras procedentes de cohortes históricas distintas es problemática: se trata de poblaciones que han sido sometidas a diferentes variables (modelos educativos, familiares, alimenticios, estimulación ambiental, tratamientos farmacológicos y rehabilita-

dores, modelos de atención sanitaria y modas diagnósticas) que influyen claramente en el nivel cognitivo premórbido y la evolución del deterioro neuropsicológico una vez que la enfermedad se hace presente.

Por eso no debe extrañar la llamativa divergencia entre los resultados de estudios transversales y longitudinales. Teniendo en cuenta estos últimos, el deterioro cognitivo ya está presente antes de que la enfermedad debute. En segundo lugar, una vez que la esquizofrenia debuta, el deterioro tiende a permanecer estable, cuando no mejora, con el inicio del tratamiento antipsicótico durante los primeros meses (incluso dos años). Es probable que algunas funciones cognitivas mejoren más que otras: la velocidad de procesamiento y la capacidad y memoria visual parecen mejorar^{64, 65}, mientras que la memoria verbal y la atención no muestran una evolución tan favorable. Finalmente, tenemos una gran laguna de conocimientos sobre lo que sucede con la evolución del deterioro cognitivo en EC. Los estudios tienen tamaños muestrales reducidos (Tabla 7), seguimientos cortos, o medidas del deterioro poco finas. Por todo ello, las evidencias empíricas son de calidad más baja. Los datos sugieren, no obstante, que el deterioro permanece estable durante las edades medias de la vida y que al final de la madurez (65 años) pudiera darse un incremento en la velocidad de la progresión.

Sin embargo los estudios longitudinales publicados también presentan limitaciones. La principal: los períodos de seguimiento son demasiado cortos. Sólo existen 35 estudios que superan el año de seguimiento y dos estudios que excepcionalmente superan los 28 años⁸³.

Por ello, creemos que la respuesta sobre la progresión del deterioro cognitivo en la esquizofrenia sigue en 2012 sin una respuesta definitiva. Hay datos a favor y en contra de la hipótesis de la estabilidad. Quizás, y de mayor relevancia, hay sospechas de que la progresión no tenga un ritmo constante sino que alterne períodos de progresión con otros de estabilidad desde los años premórbidos silentes hasta la época de senectud. Sin embargo, es necesario que se inicien y mantengan estudios prospectivos muy prolongados. Somos conscientes de la dificultad ya que implicarán a dos o tres generaciones de investigadores distintas, pero el desconocimiento sobre el curso evolutivo de la esquizofrenia es demasiado amplio y contrasta con la amplitud de información de la que disponemos para otras áreas de la fisiopatología de la esquizofrenia.

BIBLIOGRAFÍA

- Ojeda N, Sánchez P, Elizagárate E, Yoller AB, Ezcurra J, Ramírez I, et al. Course of cognitive symptoms in schizophrenia: a review of the literature. *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35(4):263-70.
- Testa R, Wood J, Pantelis C. Schizophrenia. In: Wood SJ, Allen NB, Pantelis C, eds. *The Neuropsychology of mental illness*. Cambridge: Cambridge University Press, 2009; p. 378-88.
- Hawkins K, Addington J, Keefe R, Christensen B, Perkins D, Zipurksy R, et al. Neuropsychological status of subjects at high risk for a first episode of psychosis. *Schizophr Res*. 2004;67(2-3):115-22.
- Bartók E, Berecz R, Glaub T, Degrell I. Cognitive functions in prepsychotic patients. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005;29(4):621-5.
- Brewer WF, Francey SM, Wood SJ, Jackson HJ, Pantelis C, Philips LJ, et al. Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later developed first episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*. 2005;162(1):71-8.
- Wood SJ, Pantelis C, Proffitt T, Phillips L, Stuart G, Buchanan J, et al. Spatial working memory ability is a marker of risk-for-psychosis. *Psychol Med*. 2003;33(7):1239-47.
- Myles-Worsley M, Ord LM, Ngiralmu H, Weaver S, Blailes F, Faraone SV. The Palau Early Psychosis Study: neurocognitive functioning in high-risk adolescents. *Schizophr Res*. 2007;89(1-3):299-307.
