

RENDIMIENTO COGNITIVO EN INDIVIDUOS CON UN PRIMER EPISODIO PSICÓTICO DE ACUERDO A LA EDAD DE INICIO DE LOS SÍNTOMAS PSICÓTICOS Y EL COCIENTE INTELECTUAL PREMÓRBIDO

COGNITIVE PERFORMANCE IN INDIVIDUALS WITH A FIRST PSYCHOTIC EPISODE ACCORDING TO AGE AT ONSET OF PSYCHOTIC SYMPTOMS AND PREMORBID INTELLIGENCE QUOTIENT

Mariola Molina-García¹; Celso Arango¹

1. *Institute of Psychiatry and Mental Health. Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, School of Medicine, Universidad Complutense, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), CIBERSAM, Madrid, Spain.*

Palabras clave:

Primer episodio de psicosis;
Inteligencia premórbida;
Edad de inicio de psicosis;
Rendimiento cognitivo;
Heterogeneidad; subgrupos.

Keywords:

First episode of psychosis;
Premorbid intelligence;
Age of onset of psychosis;
Cognitive performance;
Heterogeneity; subgroups.

Resumen

Introducción: Existe una gran variabilidad en el perfil de rendimiento cognitivo de individuos con un primer episodio psicótico (PEP). El cociente intelectual premórbido (CI-p) y la edad de inicio de psicosis son dos factores pronósticos relevantes en la práctica clínica ampliamente explorados por separado en la investigación sobre psicosis (1,2), que podrían ayudar a explicar la heterogeneidad cognitiva presente en individuos con un PEP.

Métodos: El presente estudio observacional longitudinal prospectivo de dos años de seguimiento examina el rendimiento neurocognitivo en 255 individuos con un PEP y 326 participantes control. Comparamos mediante ANOVA cuatro subgrupos PEP de acuerdo a los siguientes criterios: inicio de psicosis anterior o posterior a los 18 años, y CI-p inferior al promedio (CI-p <85) o dentro del promedio (CI-p ≥ 85). Aplicamos un análisis ANOVA de dos factores de efectos mixtos y ANOVA de medidas repetidas para evaluar los cambios en el rendimiento cognitivo de los subgrupos asociados al tiempo. **Objetivo general:** caracterizar a nivel sociodemográfico y neurocognitivo cuatro subgrupos PEP definidos según la edad de inicio de psicosis (<18 o ≥ 18) y CI-p (bajo o promedio) y comparar el rendimiento cognitivo en los momento basal y dos años.

Resultados: Los subgrupos con CI-p/bajo demostraron un peor rendimiento cognitivo (inferior a -1,5 DT) en comparación con los subgrupos con CI-p/promedio con inicio temprano y adulto (dentro de -1 DT), en atención y velocidad de procesamiento ($p < 0,001$), memoria de trabajo ($p < 0,001$), memoria verbal ($p < 0,001$) y funciones ejecutivas ($p < 0,001$) tanto en la evaluación basal como a los dos años. El rendimiento cognitivo del subgrupo de inicio temprano y CI-p/promedio no se diferencia con el de los adultos con CI-p/promedio y además mejora sus puntuaciones con el tiempo.

Discusión: Nuestros resultados sugieren que la presentación de síntomas psicóticos en pacientes con un CI-p inferior al promedio, se asocia a un perfil globalmente alterado. La estimación del CI-p en las primeras etapas del trastorno puede ayudar a identificar individuos que requieran de una intervención temprana personalizada de corte neurocognitivo.

Abstract

Introduction: There is great variability in the cognitive performance profile, clinical presentation, course of symptoms, and subsequent functioning in individuals with a first episode of psychosis (FEP). Premorbid IQ (pIQ) and age of onset are two important prognostic factors relevant to clinical practice and broadly explored in psychosis research (1,2) that could help to explain heterogeneity in cognitive performance after FEP.

Methods: The present prospective longitudinal (two-year) observational study examines the neurocognitive performance profiles of 255 individuals with FEP and 326 controls. Using ANOVA, we compared four FEP subgroups according to the following criteria: age of onset before or after 18 years old, and pIQ below or above 85. We examined cognitive changes in the subgroups with pair-wise comparisons, two-way mixed ANOVA, and repeated measures ANOVA.

Autor para la correspondencia

Celso Arango López
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 547 03 18 | E-Mail: secretaria@ranm.es

General objective: to characterize the neuropsychological profiles of the four subsets of individuals with a FEP defined by age of onset of psychosis (<18 or ≥ 18) and p-IQ (low or average) and to compare these subgroups' neuropsychological performance, at baseline and at two-year follow-up.

Results: The subgroups with early-onset and adult-onset low pIQ showed cognitive deficits more than 1 SD below the control mean and significantly different from early- and adult-onset average pIQ subsets at both the baseline evaluation and the two-year follow-up. These deficits were in attention and processing speed ($p < 0.001$), working memory ($p < 0.001$), verbal learning and memory ($p < 0.001$), executive function ($p < 0.001$), and global cognition ($p < 0.001$). Cognitive performance in the early-onset average pIQ subgroup did not differ from that of the adults with average pIQ, and the former subgroup showed improved scores over time.

Discussion: Our results suggest that the presentation of psychotic symptoms in patients with a lower than average pIQ is associated with a globally impaired profile. Estimating pIQ in the early stages of the disorder can help identify individuals who require early personalized neurocognitive intervention.

INTRODUCCIÓN

Los déficits cognitivos se consideran una característica central de la psicosis por su estabilidad en el tiempo, su relativa independencia del curso de los síntomas y del tratamiento farmacológico (3). Los estudios prospectivos llevados a cabo en cohortes de recién nacidos evidencian déficits neuropsicológicos desde la etapa premórbida en individuos que posteriormente (en la juventud o adultez) desarrollan esquizofrenia (4), trastorno esquizofreniforme (5,6) o un trastorno afectivo que cursa con psicosis (7,8). En individuos que experimentan un primer episodio psicótico (PEP), la evidencia meta-analítica identifica un bajo rendimiento cognitivo general de aproximadamente una desviación estándar por debajo de la media (9). Sin embargo, también hay evidencia que encuentra heterogeneidad en el perfil de rendimiento cognitivo de individuos con psicosis (10).

En líneas generales, hay autores que proponen tres perfiles cognitivos en pacientes con un trastorno del espectro de la esquizofrenia (TEE): un grupo relativamente intacto (~20%), cuyo rendimiento cognitivo se encuentra dentro de 0.5 DT respecto al grupo control; un grupo intermedio (~36%), con un déficit cognitivo general moderado, con puntos fuertes y débiles de desempeño (entre -0.5 y -1.5 DT); y un tercer subgrupo, caracterizado por un déficit cognitivo global y grave (~44%; 10). Sin embargo, aún se desconocen los determinantes de dicha variabilidad cognitiva.

