



Facultat de Psicologia, Ciències  
de l'Educació i de l'Esport **Blanquerna**

**Universitat Ramon Llull**

TESIS DOCTORAL

---

**Efectividad del programa *Guttman*  
NeuropersonalTrainer®-Salud Mental en  
los primeros episodios de la esquizofrenia  
y del trastorno esquizoafectivo**

---

Cristina Torres Rivas

Barcelona 2015





**Universitat Ramon Llull**

## **TESI DOCTORAL**

**Títol                    Efectivitat del programa Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental en  
els primers episodis de l'esquizofrènia i del trastorn esquizoafectiu**

**Realitzada per            Cristina Torres Rivas**

**en el Centre              Facultat de Psicologia, Ciències de l'Educació i de l'Esport, Blanquerna**

**i en el Departament    Psicologia**

**Dirigida per              Dr. José Cañete Crespillo i Dra. Carolina Palma Sevillano**



**Universitat Ramon Llull**

Aquesta Tesi Doctoral ha estat defensada el dia \_\_\_\_ d \_\_\_\_\_ de 20  
al Centre \_\_\_\_\_

de la Universitat Ramon Llull

davant el Tribunal format pels Doctors sotasignants, havent obtingut la qualificació:

President/a

\_\_\_\_\_

Vocal

\_\_\_\_\_

Secretari/ària

\_\_\_\_\_

Doctorand/a

\_\_\_\_\_

Efectividad del programa Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental en los primeros episodios de la esquizofrenia y del trastorno esquizoafectivo

[Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental effectiveness in onset schizophrenia and schizoaffective disorder]

---

Este trabajo ha sido realizado gracias a la beca concedida por la *Fundació La Marató de TV3* (Exp. 091331) y a la *Beca de Recerca Blanquerna* concedida por la Facultat de Psicologia Ciències de l'Educació i de l'Esport, Blanquerna (Universitat Ramon Llull).

---

Esta tesis cumple con los requisitos para la mención internacional del título de doctor

[This thesis meets the international doctor mention requirements]

*“las ideas no duran mucho, hay que hacer algo con ellas”*

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)

In Memoriam a *Jordi Cebrià*,

Esta va por ti, y es, gracias a ti.

Agradecimientos.

Quisiera agradecer en primer lugar a los investigadores e instituciones que han participado en el proyecto: al *Institut Guttmann* de Badalona, especialmente al *Dr. Josep M. Tormos Muñoz*, la *Dra. Teresa Roig Rovira*, a *Rocío Sánchez-Carrión*, y al equipo de ingenieros del grupo *ICA-GBT*, principalmente a *Ruth Caballero* y a *Marc Morell*. Agradecer la participación al *Hospital del Parc Taulí* de Sabadell, al *Dr. Diego J. Palao Vidal*, a la *Dra. Esther Pousa Tomàs* y a la *Dra. M<sup>a</sup> Soledad Fernández Gonzalo*. En tercer lugar, dar las gracias al equipo de psiquiatría del *Hospital de Mataró*, esencialmente al *Dr. Josep Cañete Crespillo*, a la *Dra. Carolina Palma Sevillano*, y a *Ferran Aliaga Gómez*, por hacer que este proyecto fuese viable. Agradecer a la *Facultat de Psicologia, Ciències de l'Educació i de l'Esport, Blanquerna* (FPCEE, Ramon Llull), por el apoyo institucional que me ha ofrecido en mi formación.

Agradecer la ayuda de los compañeros del grupo de investigación *Comunicació i Salut* de la *FPCEE*. Especialmente al *Dr. Jordi Segura Bernal*, investigador responsable del grupo... gracias por confiar en mí, por el apoyo, por la infinita paciencia y por los sabios consejos. A *Olga, Núria, Miriam...* gracias por vuestra presencia. Agradecer al *Dr. Xavier Pujadas i Martí*, vicedecano de posgrado e investigación de la *FPCEE*, por su apoyo, y a *Montserrat Casanovas*, por su inestimable ayuda, su ternura y constante presencia a lo largo de mi formación como investigadora.

A los médicos y psicólogos del departamento de neurología y psiquiatría del *Beth Israel Deaconess Medical Center* de la *Medical School de Harvard*, especialmente al *Dr. Álvaro Pascual-Leone*, director del *Berenson Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation*, y al *Dr. Matcheri Keshavan*, vicedirector del servicio de *Psiquiatría Pública* del *BIDMC-Mental Health Center*. Thanks for offering me such a great opportunity, for sharing your knowledge and experiences with me. I highly appreciate the time that I spent working with you and learning from you. Agradecer al *Dr. José Manuel Martínez Sierra*, director el *Real Colegio Complutense de Harvard* por su apoyo durante mi estancia en Boston.

A mis directores de tesis, al *Dr. Josep Cañete Crespillo* y a la *Dra. Carolina Palma Sevillano*, por darme la oportunidad de formarme como investigadora y acompañarme en cada una de las fases de este proyecto. *Josep*, gracias por la confianza que depositaste en mí, por tu apoyo inestimable en mi formación y por guiarme a lo largo de este proceso. *Carol*, gracias por mostrarme el valor del esfuerzo, la rigurosidad y el respeto en el trabajo clínico y en la investigación. Por mantener vivo el espíritu de que *investigar debe divertir*.