- Simon AE, Cattapan-Ludewig K, Zmilacher S, Arbach D, Gruber K, Dvorsky DN, et al. Cognitive functioning in the schizophrenia prodrome. *Schizophr Bull*. 2007;33(3):761-71.
- Moritz S, Andresen B, Perro C, PERSIST Study Group, Schickel M, Krausz M, et al. Neurocognitive performance in the first-episode and chronic schizophrenic patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2002;252:33-7.
- Hutton S, Puri B, Duncan LJ, Robbins T, Barnes T, Joyce E. Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychol Med*. 1998;28(02):463-73.
- Pantelis C, Wood SJ, Proffitt TM, Testa R, Mahony K, Brewer WJ, et al. Attentional set-shifting ability in first-episode and established schizophrenia: relationship to working memory. *Schizophr Res*. 2009;112(1-3):104-13.
- Brewer WJ, Francey SM, Wood SJ, Jackson HJ, Pantelis C, Phillips LJ, et al. Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *Am J Psychiatry*. 2005.
- Eastvold A, Heaton R, Cadenhead K. Neurocognitive deficits in the (putative) prodrome and first episode of psychosis. *Schizophr Res*. 2007;93(1-3):266-77.
- Fusar-Poli P, Broome MR, Matthiasson P, Williams S, Brammer M, McGuire P. Effects of acute antipsychotic treatment on brain activation in first episode psychosis: an fMRI study. *European neuropsychopharmacology*. 2007;17(6-7):492-500.
- Joyce EM, Hutton SB, Mutsatsa SH, Barnes TRE. Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry*. 2005;187(6):516-22.
- Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt S, Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(8):749.
- Riley EM, McGovern D, Mockler D, Doku VCK, Óceallaigh S, Fannon DG, et al. Neuropsychological functioning in first-episode psychosis—evidence of specific deficits. *Schizophr Res*. 2000;43(1):47-55.
- Chan RCK, Chen EYH, Cheung EFC, Chen RYL, Cheung H. The components of executive functioning in a cohort of patients with chronic schizophrenia: a multiple single-case study design. *Schizophr Res*. 2006;81(2):173-89.
- Hutton S, Murphy F, Joyce E, Rogers R, Cuthbert I, Barnes T, et al. Decision making deficits in patients with first-episode and chronic schizophrenia. *Schizophr Res*. 2002;55(3):249-57.
- Ojeda N, Sanchez P, Pena J, Elizagárate E, Yoller AB, Larumbe J, et al. Verbal fluency in schizophrenia: does cognitive performance reflect the same underlying mechanisms in patients and healthy controls? *J Nerv Ment Dis*. 2010 Apr;198(4):286-91.
- Peña J, Ojeda N, Segarra R, Eguiluz JI, García J, Gutiérrez

- M. Executive functioning correctly classified diagnoses in patients with first-episode psychosis: Evidence from a 2-year longitudinal study. *Schizophr Res.* 2011 03;126(1-3):77-80.
22. González-Blanch C, Crespo-Facorro B, Álvarez-Jiménez M, Rodríguez-Sánchez JM, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, et al. Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *J Psychiatr Res.* 2007 12;41(11):968-77.
 23. Banaschewski T, Schulz E, Martin M, Remschmidt H. Cognitive functions and psychopathological symptoms in early-onset schizophrenia. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2000;9(1):11-20.
 24. Woodberry K, Giuliano A, Seidman L. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry.* 2008;165(5):579-87.
 25. Tuulio-Henriksson A, Partonen T, Suvisaari J, Haukka J, Lönnqvist J. Age at onset and cognitive functioning in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry.* 2004;185(3):215-9.
 26. Lappin JM, Morgan KD, Morgan C, Dazzan P, Reichenberg A, Zanelli JW, et al. Duration of untreated psychosis and neuropsychological function in first episode psychosis. *Schizophr Res.* 2007;95(1-3):103-10.
 27. Irani F, Kalkstein S, Moberg EA, Moberg PJ. Neuropsychological Performance in Older Patients With Schizophrenia: A Meta-Analysis of Cross-sectional and Longitudinal Studies. *Schizophr Bull.* 2011;37(6):1318-26.