Hay estudios que señalan el valor pronóstico del CI premórbido (CI-p) sobre el rendimiento cognitivo posterior (11,12). La presencia de un CI-p bajo es un factor de riesgo de esquizofrenia (13) relacionado con alteraciones en el neurodesarrollo (6,11) y en pacientes con TEE con CI-p bajo, el déficit en dominios específicos de atención, memoria y función ejecutiva es más pronunciado (14,15).

Además, la edad de inicio de psicosis puede ser más temprana en pacientes con CI-p bajo (15,16), asociándose una puntuación de CI-p < 85 con una probabilidad hasta cuatro veces mayor de inicio temprano de psicosis (17), lo que a su vez sabemos que se relaciona con un perfil cognitivo de mayor afectación (2).

El inicio temprano de psicosis (anterior a los 18 años) se ha asociado a un mayor déficit en el CI-p (2,13) y un peor rendimiento tras el PEP en velocidad de procesamiento, atención, memoria verbal y funciones ejecutivas que cuando el inicio de psicosis tiene lugar en la etapa adulta (2). Asimismo, un reciente trabajo (18) en el que se compara el perfil cognitivo de un grupo de individuos con PEP de inicio temprano (≤ 18 años) con el de un grupo de inicio en la juventud/adultez temprana (19-24 años) y en la adultez (≥ 25 años), informa de un peor rendimiento del grupo de inicio temprano en los dominios de atención sostenida, funciones ejecutivas y el rendimiento cognitivo global en comparación con sendos grupos de inicio en la adultez.

Sin embargo, aunque el CI-p y la edad de inicio son dos variables pronósticas clínicamente relevantes (2,13) en la literatura revisada faltan estudios que exploren el efecto de ambos factores sobre el rendimiento cognitivo. El presente estudio tiene como objetivo comparar el rendimiento cognitivo de subgrupos de individuos con un PEP según su inicio de psicosis sea temprano vs. adulto y el CI-p sea bajo vs. promedio. La hipótesis principal fue que el subgrupo de participantes con un PEP que presente una edad temprana de inicio de síntomas psicóticos (<18 años) y un CI-p < 85 presentará un funcionamiento cognitivo general y en los dominios de atención y velocidad de procesamiento, memoria de trabajo aprendizaje y memoria verbal y funciones ejecutivas inferior al de otros subgrupos de PEP con mayor edad de inicio (>18 años) o CI-p ≥ 85 , tanto en la visita basal como en la de seguimiento a dos años.

MÉTODOS

Participantes:

El presente estudio incluyó 255 individuos que habían experimentado un PEP y 326 participantes control de 10 a 36 años que participaron en dos estudios multicéntricos, naturalísticos y de seguimiento longitudinal a dos años cuya metodología y objetivos fueron equivalentes: 1) “Estudio Longitudinal de Primeros Episodios en Niños y Adolescentes (19); e 2) “Interacción Gen-Ambiente en Primeros Episodios Psicóticos” (20). Para el presente estudio, se seleccionaron aquellos participantes que cumplieran con las siguientes premisas: edad de inicio de psicosis de 10 a 35 años y haber realizado las evaluaciones: del CI-p, clínica basal y longitudinal y neuropsicológica basal.

Los criterios de inclusión del grupo de pacientes fueron los siguientes: *a*) edad entre 7 y 35 años; *b*) presencia de síntomas psicóticos positivos, como delirios o alucinaciones, en el contexto de un primer episodio de psicosis con una evolución máxima de entre 6 y 12 meses. El grupo control debía presentar: *a*) edad equivalente a los sujetos PEP; *b*) ausencia de diagnóstico psiquiátrico DSM-IV; y *c*) perfil sociodemográfico similar al grupo de pacientes (sexo, nivel educativo y nivel socioeconómico). Además, todos los participantes tenían que: *a*) hablar y comprender el castellano y *b*) firmar el consentimiento informado.

El criterio de exclusión específico para los pacientes fue: presencia de cualquier otro trastorno mental que pudiera explicar los síntomas psicóticos. Los criterios de exclusión específicos del grupo control fueron: *a*) presencia de trastorno psicótico pasado o el momento de inicio del estudio; y *b*) familiar de primer grado con historial de trastorno psicótico. Y para todos los participantes fueron criterios de exclusión: *a*) discapacidad intelectual según los criterios del DSM-IV (21); *b*) presencia de trastornos neurológicos y enfermedades orgánicas con impacto en la salud mental; *c*) antecedentes de traumatismo craneoencefálico con pérdida de conciencia; y *d*) embarazo o lactancia.

Definición de los subgrupos según el CI-premórbido y la edad de inicio de psicosis:

Estimamos el CI-p mediante la subprueba de vocabulario escala de inteligencia de Wechsler: WISC-R (22) o WISC-IV (23) para participantes ≤ 16 años, y WAIS-III (24) para ≥ 17 años. Se trata de una tarea asociada a la inteligencia cristalizada (25) que no se ve afectada de forma importante por la presencia de psicopatología (26) y ha sido utilizada como medida indirecta del CI-p en individuos con un PEP (15). Para su estimación se aplicó la fórmula: puntuación estandarizada de vocabulario $\times 5 + 50$. Consideramos rendimiento bajo a una puntuación de CI-p < 85 , y rendimiento promedio, a un CI-p ≥ 85 (27).

La edad de aparición de los síntomas psicóticos se evaluó retrospectivamente al inicio del estudio considerando inicio temprano de psicosis cuando la

aparición de sintomatología positiva (delirios, alucinaciones o desorganización) ocurrió antes de los 18 años, e inicio en la etapa adulta cuando fue posterior a los 18 años (28). Como resultado, se obtuvieron cuatro grupos: de inicio temprano (< 18 años) y CI-p/bajo ($N = 41, 16,1\%$); de inicio en la adultez (≥ 18 años) y CI-p/bajo ($N = 30, 11,8\%$); de inicio temprano y CI-p/promedio ($N = 70, 27,5\%$); y de inicio en la adultez con CI-p/promedio ($N = 114, 44,7\%$).

Evaluación psiquiátrica:

Al inicio del estudio se recopilaron los datos sociodemográficos: edad, sexo y nivel socio-económico. Mediante la entrevista diagnóstica semiestructurada para los trastornos del eje I y del eje II del DSM IV, SCID-I (29) y SCID-II (30) para mayores de 18 años y la entrevista Kiddie-Schedule para los menores de 18 años (31) valoramos la presencia/ausencia de diagnóstico actual o en otros momentos de la vida. Asimismo, se administró la Escala de Ajuste Premórbido (32), tomando la información relativa hasta los 11 años por ser la explorada en todos los participantes, y se calculó la duración de psicosis no tratada (DUP, días transcurridos desde los primeros síntomas positivos hasta la evaluación inicial). Para ambas visitas, obtuvimos la variable “dosis media diaria” (DMD) de medicación antipsicótica, calculando su equivalencia a mg de clorpromazina (33). La descripción de la evaluación de sintomatología y funcionamiento global de los individuos con un PEP está disponible en Molina-García et al. (34).