Agradecer fundamentalmente a todos los pacientes que han participado en este proyecto. Por haber tenido la paciencia en asistir a las sesiones y en realizar todas las valoraciones. En definitiva, por hacer posible esta investigación, que es vuestra.

A los psiquiatras y psicólogos del departamento de Salud Mental del *Hospital de Mataró* que han colaborado en el desarrollo del proyecto, a *Judit, Ana, Carol, Eloi...* gracias por vuestra ayuda ¡sin vosotros esto no hubiese sido posible! A *Encarna*, por tu luz, que siempre brillará en nosotros. A *Carmen...* por el intenso trabajo, el compromiso y la ilusión depositada en esta investigación. Por tu incondicional apoyo en las distintas etapas del proyecto. Agradecer a *Laura, Paqui y Agustí*, por vuestra valiosa ayuda.

Gracias *Fàtima*, por tu paciencia y por compartir tu sabiduría. Contigo he crecido como clínica y como persona. Aprender de tu mano me ha permitido disfrutar del fascinante mundo de la psiquiatría, y valorar el privilegio que tenemos quienes trabajamos en él. Tus consejos y tu talante siempre están en mí.

*Paco*, gracias por tu inestimable confianza, por tu cariño. Por compartir tus conocimientos y enseñarme lo apasionante que es el trabajo diario con los pacientes. Gracias por tu dedicación, y por inculcarme esa motivación en seguir aprendiendo, siempre.

*Penélope, María, y Paloma*, agradeceros vuestro apoyo, vuestras enseñanzas y por regalarme vuestro tiempo. Gracias por las valiosas recomendaciones y por el inmenso e inestimable afecto. Trabajar a vuestro lado ha sido un placer.

A mis estimados “recercaires”... *Natasha Baqués, Cristina Günther, Elena Carrillo, Meritxell Camprociós, Cristina Oliveira, Sara Signo, Cristina Mumbardó, Lourdes Artigas, Laura Mercadal, Clara Mateu, Eduard Carratalá...* colegas en esta aventura, la de investigar. Gracias por vuestra ayuda y por vuestro afecto. Por compartir vuestra sabiduría y por demostrar que la ciencia es divertida.

A *Cata, Lucas, Anna, Erik, Andrea, Irene, Luis, Mattia, Samer...* A *M<sup>a</sup> Fernanda, Antonio, Toni, Jose* y especialmente a *Yenny...* Por haber hecho que esta recta final haya sido especial, repleta de emociones. Thanks for your love and for encourage me. Gracias por estar.

A *Edgar*, a mi familia y amigos. Por entender mis ausencias y por vuestra presencia incondicional, principalmente a ti *Adri, Ángela, Rafa, Silvia* y a mi querida *Manuela*.

A mis padres y a mi hermana (¡menudo viaje el de la tesis!). Gracias por vuestro apoyo absoluto, por acompañarme fielmente en todos mis proyectos. Por enseñarme el valor del tiempo, la importancia de invertirlo en aquello que nos hace disfrutar, y el privilegio de disfrutar de aquello que hacemos. Gracias a los tres por nunca dejar de creer en mí.

Barcelona, 2015

---

Esta tesis cumple los requisitos para la mención internacional en el título de Doctor. En primer lugar, durante el período de formación se realizó una estancia de seis meses fuera del Estado Español, en una institución de enseñanza superior y centro de investigación de prestigio. Concretamente la estancia se realizó en la *Harvard Medical School* de Boston (Estados Unidos) gracias a la beca recibida para la *estancia internacional* de la Facultad de Psicología, Ciencias de la Educación y del Deporte (Blanquerna). Durante ese período se llevaron a cabo trabajos de investigación en el departamento de Neurología del *Berenson Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation* y en el servicio de Psiquiatría del *BIDMC-Massachusetts Mental Health Center*, ambos centros pertenecientes al *Beth Israel Deaconess Medical Center*, hospital universitario afiliado a la Universidad de Medicina de *Harvard*. La estancia de investigación fue supervisada por el *Dr. Pascual-Leone*, considerado líder mundial en la investigación y desarrollo del ámbito de la neurociencia. Se añade en el Apéndice A de este trabajo el certificado que avala la estancia internacional.

En segundo lugar, se aportarán dos informes de tesis, emitidos por expertos doctores pertenecientes a instituciones de educación superior y/o institutos de investigación no españoles.

En tercer lugar, el tribunal de defensa consta de un experto perteneciente a una prestigiosa institución de educación superior y centro de investigación fuera del Estado Español. Se trata de un doctor vinculado a la Universidad de Medicina de *Harvard*, distinto del responsable de la estancia internacional realizada, así como también a los dos expertos firmantes de los informes.

Por último, el resumen y las conclusiones de la presente tesis se han redactado en inglés, la lengua por excelencia de la comunicación científica en el campo de conocimiento en el que se enmarca el estudio, y distinta a cualquiera de las lenguas oficiales del Estado Español. A continuación se facilita el resumen de la tesis en castellano, inglés y catalán.

---

**TÍTULO.** Efectividad del programa Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental en los primeros episodios de la esquizofrenia y del trastorno esquizoafectivo.