 28. Fioravanti M, Carlone O, Vitale B, Cinti ME, Clare L. A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychol Rev.* 2005;15(2):73-95.
 29. Sponheim S, Jung R, Seidman L, Mesholam-Gately R, Manoach D, O'Leary D, et al. Cognitive deficits in recent-onset and chronic schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2010;44(7):421-8.
 30. Sacchetti E, Galluzzo A, Panariello A, Parrinello G, Cappa S. Self-ordered pointing and visual conditional associative learning tasks in drug-free schizophrenia spectrum disorder patients. *BMC Psychiatry.* 2008;8(1):6.
 31. Brahmabhatt SB, Haut K, Csernansky JG, Barch DM. Neural correlates of verbal and nonverbal working memory deficits in individuals with schizophrenia and their high-risk siblings. *Schizophr Res.* 2006;87(1-3):191-204.
 32. Vance A, Hall N, Bellgrove M, Casey M, Karsz F, Maruff P. Visuospatial working memory deficits in adolescent onset schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006;87(1-3):223-7.
 33. Badcock JC, Dragovic M, Waters FAV, Jablensky A. Dimensions of intelligence in schizophrenia: evidence from patients with preserved, deteriorated and compromised intellect. *J Psychiatr Res.* 2005;39(1):11-9.
 34. Krieger S, Lis S, Cetin T, Gallhofer B, Meyer-Lindenberg A. Executive function and cognitive subprocesses in first-episode, drug-naïve schizophrenia: an analysis of N-back performance. *Am J Psychiatry.* 2005;162(6):1206-8.
 35. Bertolino A, Esposito G, Callicott JH, Mattay VS, Van Horn JD, Frank JA, et al. Specific Relationship Between Prefrontal Neuronal N-Acetylaspartate and Activation of the Working Memory Cortical Network in Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000;157(1):26-33.
 36. Brewer WJ, Edwards J, Anderson V, Robinson T, Pantelis C. Neuropsychological, olfactory, and hygiene deficits in men with negative symptom schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1996;40(10):1021-31.
 37. Fleming K, Goldberg TE, Binks S, Randolph C, Gold JM, Weinberger DR. Visuospatial working memory in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 1997;41(1):43-9.
 38. Keefe RSE, Silva SG, Perkins DO, Lieberman JA. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 1999;25(2):201.
 39. Park S, Holzman PS. Schizophrenics show spatial working memory deficits. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(12):975.
 40. Pantelis C, Barnes T, Nelson HE, Tanner S, Weatherley L, Owen AM, et al. Frontal-striatal cognitive deficits in patients with chronic schizophrenia. *Brain* 1997;120(10):1823.
 41. Ojeda del Pozo N, Sánchez P, Peña J, Elizagárate E, Yoller AB, Gutiérrez Fraile M, et al. Un modelo explicativo de la calidad de vida en la esquizofrenia: el papel de la velocidad de procesamiento y los síntomas negativos. *Actas Esp Psiquiatr.* 2012;40(1):10-8.
 42. Ojeda N, Pena J, Schretlen DJ, Sanchez P, Aretouli E, Elizagárate E, et al. Hierarchical structure of the cognitive processes in schizophrenia: the fundamental role of processing speed. *Schizophr Res.* 2012 Jan 5.
 43. Moreno-Iniguez M, Ortuno F, Arbizu J, Millan M, Soutullo C, Cervera-Enguix S. Regional cerebral blood flow SPECT study, at rest and during Wisconsin Card Sorting Test (WCST) performance, in schizophrenia naïve patients or treated with atypical neuroleptics. *Actas Esp Psiquiatr.* 2005.
 44. Gil D, Bengochea R, Arrieta M, Lastra I, Sanchez R, Alvarez A, et al. Use of Barcelona Test for cognitive assessment of patients with schizophrenia. *Actas Esp Psiquiatr.* 2008 Nov-Dec;36(6):337-44.
 45. Moreno-Iniguez M, Ortuno F, Bonelli RM, Millan M, Soutullo CA, Cervera-Enguix S. Perseverative error in schizophrenia: correlation with cortical blood flow by SPECT. *Actas Esp Psiquiatr.* 2007 Jan-Feb;35(1):20-8.