Evaluación neuropsicológica:

Se evaluaron 5 de los 7 los dominios cognitivos específicamente afectados en pacientes con TEE recogidos en el consenso MATRICS (35). En la Tabla 1 aparecen las medidas seleccionadas para calcular los correspondientes dominios. Las puntuaciones directas se transformaron a puntuaciones *z* en base a la media y desviación estándar del grupo control de referencia según el rango de edad (de 9 a 15; 15-18; 18-25; 25-35).

Análisis estadístico:

Examinamos la distribución de las variables continuas (test Kolmogorov-Smirnov y test de Levene) y obtuvimos las frecuencias o la media y desviación estándar para la caracterización sociodemográfica, clínica y cognitiva. Se utilizó análisis de varianza de un factor (ANOVA) para comparar las variables continuas entre subgrupos con método post-hoc Bonferroni si se cumplía el supuesto de homocedasticidad o Games-Howell cuando las varianzas eran distintas, y se calcularon los tamaños del efecto *d* de Cohen (efecto pequeño $d > 0,2$, medio $d > 0,5$, grande, $d > 0,8$). Además, exploramos los efectos de la medicación y sexo mediante ANCOVA. Para las variables categóricas se aplicó chi-cuadrado con el método post-hoc y Benjamini Hochberg.

Tabla 1.- Dominios cognitivos y las correspondientes pruebas neuropsicológicas.

Dominio Cognitivo	Prueba neuropsicológica
Atención y Velocidad de Procesamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de atención <i>Conners' Continuous Performance Test-II</i>; CPT: tiempo de reacción • Dígitos directos • Tiempo en completar la prueba <i>Trail Making-Parte A</i> • Stroop Test, lámina color, lámina palabra
Memoria de Trabajo	<ul style="list-style-type: none"> • Subprueba de dígitos en ordenación inversa y la subprueba de números y letras • La prueba <i>Trail Making-Parte B</i>
Memoria y Aprendizaje Verbal	<ul style="list-style-type: none"> • Test de Aprendizaje verbal España-Complutense: puntuación total de aprendizaje, puntuación de recuerdo a corto plazo, puntuación de recuerdo a largo plazo total y puntuación de reconocimiento.
Funciones Ejecutivas	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Trail Making Test</i>, tiempo en completar TMT-Parte B menos el tiempo en completar TMT-Parte-A. • Número de palabras en el test <i>Controlled Oral Word Association</i> • Número de palabras en el Test Barcelona, número de palabras de animales • Test Stroop, efecto interferencia palabra-color y puntuación de interferencia. • Test de Clasificación de Cartas Wisconsin: número de errores, número de errores perseverativos y número de categorías.

Para que las puntuaciones más altas reflejaran un mejor desempeño, se cambió el signo de la puntuación *z* de positivo a negativo de aquellas pruebas donde una puntuación directa más alta indicase un peor desempeño (tiempo de ejecución en TMT-A y TMT-B, tiempo de reacción en CPT y errores en WCST). Las puntuaciones *z* se truncaron en +/- 4, para evitar variables con casos atípicos.

Evaluamos los efectos principales de grupo, tiempo y de la interacción (grupo x tiempo) sobre las puntuaciones en los diferentes dominios cognitivos mediante ANOVA de dos factores de efectos mixtos; y aplicamos ANOVA de un factor de medidas repetidas para evaluar el cambio asociado al tiempo en el rendimiento cognitivo dentro de cada subgrupo. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando IBM SPSS Statistic para Windows Versión 26.0, IBM Corp., Armonk, NY, 2019.

RESULTADOS

Características sociodemográficas y clínicas básicas

No se encontraron diferencias con respecto a la edad basal ni en la distribución del sexo entre los participantes con un PEP y los participantes control. El grupo de individuos con un PEP presentó un CI-p menor que el grupo control y presentó un mayor porcentaje de individuos con estatus socioeconómico *medio - medio-bajo - bajo* que el grupo control (ver Tabla 2).

Los subgrupos PEP no mostraron diferencias respecto al nivel socioeconómico. El subgrupo de pacientes ≥ 18 -CI-p/bajo presentó un mayor porcentaje de mujeres que el subgrupo de ≥ 18 -CI-p/promedio. El subgrupo de pacientes < 18 -CI-p/bajo fue el que menor DUP presentó difiriendo del grupo ≥ 18 -CI-p/bajo (mayor DUP). El subgrupo de pacientes < 18 -CI-p/bajo presentó un peor ajuste premórbido en la infancia en comparación con el subgrupo ≥ 18 -CI-p/promedio. En relación al diagnóstico, ambos subgrupos de inicio temprano presentaron un mayor porcentaje de TEE y de psicosis afectivas en comparación con los subgrupos de inicio en la adultez, que, por su parte, presentaron más individuos con diagnóstico de "otras psicosis" (ver Tabla 2).

Por último, sobre el tratamiento antipsicótico, en la visita basal, el subgrupo < 18 -CI-p/promedio presentó una DMD inferior a los subgrupos con inicio en la adultez. Y en la visita de dos años, entre los subgrupos de adultos, el subgrupo ≥ 18 -CI-p/bajo presentó mayor DMD que el subgrupo ≥ 18 -CI-p/promedio (ver Tabla 2). Una descripción clínica y del funcionamiento psicosocial de la muestra general y de los correspondientes subgrupos PEP está disponible en Molina-García et al. (34).

Tabla 2. Características sociodemográficas del grupo control y de la muestra total de individuos que han experimentado temprano y CI-p/promedio, inicio en adultez y CI-p/promedio.