## **RESUMEN**

**Introducción.** Una de las características primarias en la esquizofrenia y en el trastorno esquizoafectivo es la pérdida de las funciones neurocognitivas. Los programas de rehabilitación cognitiva han demostrado buenos resultados sobre la neurocognición; sin embargo, estos tratamientos presentan notables limitaciones en la generalización de su eficacia, así como en su mantenimiento en el tiempo. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la efectividad de un nuevo programa computarizado de rehabilitación cognitiva, el Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental (GNPT®-SM), en adultos en fases iniciales de esquizofrenia y/o del trastorno esquizoafectivo. **Método.** Se evaluó la efectividad del programa GNPT®-SM a través de un ensayo clínico, de carácter prospectivo, abierto y aleatorio. Se evaluó la efectividad en términos de funcionamiento neurocognitivo, sintomático y funcionalidad global. Asimismo, se estudió el mantenimiento del efecto en el tiempo. **Resultados.** Los análisis MANOVAs revelaron resultados estadísticamente significativos en la interacción de Grupo x Tiempo en memoria verbal y funciones ejecutivas. Los tamaños del efecto obtenidos fueron moderados-altos ( $d= 0.53-0.93$ ). Se observó un aumento del rendimiento para la globalidad de las funciones cognitivas así como también mejorías en los síntomas de ansiedad y depresión, y en la calidad de vida en los pacientes del grupo GNPT®-SM. **Conclusiones.** Los pacientes con primer episodio de esquizofrenia y/o del trastorno esquizoafectivo que recibieron el GNPT®-SM mejoraron significativamente en los déficits de memoria verbal y de memoria de trabajo en comparación con los pacientes del grupo control. **Implicaciones.** Este estudio ofrece evidencias a favor de la efectividad del GNPT®-SM como un instrumento de intervención terapéutica para la mejora de los déficits cognitivos, de la sintomatología, de la funcionalidad, y de la calidad de vida en pacientes con psicosis de diagnóstico reciente.

**PALABRAS CLAVE.** Deterioro cognitivo, primeros episodios de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, rehabilitación cognitiva, programa asistido-computarizado de neurorehabilitación.

**TITLE.** Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental program effectiveness in onset schizophrenia and schizoaffective disorder.

## **ABSTRACT**

**Introduction.** Cognitive impairment is a core feature in schizophrenia and schizoaffective disorders. Cognitive rehabilitation interventions have shown efficacy in neurocognition; however, these treatments have important limitations on the maintenance and generalization of treatment effects over time. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of a new computerized cognitive rehabilitation program, the Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental (GNPT®-SM), on adults with early onset schizophrenia and/or schizoaffective disorder.

**Method.** A randomized clinical trial evaluated the effectiveness of this program. Neurocognitive, clinical and psychosocial functioning outcomes were evaluated. **Results.** MANOVAs analysis showed significance results on verbal memory and executive functioning in Group x Time interaction. Effect sizes were moderate-high ( $d= 0.53$  to  $0.93$ ). Reduction in anxiety and depressive symptoms and improvements in the global cognitive function scale were observed in the GNPT®-SM group, as well as an increase on global functioning and quality of life outcomes.

**Conclusions.** Early onset schizophrenia and schizoaffective disorder patients that received the GNPT®-SM intervention showed a significant improvement on verbal and working memory outcomes. **Implications.** The present study offers scientific evidence on GNPT®-SM effectiveness as a treatment for cognitive impairment and functioning, clinical symptoms, and quality of life in adults in the early stages of psychosis.

**KEYWORDS.** Cognitive impairment, onset schizophrenia, schizoaffective disorder, cognitive rehabilitation, computer-assisted neurocognitive rehabilitation program.

**TÍTOL.** Efectivitat del programa Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental en els primers episodis de l'esquizofrènia i del trastorn esquizoafectiu.

## **RESUM**

**Introducció.** Una de les característiques primàries en l'esquizofrènia i en el trastorn esquizoafectiu és la pèrdua de les funcions neurocognitives. Els programes de rehabilitació cognitiva, tot i que han mostrat bons resultats sobre la neurocognició; són tractaments que presenten notables limitacions en la generalització de la seva eficàcia, així com en el manteniment d'aquesta en el temps. L'objectiu principal d'aquest estudi va ser avaluar l'efectivitat d'un nou programa de rehabilitació cognitiva, el Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental, (GNPT®-SM), en adults en fases inicials de l'esquizofrènia i/o del trastorn esquizoafectiu. **Mètode.** Es va avaluar l'efectivitat del programa GNPT®-SM a través d'un assaig clínic, de caràcter prospectiu, obert i aleatori. S'avaluà l'efectivitat en termes de funcionament neurocognitiu, simptomatologia i en funcionalitat global. Tanmateix, s'estudià el manteniment de l'efecte en el temps. **Resultats.** Els anàlisis MANOVAs van revelar resultats estadísticament significatius en la interacció Grup x Temps en memòria verbal i en funcions executives. Els tamanys de l'efecte obtinguts van ser moderats-altos ( $d= 0.53-0.93$ ). Es va observar un augment del rendiment per a la globalitat de les funcions cognitives així com també millores en els símptomes d'ansietat i depressió, i en la qualitat de vida en els pacients del grup GNPT®-SM. **Conclusions.** Els pacients amb primer episodi d'esquizofrènia o trastorn esquizoafectiu que van atendre el GNPT®-SM, van millorar significativament els dèficits de memòria verbal i memòria de treball, en comparació amb els pacients del grup control. **Implicacions.** Aquest estudi ofereix evidències a favor de l'efectivitat del GNPT®-SM com a instrument d'intervenció terapèutica per a la millora dels dèficits cognitius, de la simptomatologia, funcionalitat i qualitat de vida, en pacients amb psicosis de diagnòstic recent.