 46. Ojeda N, Pena J, Sanchez P, Elizagárate E, Ezcurra J. Processing speed mediates the relationship between verbal memory, verbal fluency, and functional outcome in chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008 Apr;101(1-3):225-33.
 47. Sánchez P, Ojeda N, Elizagárate E, Peña J, Ballesteros J, Yoller AB, et al. Déficit atencionales y respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento: Resultados mediante análisis factorial confirmatorio. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental.* 2010 6;3(2):40-9.
 48. Twamley EW, Palmer BW, Jeste DV, Taylor MJ, Heaton RK. Transient and executive function working memory in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006;87(1-3):185-90.
 49. Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC. Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2003;160(10):1809-16.
 50. Rajji TK, Mulsant BH. Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: a systematic review. *Schizophr Res.* 2008;102(1):122-40.
 51. Rajji T, Ismail Z, Mulsant B. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry.* 2009;195(4):286-93.
 52. Bilder RM, Lipschutz-Broch L, Reiter G, Geisler S, Mayerhoff D, Lieberman JA. Neuropsychological deficits in the early course of first episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 1991 Oct;5(3):198-9.
 53. Goldberg TE, Weinberger DR, Berman KF, Pliskin NH, Podd MH. Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry.* 1987;44(11):1008.
 54. Szöke A, Trandafir A, Dupont ME, Méary A, Schürhoff F, Leboyer M. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry.* 2008;192(4):248-57.
 55. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia: A meta-

- analytic review. *Neuropsychology*. 2009;23(3):315.
56. Kurtz MM. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophr Res*. 2005;74(1):15-26.
 57. Cornblatt B, Obuchowski M, Roberts S, Pollack S, Erlenmeyer-Kimling L. Cognitive and behavioral precursors of schizophrenia. *Dev Psychopathol*. 1999;11(3):487-508.
 58. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A, Lönqvist JK. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res*. 2003;60(2):239-58.
 59. Keefe RSE, Perkins DO, Gu H, Zipursky RB, Christensen BK, Lieberman JA. A longitudinal study of neurocognitive function in individuals at-risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2006;88(1-3):26-35.
 60. Becker H, Nieman D, Wiltink S, Dingemans P, van de Fliert J, Velthorst E, et al. Neurocognitive functioning before and after the first psychotic episode: does psychosis result in cognitive deterioration? *Psychol Med*. 2010;40(10):1599-606.
 61. Reichenberg A, Caspi A, Harrington HL, Houts R, Keefe RSE, Murray RM, et al. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *Am J Psychiatry*. 2010;167(2):160-9.
 62. Albus M, Hubmann W, Mohr F, Hecht S, Hinterberger-Weber P, Seitz N, et al. Neurocognitive functioning in patients with first-episode schizophrenia: Results of a prospective 5-year follow-up study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006 10;256(7):442-51.
 63. Hoff AL, Svetina C, Shields G, Stewart J, DeLisi LE. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005;78(1):27-34.
 64. Hill SK, Schuepbach D, Herbener ES, Keshavan MS, Sweeney JA. Pretreatment and longitudinal studies of neuropsychological deficits in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 2004 May 1;68(1):49-63.
 65. Frangou S, Hadjulis M, Vourdas A. The Maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function over a 4-year follow-up period. *Schizophr Bull*. 2008;34(1):52-9.
 66. Rund BR, Melle I, Friis S, Johannessen JO, Larsen TK, Midbøe LJ, et al. The course of neurocognitive functioning in first-episode psychosis and its relation to premorbid adjustment, duration of untreated psychosis, and relapse. *Schizophr Res*. 2007;91(1):132-40.
 67. Bozikas VP, Andreou C. Longitudinal studies of cognition in first episode psychosis: a systematic review of the literature. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45(2):93-108.
 68. Liu K, Chan RCK, Chan KKS, Tang JYM, Chiu CPY, Lam MML, et al. Executive function in first-episode schizophrenia: A three-year longitudinal study of an ecologically valid test. *Schizophr Res*. 2011;126(1-3):87-92.
 69. Wozniak JR, Block EE, White T, Jensen JB, Schulz SC. Clinical and neurocognitive course in early onset psychosis: a longitudinal study of adolescents with schizophrenia spectrum disorders*. *Early Intervention in Psychiatry*. 2008;2(3):169-77.