Puntuaciones Clínicas	Grupo control	Muestra total PEP		
	N= 326	N = 255		
			T/ X² (d.f.)	Sig. (p)
Edad de inicio de psicosis		21,31 (6,03) [20,56–22,05]		
Edad visita basal	22,21 (6,36) [21,52-22,91]	21,66 (6,06) [20,91–22,41]	1,044 (579)	0,21
Cociente Intelectual Premór-bido	106,69(13,79) [105,11-08,28]	91,65 (15,31) [89,76–93,54]	12,12 (548)	<0,001
Sexo N (%) Mujer	114 (35)	83 (32,5)	0,74 (1)	0,54
Estatus Socio-económico parental–N (%)				
Alto	79 (24,5)	48 (19,0)		
Medio-Alto	54 (16,7)	31 (12,3)		
Medio	97 (30)	62 (24,5)	20,04 (4)	<0,001
Medio-Bajo	78 (24,1)	79 (31,2)		
Bajo	15 (4,6)	33 (13,0)		
DUP		129,79 (124,61) [114,30–145,28]		
PAS infancia		0,73 (0,18) [0,71–0,75]		
Dosis media diaria AP visita basal		522,30 (401,08) [181,08–246,67]		
Dosis media diaria AP visita 2 años		213,88 (261,11) [181,09–246,67]		
Diagnóstico visita basal N (%)				
Trastornos del Espectro de la Esquizofrenia		128 (50,2)		
Psicosis Afectivas		47 (18,4)		
Otras Psicosis		80 (31,4)		

Nivel de significación p <0,05. Abreviaturas: PEP = primer episodio de psicosis; CIp bajo = Cociente Intelectual premórbito <85; CIp promedio = (Hollingshead y Redlich, 2007). DUP = duración de la psicosis no tratada. El DUP se calculó como el número de días entre la primera manifestación información de pacientes y padres o parientes cercanos. AP = antipsicótico. El diagnóstico se evaluó al inicio del estudio y se revisó a los dos años. (12, 4.7%). PA = Psicosis afectivas que incluyen: trastorno bipolar I y II (39, 15.3%), trastorno depresivo con síntomas psicóticos (8, 3.1%). OP = corregida con Bonferroni. b = la significación de χ^2 para comparaciones de múltiples se corrigió con el método de Benjamini Hochberg.

un PEP y de los subgrupos clasificados como: inicio temprano y CI-p-/bajo, inicio en adultez y CI-p/bajo, inicio

1 Inicio Temprano	2 Inicio en Adultez	3 Inicio Temprano	4 Inicio en Adultez	Estadístico		Comparación Post-Hoc	
CI-p bajo		CI-p promedio		F/ χ^2 (g.L.)	Sig. (p)	Comparaciones por pares	p
N = 41	N = 30	N = 70	N = 114				
15,9 (1,78) [15,34–16,47]	23,31 (4,60) [21,60–25,03]	16,18 (1,55) [15,81–16,55]	25,87 (4,96) [24,95–26,80]				
16,17 (1,77) [15,61–16,73]	23,80 (4,69) [22,05–25,56]	16,48 (1,59) [16,10–16,86]	26,25 (4,93) [25,34–27,17]				
71,59 (7,19) [69,31–73,86]	74,83 (6,22) [72,51–77,16]	97,36 (11,51) [94,61–100,1]	99,78 (10,51) [97,83–101,73]				
14 (34,1)	16 (53,33)	23 (32,9)	30 (26,3)	7,97	0,047 ^b	2 > 4	0,005
7 (17,1)	4 (13,3)	11 (16,2)	26 (22,8)	13,76 (12)	0,32 ^b		
6 (14,6)	1 (3,3)	9 (13,2)	15 (13,2)				
4 (9,8)	9 (30,0)	19 (27,9)	30 (26,3)				
17 (41,5)	11 (36,7)	18 (26,5)	33 (28,9)				
7 (17,1)	5 (16,7)	11 (16,2)	10 (8,8)				
95,32 (109,49) [60–76–129,87]	180,69 (114,44) [137,15–224,21]	111,14 (11,31) [84,40–137,89]	140,72 (135,30) [115,39–166,06]	3,57 (3)	0,015 ^a	2 > 1	0,027
0,67 (0,2) [0,61–0,74]	0,69 (0,22) [0,60–0,78]	0,72 (0,19) [0,68–0,77]	0,77 (0,15) [0,73–0,79]	3,14 (3)	0,026 ^a	1 < 4	0,04
505,37 (527,58) [338,84–671,88]	681,42 (421,14) [518,12–844,72]	348,47 (192,72) [302,17–394,76]	596,46 (404,87) [520,30–672,62]	7,65 (3)	<0,001 ^a	3 < 2 3 < 4	0,001 <0,001
280,58 (291,81) [184,66–376,50]	298,86 (330,56) [176,01–301,07]	238,54 (252,34) [176,01–301,07]	154,69 (221,36) [113,44–195,95]	4,17 (3)	0,007 ^a	4 < 2	0,04
23 (56,1)	11 (36,7)	42 (60)	52 (45,6)	30,26	0,001 ^b	TEE 1, TEE3 > TEE 2	0,008/<0,001
11 (26,8)	3 (10)	19 (27,1)	14 (12,3)	(6)		PA 1 > PA 2, PA 4	0,007/0,023
						PA 3 > PA 2, PA 4	0,001/<0,001
7 (17,1)	16 (53,3)	9 (12,9)	48 (42,1)			OP 2 > OP 1, OP 3	0,007/0,023
						OP4 > OP 1, OP 3	0,001/<0,001

CI premórbido ≥ 85 ; SES = estatus socioeconómico de los padres utilizando el índice de dos factores de posición social de Hollingshead de síntomas psicóticos y el inicio del tratamiento. PAS = Escala de ajuste premórbido PAS (Cannon-Spoor, Potkin y Wyatt, 1982) basada en Trastornos del espectro de la esquizofrenia, que incluyen: esquizofrenia (72, 28.2%), trastorno esquizofreniforme (44, 17.3%) y esquizoafectivo otras psicosis que incluyen: trastornos psicóticos breves (34, 13.3%), psicosis no especificadas (46, 18.1%). a = Comparación de ANOVA por pares

Características neuropsicológicas

La muestra total de individuos con un PEP presenta un rendimiento cognitivo significativamente inferior al grupo control en todos dominios evaluados, en los dos momentos temporales (desde -0,82 DT hasta -1,38 DT, ver Tabla 3). No se encontraron diferencias significativas entre los subgrupos PEP que se encuen-

tran dentro del mismo rango de CI-p (<18-CI-p/bajo vs. ≥18-CI-p/bajo; <18-CI-p/promedio vs. ≥18-CI-p/promedio) en ninguno de los dominios cognitivos evaluados (ver Tabla 3). Los dos subgrupos con CI-p/promedio (<18 y ≥18) mostraron puntuaciones alrededor de -1 DT en todos los dominios excepto en aprendizaje y memoria verbal. Los subgrupos con CI-p/bajo (<18 y ≥18) obtuvieron puntuaciones entre

Tabla 3.- Rendimiento cognitivo en los principales dominios cognitivos evaluados y cognición global en la visita basal de individuos con un PEP clasificados como: inicio temprano y CI-p/bajo, inicio en adultez y CI-p/bajo, inicio temprano