**PARAULES CLAU.** Deteriorament cognitiu, primers episodis de l'esquizofrènia, trastorn esquizoafectiu, rehabilitació cognitiva, programa assistit-informatizat de neurorehabilitació.



# ÍNDICE

## INTRODUCCIÓN

### I.- MARCO CONCEPTUAL

#### 1. FASES INICIALES DE LA ESQUIZOFRENIA

1.1. Conceptualización de la esquizofrenia	1
1.1.1. Curso y pronóstico	4
1.1.2. Epidemiología y etiopatogenia	7
1.2. Del primer episodio psicótico a la esquizofrenia	8
1.2.1. Tras el primer episodio psicótico: la esquizofrenia	11
1.2.2. La intervención en las fases incipientes	12
1.3. Psicopatología en los primeros episodios	13
1.3.1. Los trastornos afectivos: la ansiedad y la depresión	18
1.4. Funcionalidad y calidad de vida en las fases iniciales	20
1.4.1. Funcionalidad en los primeros episodios de la esquizofrenia	20
1.4.2. Calidad de vida en los primeros episodios	25
1.5. Tratamientos para la esquizofrenia	29
1.5.1. Tratamiento farmacológico	29
1.5.2. Tratamientos combinados	31

#### 2. NEUROCOGNICIÓN Y REHABILITACIÓN COGNITIVA EN LA ESQUIZOFRENIA

2.1. Déficit cognitivo y esquizofrenia: contextualización	34
2.2. Alteraciones cognitivas en la esquizofrenia	38
2.2.1. La atención	38
2.2.2. La memoria	39
2.2.3. Las funciones ejecutivas	42
2.3. La rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia	44
2.3.1. Conceptualización del término	45
2.3.2. Variabilidad de la técnica	46
2.3.3. Efectividad en la esquizofrenia	48

#### 3. TRATAMIENTOS DE REHABILITACIÓN COGNITIVA

3.1. Programas de mejora cognitiva	53
3.1.1 Cognitive Remediation Therapy (CRT)	53
3.1.2 Cognitive Enhancement Therapy (CET)	55
3.2. Programas de rehabilitación compensatoria	57
3.2.1. Errorless Learning (EL)	57
3.2.2. Cognitive Adaptation Training (CAT)	57
3.3. Programas informatizados	59
3.3.1. REHACOM	60
3.3.2. COGPACK	61
3.3.3. Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation (NEAR)	61
3.3.4. Thinking Skills for Work Program (TSWP)	62
3.3.5. GRADIOR	62
3.3.6. Computerized working memory training program (BRAINSTIM)	63
3.3.7. Brain Fitness Program (BFP)	63

3.4. Otros programas	65
3.4.1. Problem Solving and Cognitive Flexibility training (REPYFLEC)	65
3.4.2. Programa de Rehabilitación Cognitiva en Psicosis (REHACOP)	65
3.4.3. Integrated Psychological Therapy for Schizophrenia (IPT)	66
3.4.4. Attentional Process Training (APT)	68
3.4.5. Frontal/Executive program (F/E)	68
3.5. La neurorehabilitación en la esquizofrenia: conclusiones	72

## II.- ESTUDIO EMPÍRICO

### 4. PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO

4.1. Diseño del programa Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental (GNPT®-SM)	75
4.2. Adaptación y modificación del programa GNPT®-SM	76
4.3. Aplicación del programa GNPT®-SM	79
4.4. Objetivos e hipótesis	82
4.4.1. Objetivo general	82
4.4.2. Objetivos específicos	82
4.4.3. Hipótesis general	82
4.4.4. Hipótesis específicas	83
4.5. Método	83
4.5.1. Diseño del programa	83
4.5.2. Participantes	84
4.5.3. Instrumentos de evaluación y medidas de resultado	85
4.6. Procedimiento	97
4.6.1. Aplicación del programa GNPT®-SM	97
4.6.2. Elaboración del programa de intervención para el grupo control	98
4.5. Análisis estadísticos	100