 70. Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R, González-Blanch C, Pelayo-Terán JM, Mata I, Martínez O, et al. 1-year follow-up study of cognitive function in first-episode non-affective psychosis. *Schizophr Res*. 2008;104(1-3):165-74.
 71. Stroup TS, Appelbaum PS, Gu H, Hays S, Swartz MS, Keefe RSE, et al. Longitudinal consent-related abilities among research participants with schizophrenia: Results from the CATIE study. *Schizophr Res*. 2011.
 72. Sánchez P, Ojeda N, Peña J, Elizagárate E, Yoller AB, Gutiérrez M, et al. Predictors of longitudinal changes in schizophrenia: The role of processing speed. *J Clin Psychiatry*. 2009 06;70(6):888-96.
 73. Jepsen JRM, Fagerlund B, Pagsberg AK, Christensen AMR, Hilker RW, Nordentoft M, et al. Course of intelligence deficits in early onset, first episode schizophrenia: a controlled, 5-year longitudinal study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19(4):341-51.
 74. Horan WP, Green MF, DeGroot M, Fiske A, Helleman G, Kee K, et al. Social Cognition in Schizophrenia, Part 2: 12-Month Stability and Prediction of Functional Outcome in First-Episode Patients. *Schizophr Bull*. 2011.
 75. Bonner-Jackson A, Grossman LS, Harrow M, Rosen C. Neurocognition in schizophrenia: a 20-year multi-follow-up of the course of processing speed and stored knowledge. *Compr Psychiatry*. 2010;51(5):471-9.
 76. Milev P, Ho B, Arndt S, Andreasen NC. Predictive Values of Neurocognition and Negative Symptoms on Functional Outcome in Schizophrenia: A Longitudinal First-Episode Study With 7-Year Follow-Up. *Am J Psychiatry*. 2005;162(3):495-506.
 77. Niendam TA, Bearden CE, Zinberg J, Johnson JK, O'Brien M, Cannon TD. The course of neurocognition and social functioning in individuals at ultra high risk for psychosis. *Schizophr Bull*. 2007;33(3):772-81.
 78. Chmerinski E, Reichenberg A, Kirkpatrick B, Bowie CR, Harvey PD. Three dimensions of clinical symptoms in elderly patients with schizophrenia: Prediction of six-year cognitive and functional status. *Schizophr Res*. 2006;85(1-3):12-9.
 79. Wölwer W, Brinkmeyer J, Riesbeck M, Freimüller L, Klimke A, Wagner M, et al. Neuropsychological impairments predict the clinical course in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258:28-34.
 80. Friedman JI, Harvey PD, McGurk SR, White L, Parrella M, Raykov T, et al. Correlates of change in functional status of institutionalized geriatric schizophrenic patients: focus on medical comorbidity. *Am J Psychiatry*. 2002;159(8):1388-94.
 81. Lewandoski K, Cohen B, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med*. 2010;19:1-18.
 82. Meagher DJ, Quinn JF, Bourke S, Linehan S, Murphy P, Kinsella A, et al. Longitudinal assessment of psychopathological domains over late-stage schizophrenia in relation to duration of initially untreated psychosis: 3-year prospective study in a long-term inpatient population. *Psychiatry Res*. 2004;126(3):217-27.
 83. Kremen WS, Vinogradov S, Poole JH, Schaefer CA, Deicken RF, Factor-Litvak P, et al. Cognitive decline in schizophrenia from childhood to midlife: A 33-year longitudinal birth cohort study. *Schizophr Res*. 2010;118(1):1-5.
 84. Seidman LJ, Buka SL, Goldstein JM, Tsuang MT. Intellectual decline in schizophrenia: evidence from a prospective birth cohort 28 year follow-up study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2006;28(2):225-42.
 85. Shah JN, Qureshi SU, Jawaid A, Schulz PE. Is There Evidence for Late Cognitive Decline in Chronic Schizophrenia? *Psychiatr Q* 2011:1-18.
 86. Eberhard J, Levander S, Lindström E. Remission in schizophrenia: analysis in a naturalistic setting. *Compr Psychiatry*. 2009;50(3):200-8.