	Grupo Control	Grupo PEP	Estadístico		1	2	3	4
					Inicio Temprano	Inicio en Adultez	Inicio Temprano	Inicio en Adultez
					CI-p bajo		CI-p promedio	
	n= 326	n= 255			n=41	n=30	n=70	n=114
	Media (DE)	Media (DE)	t (g.l)	Sig. (p)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)
Atención y velocidad de procesamiento								
Atención y vel. procesamiento basal	-0,00 (0,63)	-0,86 (0,75)	14,87 (568)	<0,001	-1,33 (0,77)	-1,22 (0,64)	-0,79 (0,71)	-0,63 (0,68)
Atención y vel. procesamiento dos años	0,00 (0,6)	-0,83 (0,81)	12,50 (461)	<0,001	-1,14 (0,92)	-1,40 (0,77)	-0,59 (0,69)	-0,70 (0,74)
Memoria de trabajo								
Memoria de trabajo basal	0,00 (0,74)	-1,11 (0,95)	15,61 (566)	<0,001	-1,74 (0,71)	-1,69 (0,93)	-1,07 (0,92)	-0,75 (0,87)
Memoria de trabajo dos años	0,00 (0,73)	-1,10 (0,99)	13,63 (459)	<0,001	-1,72 (0,84)	-1,74 (0,94)	-0,87 (0,87)	-0,85 (0,98)
Aprendizaje verbal y memoria								
Aprendizaje verbal y memoria basal	0,00 (0,81)	-1,38 (1,23)	15,92 (558)	<0,001	-2,30 (1,23)	-1,57 (1,13)	-1,31 (1,22)	-1,04 (1,09)
Aprendizaje verbal y memoria dos años	0,00 (0,73)	-1,49 (1,39)	13,63 (459)	<0,001	-2,28 (1,25)	-2,03 (-1,38)	-1,38 (1,31)	-1,11 (1,35)
Funciones ejecutivas								
Funciones ejecutivas Basal	0,01 (0,56)	-0,92 (0,75)	16,89 (566)	<0,001	-1,25 (0,74)	-1,48 (0,77)	-0,83 (0,65)	-0,72 (0,70)
Funciones ejecutivas dos años	-0,01 (0,54)	-0,82 (0,81)	12,92 (462)	<0,001	-1,11 (0,91)	-1,42 (0,98)	-0,62 (0,63)	-0,68 (0,72)
Cognición global								
Cognición global basal	-0,00 (0,49)	-1,07 (0,72)	20,84 (568)	<0,001	-1,64 (0,61)	-1,43 (0,65)	-1,00 (0,70)	-0,78 (0,62)
Cognición global dos años	-0,00 (0,47)	-1,07 (0,81)	17,46 (462)	<0,001	-1,59 (0,81)	-1,64 (0,85)	-0,87 (0,69)	-0,84 (0,72)

Nivel de significación $p < 0.05$. Abreviaturas: CI-p bajo = Cociente Intelectual premórbido <85; CI-p promedio = CI premórbido ≥ 85 . D.E. = post-hoc (efecto pequeño $d > 0.2$, efecto medio $d > 0.5$, efecto grande. $d > 0.8$). Comparaciones ANOVA por pares corregida con el procedimiento

-1 DT y -2DT respecto a la media del grupo control, e inferiores a los subgrupos con CI-p/promedio (<18 y ≥18) en todos los dominios evaluados con tamaños del efecto de magnitud media-alta ($d = 0,55 - 1,33$).

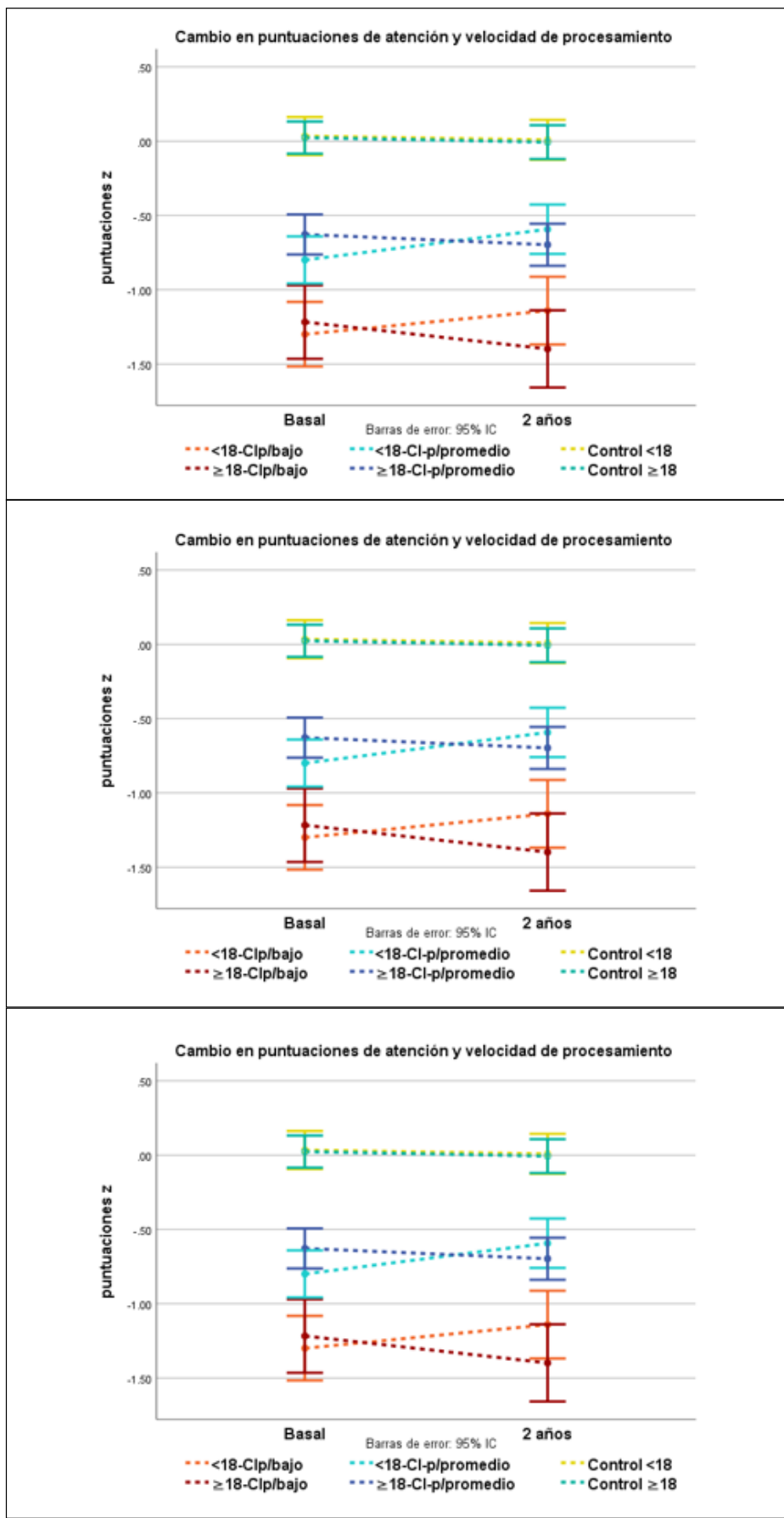
En aprendizaje verbal y memoria los subgrupos con CI-p/promedio puntuaciones inferiores a -1 DT y los subgrupos con CI-p/bajo mostraron puntuaciones