### 5. RESULTADOS

5.1. La muestra del estudio	102
5.2. Evaluación basal	104
5.2.1. Características sociodemográficas de la muestra	104
5.2.2. Características de las variables clínicas y diagnósticas de la muestra	106
5.2.3. Características del patrón de consumo de sustancias de la muestra	107
5.2.4. Evaluación clínica y funcional basal de la muestra	108
5.2.5. Evaluación neurocognitiva basal de la muestra	110
5.3. Efectividad de la intervención GNPT®-SM y evolución del grupo control	114
5.3.1. Efectividad sobre las variables psicopatológicas y de funcionalidad global	115
5.3.2. Efectividad sobre las variables cognitivas	120
5.3.2.1. Efecto de la intervención sobre la atención, velocidad de procesamiento y las habilidades viso-espaciales	121
5.3.2.2. Efecto de la intervención sobre la memoria verbal y memoria visual	124
5.3.2.3. Efecto de la intervención sobre las funciones ejecutivas	131
5.4. Análisis del mantenimiento del efecto a los tres meses	141
5.4.1. Mantenimiento del efecto sobre las variables psicopatológicas y de la funcionalidad global	141
5.4.2. Mantenimiento del efecto sobre las variables cognitivas	146
5.4.2.1. Mantenimiento del efecto sobre la atención, velocidad de procesamiento y las	146

habilidades viso-espaciales	
5.4.2.2. Mantenimiento del efecto sobre la memoria verbal y memoria visual	149
5.4.2.3. Mantenimiento del efecto sobre las funciones ejecutivas	153
<b>6. DISCUSIÓN</b>	
6.1. Muestra y evaluación basal	161
6.2. El impacto de la intervención VS. la evolución del grupo control	163
6.2.1. Psicopatología y funcionalidad	164
6.2.2. Neurocognición	165
6.2.3. La evolución del grupo control	170
6.3. El mantenimiento del efecto	172
6.4. Limitaciones	174
<b>7. CONCLUSIONES Y PROSPECTIVA</b>	177
<b>8. REFERENCIAS</b>	184
<b>APÉNDICE A</b>	220

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Número</b>	<b>Título de tabla</b>	
Tabla 1	Escalas para la evaluación psicopatológica	15
Tabla 2	Escalas de evaluación del funcionamiento social	22
Tabla 3	Escalas de evaluación de la calidad de vida	27
Tabla 4	Tratamientos antipsicóticos para la esquizofrenia	29
Tabla 5	Programas de rehabilitación cognitiva	70
Tabla 6	Tareas de la GNPT®-SM	77
Tabla 7	Instrumentos de evaluación	86
Tabla 8	Pérdidas de la muestra para el grupo control y grupo GNPT®-SM	104
Tabla 9	Características sociodemográficas de los grupos.	105
Tabla 10	Características clínicas y diagnósticas de los grupos	106
Tabla 11	Características clínico-toxicológicas: antecedentes y consumo basal	107
Tabla 12	Puntuaciones basales para sintomatología clínica y funcionamiento global	109
Tabla 13	Valoración basal. Nivel de ajuste premórbido para el grupo control y GNPT®-SM	110
Tabla 14	Puntuaciones basales en atención, velocidad de procesamiento y habilidades viso-espaciales	111
Tabla 15	Puntuaciones basales en memoria verbal y memoria visual	112
Tabla 16	Puntuaciones basales en funciones ejecutivas	113
Tabla 17	Resultados entre-grupos para las variables clínicas y de funcionalidad global	115
Tabla 18	Resultados de la efectividad para atención, velocidad de procesamiento y habilidades viso-espaciales	121
Tabla 19	Resultados de la efectividad para memoria verbal y visual	125
Tabla 20	Resultados de la efectividad para las funciones ejecutivas	132
Tabla 21	Mantenimiento del efecto para las variables clínicas y de funcionalidad global	142
Tabla 22	Mantenimiento del efecto para atención, velocidad de procesamiento y capacidad viso-espacial	147
Tabla 23	Mantenimiento del efecto para memoria verbal y visual	150
Tabla 24	Mantenimiento del efecto para funciones ejecutivas	154

## ÍNDICE DE FIGURAS

Número	Título figura	
Fig.1	Estructura del apartado de resultados	101
Fig.2	Pérdidas muestrales y configuración final de la muestra	103
Fig.3	Puntuaciones basales y post-intervención para los síntomas psicóticos (PANSS)	116
Fig.4	Puntuaciones basales y post-intervención para los síntomas ansiosos (STAI)	117
Fig.5	Puntuaciones basales y post-intervención para los síntomas depresivos (Calgary)	117
Fig.6	Puntuaciones basales y post-intervención para la actividad general (EEAG)	118
Fig.7	Puntuaciones basales y post-intervención para la funcionalidad social (SFS)	119
Fig.8	Evolución en la velocidad de procesamiento (Stroop, “palabra”)	122
Fig.9	Puntuaciones basales y post-intervención en velocidad de procesamiento (TMT-A.	123
Fig.10	Efectividad de la intervención para memoria verbal diferida (WMS-III)	126
Fig.11	Efectividad de la intervención para memoria verbal a largo plazo (RAVLT)	127
Fig.12	Efectividad de la intervención para reconocimiento verbal (WMS-III)	128
Fig.13	Evolución en la memoria visual diferida (WMS-III)	129
Fig.14	Efectividad de la intervención para memoria de trabajo (WAIS-III)	134
Fig.15	Efectividad de la intervención para memoria de trabajo (TMT parte B)	135
Fig.16	Evolución en el tiempo de inicio para la prueba TOL	137
Fig.17	Evolución de la interferencia para la prueba STROOP	138
Fig.18	Mantenimiento del efecto en la psicopatología general (PANSS-PG)	143
Fig.19	Mantenimiento del efecto en actividad global (EEAG)	144
Fig.20	Mantenimiento del efecto en velocidad de procesamiento (CN, WAIS-III)	148
Fig.21	Mantenimiento del efecto en memoria verbal diferida (Textos Recuerdo II, WMS-III)	151
Fig.22	Mantenimiento del efecto sobre la memoria verbal inmediata (RAVLT, ensayo 1)	152
Fig.23	Mantenimiento del efecto sobre la memoria de trabajo (dígitos inversos, WAIS-III)	156
Fig.24	Mantenimiento del efecto sobre la memoria de trabajo (localiz. espacial, WMS-III)	157