en torno a -2 DT, destacando el bajo rendimiento del subgrupo <18-CI-p/bajo en memoria verbal, el cual fue inferior al de los dos subgrupos con CI-p/promedio en ambas visitas con tamaños del efecto de moderados a altos ($d = 0,69 - 1,11$). Las diferencias en el rendimiento cognitivo entre subgrupos se mantuvieron significativas cuando se incluyeron las variables sexo y medicación como covariables.

y en el seguimiento a 2 años de los participantes controles, de la muestra total de individuos PEP y de los subgrupos y CI-p/promedio, inicio en adultez y CI-p/promedio.

Estadístico		Post-hoc											
		1 vs. 2		1 vs. 3		1 vs. 4		2 vs. 3		2 vs. 4		3 vs. 4	
F	Sig. (p)	d	p	d	p	d	p	d	p	d	p	d	p
13,00	<0,001	0,14	n.s.	0,73	0,001	0,98	<0,001	0,62	0,031	0,87	<0,001	0,23	n.s.
9,89	<0,001	0,30	n.s.	0,78	0,004	0,59	0,026	1,1	<0,001	0,92	<0,001	0,15	n.s.
18,40	<0,001	0,07	n.s.	0,79	0,001	1,20	<0,001	0,67	0,007	1,07	<0,001	0,36	n.s.
13,02	<0,001	0,02	n.s.	0,99	<0,001	0,91	<0,001	0,98	<0,001	0,91	<0,001	0,01	n.s.
11,73	<0,001	0,61	n.s.	0,80	<0,001	1,11	<0,001	0,22	n.s.	0,49	n.s.	0,24	n.s.
8,04	<0,001	0,19	n.s.	0,69	0,011	0,88	<0,001	0,48	n.s.	0,67	0,012	0,21	n.s.
12,87	<0,001	0,30	n.s.	0,62	0,015	0,75	<0,001	0,95	<0,001	1,06	<0,001	0,16	n.s.
9,73	<0,001	0,32	n.s.	0,67	0,013	0,55	0,030	1,07	<0,001	0,93	<0,001	0,10	n.s.
22,85	<0,001	0,25	n.s.	0,96	<0,001	1,39	<0,001	0,71	0,003	1,31	<0,001	0,33	n.s.
15,75	<0,001	0,06	n.s.	0,98	<0,001	1,01	<0,001	1,05	<0,001	1,07	<0,001	0,04	n.s.

desviación estándar. La d de Cohen se calculó como una estimación del tamaño del efecto para las comparaciones por pares de ANOVA post-hoc Bonferroni.



A

B

C

Figura 1. Cambio en puntuaciones de atención y velocidad de procesamiento (a), cognición global (b) y memoria de trabajo (c) en los subgrupos de pacientes con un primer episodio de psicosis desde la visita basal a la visita de dos años.

Cambio en el rendimiento cognitivo

En la muestra total de individuos con un PEP, encontramos un efecto significativo de la interacción grupo x tiempo (por grupo se entiende un efecto relativo a la pertenencia a uno de los cuatro subgrupos evaluados) para los dominios de atención y velocidad de procesamiento [$F(3, 215) = 3,52, p = 0,016$], memoria de trabajo [$F(3, 213) = 3,11, p = 0,027$] y cognición global [$F(3, 215) = 3,32, p = 0,02$]. Respecto a las puntuaciones en atención y velocidad de procesamiento y en cognición global, la interacción de grupo x tiempo refleja que los subgrupos <18 presentan un aumento en sus puntuaciones mientras que los participantes PEP ≥ 18 muestran una disminución de las mismas en el seguimiento a dos años (ver Figura 1a y 1b). Con respecto a memoria de trabajo, la interacción de grupo x tiempo refleja que, dentro de los subgrupos con CI-p/promedio, los individuos con <18 aumentan sus puntuaciones, y los individuos ≥ 18 disminuyen las mismas (ver Figura 1c). Por otro lado, no se encontraron diferencias significativas en la trayectoria de cambio de los participantes control según su edad en la visita basal fuese <18 o ≥ 18 años (ver Figura 1).

Cuando se examina el cambio en las puntuaciones neuropsicológicas dentro de cada subgrupo, observamos que el subgrupo <18-CI-p/promedio muestra una mejora significativa en los dominios de atención y velocidad de procesamiento [$F(1, 65) = 7,21, p = 0,01$], memoria de trabajo [$F(1, 64) = 4,27, p = 0,04$], funciones ejecutivas [$F(1, 65) = 8,41, p = 0,005$] y cognición global [$F(1, 65) = 6,17, p = 0,02$]. El subgrupo de <18-CI-p/bajo, muestra una tendencia a mejorar sus puntuaciones, pero el cambio no es significativo [atención y velocidad de procesamiento $p = 0,28$; memoria de trabajo $p = 0,94$; memoria $p = 0,62$; funciones ejecutivas $p = 0,46$; cognición global $p = 0,54$]. Con respecto a los adultos, el subgrupo de ≥ 18 -CI-p/promedio muestra una disminución de la puntuación de memoria de trabajo [$F(1, 90) = 5,13, p = 0,027$] y el subgrupo de ≥ 18 -CI-p/bajo, disminuye en la puntuación de memoria verbal [$F(1, 26) = 6,53, p = 0,017$].

DISCUSIÓN

El presente estudio examina el perfil de rendimiento cognitivo en cuatro grupos de individuos con un PEP de acuerdo a los criterios: inicio de psicosis (antes o después de los 18 años), y rendimiento intelectual premórbido (por debajo del promedio, CI-p <85, o en el promedio, CI-p ≥ 85). Por una parte, se identifica heterogeneidad cognitiva asociada al factor o pertenencia al grupo establecido de acuerdo con el CI-p. En este sentido, los subgrupos con CI-p/bajo (inicio temprano e inicio en etapa adulta) demostraron un peor rendimiento cognitivo en todos los dominios cognitivos evaluados en comparación con los subgrupos con CI-p/promedio, tanto en la evaluación basal como en el seguimiento a dos años. Dentro del mismo rango de CI-p (bajo o promedio), no se observaron diferencias significa-

tivas en el rendimiento cognitivo entre los distintos subgrupos asociados a la edad de inicio de psicosis (CI-p/bajo: <18 vs. ≥ 18 ; CI-p/promedio: <18 vs. ≥ 18). Con respecto a las trayectorias de cambio en las puntuaciones relativas a los dominios cognitivos, el subgrupo de inicio temprano y CI-p/promedio es el único que demostró una mejora significativa en el rendimiento de todos los dominios cognitivos evaluados, a excepción del dominio de aprendizaje y memoria verbal.

Con respecto al impacto del CI-p en el rendimiento cognitivo, González-Blanch et al. (36), en una muestra de pacientes con primer episodio de esquizofrenia, compara el CI-p de un subgrupo de pacientes cognitivamente alterado (CA) con el de un subgrupo cognitivamente preservado (CP; el cual no presenta un rendimiento por debajo de -1 DT en más de un dominio cognitivo de seis evaluados, y no presenta déficit cognitivo global) y encuentran que los pacientes CA presentan un CI-p significativamente inferior al subgrupo CP (36). El estudio de Ayesa-Arriola et al. (15) en el que dividen una muestra de individuos adultos con PEP en función de si la puntuación de CI-p es: baja (CI-p <90; n=84), normal (CI-p = 90-110; n=178) o alta (CI-p ≥ 110 ; n=30), realizan una evaluación neuropsicológica similar a la del presente estudio y cuando comparan el rendimiento cognitivo de sus tres grupos, encuentran que el subgrupo con CI-p/bajo presentó un rendimiento significativamente inferior en todos los dominios, en comparación con los subgrupos PEP CI-p-normal/alto. Asimismo, Wells et al., (37) estudiaron el rendimiento cognitivo de tres subgrupos de pacientes con esquizofrenia clasificados según su trayectoria cognitiva desde la etapa premórbida, y en la misma línea que en nuestro trabajo, el grupo conservado (CI-p/promedio) presentó un rendimiento cognitivo dentro de -1 DT en tareas de atención, memoria de trabajo, memoria y fluidez verbal, mientras que el grupo deteriorado (CI-p/bajo), obtuvo puntuaciones inferiores a -1 DT respecto al grupo control. En línea con los hallazgos mencionados, en el presente estudio identificamos dos perfiles cognitivos asociados al rango de CI-p: "relativamente preservado" y "globalmente alterado", lo que pone en valor la evaluación del CI-p para la identificación temprana de individuos con perfil de bajo rendimiento cognitivo siendo de ayuda en la predicción de dificultades que podrían repercutir en el funcionamiento ocupacional y psicosocial (15,37).

En lo que respecta a la asociación de la edad de inicio de psicosis y el rendimiento cognitivo, en contra de nuestra hipótesis, nuestros datos no sugieren una relación aparentemente lineal sugerida por estudios previos (2). De hecho, la relación fue la contraria en el caso de menores con CI-p/promedio, que presentaron mejor rendimiento que los adultos con CI-p/bajo. Hasta donde conocemos, en estudios previos no se ha caracterizado un subgrupo de individuos con un PEP de inicio temprano y CI-p/promedio que contradice la asunción de mayor déficit cognitivo cuando el inicio de psicosis ocurre en la infancia o adolescencia. Es posible que dicho subgrupo quede "oculto" o "enmascarado" cuando se emplea una aproximación tradicional en la que se compara el promedio de una única muestra de pacientes con

psicosis de inicio temprano con otra única muestra de participantes control o de pacientes con psicosis de inicio adulto. Además, gran parte de los estudios previos se centran en muestras de niños y adolescentes con diagnóstico de esquizofrenia, mientras que en el presente estudio contamos con individuos en el momento del PEP, lo que podría explicar que sea más probable observar diferentes niveles de déficits como consecuencia del impacto de un *continuum* de causas o diferentes factores relacionados con la etiopatogenia del trastorno (38,39). Se podría hipotetizar que las diferentes trayectorias de desarrollo cognitivo presentes en los individuos con inicio temprano se asociarían a diferentes grados de alteración en el neurodesarrollo por causas genéticas o ambientales.

Por tanto, la estimación del CI-p en las primeras etapas del trastorno puede ayudar a identificar individuos que requieran de una intervención temprana personalizada de corte neurocognitivo, especialmente en adolescentes por encontrarse en una etapa especialmente sensible para el desarrollo cognitivo y cerebral (40).

Algunas de las limitaciones del presente estudio son, los tamaños muestrales relativamente pequeños para los subgrupos <18-CI-p/bajo, ≥18-CI-p/bajo y <18-CI-p/promedio; el uso de la prueba de vocabulario de Wechsler para determinar el CI-p, que aun siendo aceptada como medida de inteligencia cristalizada (26), presenta la limitación de ser una estimación que se realiza en la visita basal. Además, para el presente estudio, no se contó con la información específica sobre si los pacientes estaban recibiendo algún tipo de intervención psicológica o cognitiva. Por otro lado, la principal fortaleza de este estudio es contar con una cohorte amplia de pacientes con un PEP con un amplio rango de edad de inicio de psicosis, por una parte, y de CI-p por otra, que nos ha permitido el análisis comparativo de los subgrupos planteados. Además, la muestra ha sido adecuadamente caracterizada dentro del contexto de un estudio naturalista y longitudinal.

AGRADECIMIENTOS

Ambas cohortes, han recibido financiación competitiva pública del *Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación* (PI02/1248, PI03032, PI05/0678, PI08/0208, PI09/01442, PI11/00325, PI12/1303, PI14/00612, PI15/00723, PI17/009977, PI18/00753) y privada (Fundación Familia Alonso y Fundación Alicia Koplowitz).