## INTRODUCCIÓN

Las alteraciones neurocognitivas se consideran una de las características principales en la esquizofrenia y en el trastorno esquizoafectivo. Afectan a la globalidad de las funciones cognitivas, y de forma especialmente relevante a la atención, a la memoria verbal y a las funciones ejecutivas. Detectables incluso con anterioridad a la eclosión psicótica, se mantienen estables en el tiempo con un nivel de afectación moderado-grave. Son persistentes y determinantes para el diagnóstico, con un impacto directo sobre la funcionalidad claramente manifiesto desde las primeras etapas de la enfermedad. La intervención sobre el déficit cognitivo en la esquizofrenia es una de las demandas más frecuentes entre los afectados, principalmente en población joven. Las intervenciones de rehabilitación cognitiva han demostrado globalmente efectos beneficiosos sobre la cognición, y al mismo tiempo para la sintomatología y el funcionamiento psicosocial. Sin embargo, los tamaños del efecto logrados son modestos y presentan notables limitaciones en la generalización de su eficacia, así como en su mantenimiento en el tiempo.

En este contexto nace la necesidad de evaluar la efectividad de un programa nuevo de rehabilitación cognitiva en las fases iniciales de la esquizofrenia y del trastorno esquizoafectivo, nos referimos al Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental. Ante esta motivación científica se desarrolla la presente tesis doctoral, enmarcada en un proyecto multicéntrico en colaboración con el *Institut Guttmann*, el *Hospital del Parc Taulí* y el *Hospital de Mataró*, y realizada gracias a la beca concedida por la *Fundació La Marató de TV3* (Exp. 091331). Este trabajo pretende valorar el efecto que la intervención ejerce sobre la neurocognición, la sintomatología y la funcionalidad global, en los pacientes con diagnóstico reciente de trastorno esquizofrénico.

La tesis doctoral que se muestra en este documento se compone de dos partes claramente diferenciadas: la primera de ellas, que engloba los tres primeros capítulos, contextualiza el marco conceptual en el que se enmarca la investigación. La segunda parte, se orienta al trabajo empírico del estudio.

# **I. MARCO CONCEPTUAL**

---

- 1. Fases iniciales de la esquizofrenia**
- 2. Neurocognición y rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia**
- 3. Tratamientos de rehabilitación cognitiva**

*“We are all much more simply human than otherwise, be we happy and successful,  
contented and detached, miserable and mentally disordered, or whatever”*

(Harry Stack Sullivan, 1892-1949)

## **CAPÍTULO 1. FASES INICIALES DE LA ESQUIZOFRENIA**

La primera parte de este trabajo pretende delimitar el marco conceptual de la presente investigación. A lo largo de los tres primeros capítulos se desarrollan los aspectos principales del trabajo que permiten contextualizar el marco teórico del mismo.

El primer capítulo se centra en las fases iniciales de la esquizofrenia, y engloba desde la conceptualización de la enfermedad hasta su tratamiento. El segundo describe la neuropsicología de los primeros episodios de la esquizofrenia y presenta la rehabilitación neuropsicológica como técnica de intervención. El tercer y último capítulo del marco conceptual se destina al desarrollo de los diversos programas de rehabilitación cognitiva (RC) en la esquizofrenia, y las características principales de los mismos.

A través de los distintos capítulos que componen el marco conceptual, se procura justificar la segunda parte de este trabajo: el desarrollo y la aplicación clínica del programa de rehabilitación cognitiva Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental (GNPT®-SM), en los primeros episodios de la esquizofrenia y del trastorno esquizoafectivo.

### **1.1. Conceptualización de la esquizofrenia**

En la actualidad se define la esquizofrenia como un trastorno multidimensional de gran impacto global en la persona. Su afectación se extiende a la conducta, a la percepción, al pensamiento, a las emociones, la neurocognición y al funcionamiento psicosocial (O'Leary et al. 2000). Si bien su conceptualización ha sido motivo de discusión desde finales del siglo XIX, no es hasta los años 50 que con los avances en los tratamientos farmacológicos y el creciente interés de la investigación, se observa un notable desarrollo en su conocimiento.

El concepto de esquizofrenia parte con Kraepelin (1899), en su definición más clásica de *dementia praecox* (demencia precoz), que enfatiza y focaliza el curso del trastorno. Describiéndose por aquel entonces una evolución de la esquizofrenia dirigida a la debilidad psíquica, y diferenciándose tres formas en su presentación: la forma catatónica, hebefrénica o paranoide. Posteriormente Bleuler (1911), protagoniza un

notable giro en su definición, al realzar la presentación clínica frente a la evolución de la enfermedad, y por ser quien propone el nombre de esquizofrenia (del verbo griego *schizein*, que significa *separar* o *dividir*). En este marco se describe un trastorno caracterizado por la disociación del pensamiento, y a su vez, por una serie de síntomas que serán inherentes al mismo, tales como las alteraciones en la afectividad, los trastornos de la asociación, las alucinaciones o las ideas delirantes. Siguiendo esta línea, que focaliza la presentación clínica de la esquizofrenia, es con Schneider (1940), cuando se establecen los conocidos *síntomas de primer orden*, tales como el robo y/o imposición de pensamiento o los fenómenos de clarividencia. El salto cualitativo en la definición y clasificación de los trastornos esquizofrénicos llegaría en el 1982 con Andersen, cuando se delimitan tres subtipos claramente diferenciados por sus síntomas: la esquizofrenia positiva, negativa y el tipo mixto.