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

El Dr Arango ha sido consultor o ha recibido apoyo económico o becas de Acadia, Angelini, Biogen, Boehringer, Gedeon Richter, Janssen Cilag, Lundbeck, Medscape, Menarini, Minerva, Otsuka, Pfizer, Roche, Sage, Servier, Shire, Schering Plough, Sumitomo Dainippon Pharma, Sunovion y Takeda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kahn RS, Keefe RSE. Schizophrenia is a cognitive illness: Time for a change in focus. *JAMA Psychiat*. 2013; 70(10): 1107-1112.
2. Niendam TA, Bearden CE, Rosso IM et al. A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *Am J Psychiat*. 2003; 160(11): 2060-2062.
3. Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J et al. A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *Am J Psychiat*. 2002; 159(12): 2027-2035.
4. Agnew-Blais JC, Buka SL, Fitzmaurice GM, Smoller JW, Goldstein JM, Seidman LJ. Early childhood IQ trajectories in individuals later developing schizophrenia and affective psychoses in the New England family studies. *Schizophr Bull*. 2015; 41(4): 817-823.
5. Cannon M, Caspi A, Moffitt TE et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: Results from a longitudinal birth cohort. *Arch Gen Psychiat*. 2002; 59(5): 449-456.
6. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman LJ. Neurocognition in first-episode schizophrenia. *Neuropsychology*. 2009; 23(3): 315-336.
7. Carruthers SP, Van Rheenen TE, Gurvich C, Sumner PJ, Rossell SL. Characterising the structure of cognitive heterogeneity in schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and narrative synthesis. *Neurosci Biobehav R*. 2019; 107: 252-278.
8. Mollon J, Reichenberg A. Cognitive development prior to onset of psychosis. *Psychol Med*. 2018; 48(3): 392-403.
9. Van Winkel R, Myin-Germeys I, Delespaul P, Peuskens J, De Hert M, Van Os J. Premorbid IQ as a predictor for the course of IQ in first onset patients with schizophrenia: a 10-year follow-up study. *Schizophr Res*. 2006; 88(1-3): 47-54.
10. Khandaker GM, Barnett JH, White IR, Jones PB. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011; 132(2-3): 220-227.
11. Ammari N, Heinrichs RW, Pinnock F, Miles AA, Muharib E, McDermid Vaz S. Preserved, deteriorated, and premorbidly impaired patterns of intellectual ability in schizophrenia. *Neuropsychology*. 2014; 28(3): 353-358.

12. Ayesa-Arriola R, Setién-Suero E, Neergaard KD et al. Premorbid IQ subgroups in first episode non affective psychosis patients: Long-term sex differences in function and neurocognition. *Schizophr Res.* 2018; 197: 370-377.
13. Joyce EM, Hutton SB, Mutsatsa SH, Barnes TR. Cognitive heterogeneity in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2005; 187(6): 516-522.
14. Baeza I, De La Serna E, Amoretti S et al. Premorbid characteristics as predictors of early onset versus adult onset in patients with a first episode of psychosis. *J Clin Psychiatry.* 2021; 82(6): 21m13907.
15. Rajji TK, Ismail Z, Mulsant BH. Age at onset and cognition in schizophrenia: Meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009; 195(4): 286-293.
16. De La Serna E, Puig O, Mezquida G et al. Relationship between cognition and age at onset of first-episode psychosis: Comparative study between adolescents, young adults, and adults. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2021 :1-11. <https://doi.org/10.1007/s00787-021-01901-8>
17. Castro-Fornieles J, Parellada M, Gonzalez-Pinto A et al. The child and adolescent first-episode psychosis study (CAFEPS): Design and baseline results. *Schizophr Res.* 2007; 91(1-3): 226-237.
18. Bernardo M, Bioque M, Parellada M et al. Assessing clinical and functional outcomes in a gene-environment interaction study in first episode of psychosis (PEPs). *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2013; 6(1): 4-16.
19. Kaufman AS. *Intelligent testing with the WISC-III.* New York: John Wiley; 1994.
20. De Oliveira MO, Nitrini R, Yassuda MS, Brucki SM. Vocabulary is an appropriate measure of premorbid intelligence in a sample with heterogeneous educational level in Brazil. *Behav Neurol.* 2014; 2014: 875960.
21. Lyman Howard B. *Test scores and what they mean.* 2nd ed. Prentice-Hall: Englewood Cliffs; 1971.
22. Wieland J, Zitman FG. It is time to bring borderline intellectual functioning back into the main fold of classification systems. *BJPsych Bull.* 2016; 40(4): 204-206.
23. Hollingshead AB, Redlich FC. Social class and mental illness: a community study. 1958. *Am J Public Health.* 2007; 97(10): 1756-1757.
24. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. *Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV.* Barcelona: Masson; 1999.
25. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J. *SCID-II: Guía del usuario para la entrevista clínica estructurada para los trastornos de la personalidad.* Barcelona: Masson; 1999.
26. Ulloa RE, Ortiz S, Higuera F et al. Interrater reliability of the Spanish version of schedule for affective disorders and schizophrenia for school- age children-present and lifetime version (K-SADS-PL). *Actas Esp Psiquiatr.* 2006; 35(1): 36-40.
27. Cannon-Spoor HE, Potkin SG, Wyatt RJ. Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Bull.* 1982; 8(3): 470-484.
28. Fraguas D, Del Rey-Mejías Á, Moreno C et al. Duration of untreated psychosis predicts functional and clinical outcome in children and adolescents with first-episode psychosis: a 2-year longitudinal study. *Schizophr Res.* 2014; 152(1): 130-138.
29. Gardner DM, Murphy AL, O'Donnell H, Centorino F, Baldessarini RJ. International consensus study of antipsychotic dosing. *Am J Psychiat.* 2010; 167(6): 686-693.
30. Molina-García M, Fraguas D, del Rey-Mejías Á et al. The role of premorbid IQ and age of onset as useful predictors of clinical, functional outcomes, and recovery of individuals with a first episode of psychosis. *J Clin Med.* 2021; 10(11): 2474.
31. Green MF, Nuechterlein KH. The MATRICS initiative: Developing a consensus cognitive battery for clinical trials. *Schizophr Res.* 2004; 72(1): 1-3.
32. Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. *Biometrika.* 1988; 75(4): 800-802.
33. González-Blanch C, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R et al. First-episode schizophrenia patients neuropsychologically within the normal limits: Evidence of deterioration in speed of processing. *Schizophr Res.* 2010; 119(1): 18-26.
34. Wells R, Swaminathan V, Sundram S et al. The impact of premorbid and current intellect in schizophrenia: Cognitive, symptom, and functional outcomes. *NPJ Schizophrenia.* 2015; 1(1): 15043.
35. Rodríguez-Sánchez JM, Ayesa-Arriola R, Pérez-Iglesias R et al. Course of cognitive deficits in first episode of non-affective psychosis: a 3-year follow-up study. *Schizophr Res.* 2013; 150(1): 121-128.
36. Peralta V, Cuesta MJ. Exploring the borders of the schizoaffective spectrum: a categorical and dimensional approach. *J Affect Disorders.* 2007; 108(1): 71-86.
37. Arain M, Haque M, Johal L et al. Maturation of the adolescent brain. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013; 9: 449-461.

Si desea citar nuestro artículo:

Molina-García M, Arango López C. Rendimiento cognitivo en individuos con un primer episodio psicótico de acuerdo a la edad de inicio de los síntomas psicóticos y el cociente intelectual premórbido. *An RANM.* 2022;139(03): 254-265. DOI: 10.32440/ar.2022.139.03.rev06