El concepto de esquizofrenia ha sufrido diversas modificaciones a lo largo del último siglo, dejando de manifiesto la dificultad que supone el consenso en la definición del constructo. Desde la introducción del concepto por primera vez en el DSM-III (APA, 1980), los criterios diagnósticos han evolucionado de forma paralela a las múltiples clasificaciones de los trastornos mentales. En la actualidad, se considera que la esquizofrenia es un trastorno de origen multifactorial, en el que se involucran factores genéticos (entendidos en términos de vulnerabilidad) y factores ambientales. La descripción que se ha mantenido históricamente se refiere a una serie de síntomas característicos, tales como las ideas delirantes, las alucinaciones, el lenguaje y/o comportamiento desorganizado y los síntomas negativos. Para el correcto diagnóstico éstos deberán cursar con afectación del autocuidado y del área socio-laboral, y extenderse, al menos, seis meses (APA, 2000).

### ***El trastorno esquizoafectivo***

El presente trabajo se enmarca más allá de las fases incipientes de la esquizofrenia, pues incluye a su vez los primeros episodios del trastorno esquizoafectivo, requiriendo éste una mención específica.

Del mismo modo que sucede con la esquizofrenia, el concepto de trastorno esquizoafectivo (TEA) parte en sus orígenes de la mano de Kraepelin (1899). Este autor describe inicialmente un sistema binario en el que se presenta junto a la esquizofrenia la

denominada enfermedad *maniaco-depresiva*, en la actualidad conocida como trastorno bipolar. Poco tiempo después, se cuestiona ese modelo dicotómico al observarse casos con sintomatología simultánea. Es con Zendig (1909), cuando se evidencia su fragilidad al observar que el 30% de las casos de *dementia preaecox* mostraban un curso y pronóstico que no se correspondía al diagnóstico. Se atribuye ya por aquel entonces, el buen pronóstico a un incorrecto diagnóstico. Bleuler (1911) engloba estos casos bajo la denominación de *psicosis mixtas*, manteniendo a la esquizofrenia como enfermedad primaria y, los casos con sintomatología afectiva como casos excepcionales. Schneider (1973) se referirá a estos pacientes, que de forma paralela presentan síntomas esquizofrénicos y afectivos, como los *casos-en el medio*. Fue Kasanin en el 1933 quien acuña el término *psicosis esquizoafectivas*, en una definición muy similar a las concepciones modernas. Kasanin (1933) describe un trastorno que cursa con síntomas afectivos y esquizofrénicos, que se inicia de forma brusca, en contextos de estrés ambiental, y en pacientes jóvenes con buen ajuste premórbido. Posteriormente, aportaciones como la de Langfeldt (1939) que introduce el término de *psicosis esquizofreniforme* o Leonhard (1957), con el concepto francés de *buffée délirante*, participan de una vertiginosa evolución del término.

Merece mencionarse el debate existente en la literatura científica respecto a la naturaleza de este trastorno. Si bien el concepto y sus criterios diagnósticos se vincularon inicialmente como parte de la esquizofrenia (Bleuler, 1911), la polémica y el cambio de tendencia se inicia en la segunda mitad de siglo, de la mano de Angst (1966). Es a partir de ese momento en el que surgen una serie de trabajos que enfatizaban una mayor relación del TEA con los trastornos afectivos, y desarrollándose poco después unos claros criterios diagnósticos (Spitzer, Endicott y Robins, 1978). La controversia se mantiene en la actualidad, pues no existe consenso entorno a su conceptualización, pudiéndose considerar como entidades separadas *versus* manifestaciones de un mismo continuo (Lake y Hurwitz, 2006). Algunas aproximaciones se referirán al TEA como una variante de la esquizofrenia por su curso crónico y por presentar deterioro. Otras, sin embargo, describirán al mismo como un concepto perteneciente a la esfera afectiva, y enfatizando el patrón neurocognitivo. Asimismo, se podrá referir al TEA como una entidad independiente y heterogénea que sugiere un modelo continuo de enfermedad psiquiátrica (Lermanda, Holmgren, Soto-Aguilar y Sapag, 2013). La falta de consenso queda reflejada del mismo modo, y a lo largo del tiempo, a través de las grandes

clasificaciones diagnósticas. Se observa que, de forma alternante se ha ido incluyendo y excluyendo el TEA de sus clasificaciones y, paralelamente se ha ido vinculado y desvinculando éste a los trastornos esquizofrénicos.

En el presente trabajo y en consonancia con lo establecido en la actualidad, se referirá al TEA como categoría propia dentro de la esquizofrenia y de los trastornos delirantes (APA, 2001). Siguiendo el DSM-IV-TR (2001), su diagnóstico queda determinado por la presencia, en un mismo episodio, de síntomas afectivos (episodio depresivo mayor, maníaco o mixto) y síntomas propios para la esquizofrenia (delirios, alucinaciones etc.). Se diferencian el subtipo depresivo, cuando los episodios son de tipo depresivos mayores, y el subtipo bipolar si existen episodios maníacos mixtos.

### **1.1.1. Curso y pronóstico de la esquizofrenia**

La esquizofrenia puede iniciarse de forma insidiosa, de forma aguda, puede debutar con sintomatología psicótica positiva, o puede predominar en su eclosión, la sintomatología psicótica negativa. Siguiendo la propuesta del DSM-IV-TR (2001), diferenciaremos, según el cuadro clínico, cinco subtipos de esquizofrenia: paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada y residual. Debe tenerse en cuenta que, un mismo caso puede variar la forma de su presentación en consonancia con la evolución específica del trastorno (APA, 2001).

Los diferentes patrones en la esquizofrenia y el curso de la misma determinarán, en gran parte, el pronóstico. Con el objetivo de conocer si el deterioro es progresivo a lo largo de los años o más bien es estable, su curso ha sido ampliamente estudiado. Ya desde las primeras definiciones de esquizofrenia con Kraepelin (1899), ésta se presentaba como una enfermedad de carácter crónico, en la que no se contemplaba la posibilidad de retorno al nivel premórbido al diagnóstico. Esta consideración ha acompañado a los trastornos esquizofrénicos a lo largo del último siglo, quedando patente en nuestros días a través de las clasificaciones diagnósticas contemporáneas (APA, 2001). Habitualmente se refiere a la esquizofrenia como una enfermedad de evolución crónica, con un curso en forma de múltiples brotes, y con exacerbaciones agudas de los síntomas psicóticos que se alternan con remisiones parciales y habitualmente intermitentes (APA, 1995; Buchanan y Carpenter, 1994).

A pesar de permanecer estrechamente vinculada a la cronicidad, en la última década se ha observado un tímido aumento de publicaciones científicas que abren el debate sobre la recuperación sintomática y social de la esquizofrenia. Son varios los trabajos que, reafirmando la heterogeneidad inherente a estos trastornos, concluyen la posibilidad de remisión mantenida en el tiempo, tanto clínica como funcional. En esta línea se detectan diversos programas de intervención que han demostrado éxito en la recuperación de la esquizofrenia, tanto en los primeros episodios como en fases más crónicas de la enfermedad (Grant, Reisweber, Luther, Brinen y Beck, 2014; Lieberman et al. 1993; McGorry, Edwards, Mihalopoulos, Harrigan y Jackson, 1996; Seikkula et al. 2004). Resultados que aunque proviniendo de la aplicación de programas distintos, mantienen en común la tipología de la intervención. En todos ellos se refieren a programas de carácter global y continuo, bien coordinados y orientados a las necesidades específicas de cada paciente.

Centrando el foco de interés en las fases iniciales de la esquizofrenia, por ser la población diana en esta tesis, es necesario mencionar algunos de los trabajos en el campo. Son varias las publicaciones que demuestran que una gestión enérgica e individualizada de cada caso, junto al uso adecuado de los antipsicóticos, permiten la remisión de los síntomas tras un año de intervención, con unos porcentajes de recuperación tras el primer episodio psicótico que se sitúan entre el 30 y el 91%. En esta línea, destacaron inicialmente las publicaciones del equipo de *Hillside Hospital–Long Island Jewish Medical Center* (Lieberman et al. 1993), o del *Early Psychosis Prevention and Intervention Centre, EPPIC* (McGorry et al. 1996). En ellos se refieren a la remisión relativamente completa de los síntomas psicóticos, tras un año de abordaje global, intensivo e individualizado, además del uso de medicación antipsicótica y aplicación de psicoterapia.

Resultados más prometedores se publicaron posteriormente, vinculados a la intervención conocida como *Open Dialogue Treatment* (Seikkula, Alakare y Aaltonen, 2000). El equipo finlandés anunció en su trabajo que tras varios años de aplicación del programa, el 82% de los participantes no presentó ningún síntoma psicótico, y el 86% retomó los estudios o mantuvo trabajo estable a tiempo completo. Datos que contrastan al 14% de los pacientes que recibieron subsidio por incapacidad. En el trabajo añaden que, menos del 20% de los participantes presentaron recaída y tan sólo el 29% requirió

de tratamiento neuroléptico en algún momento durante la intervención (Seikkula et al. 2004). Del mismo modo, merecen nombrarse los resultados positivos obtenidos tras la aplicación de la *Recovery-oriented Cognitive Therapy* (CT-R). Los autores indicaron que tras la intervención, las mejoras alcanzadas se extendieron más allá de la sintomatología, englobando el funcionamiento psicosocial y la neurocognición, y manteniendo a su vez, los resultados en el tiempo (Grant, Reisweber, Luther, Brinen y Beck, 2014). Datos similares se vinculan al equipo escocés del *Nova Scotia Early Psychosis Program*, con elevados porcentajes de pacientes de primer episodio que mostraron, además de recuperación clínica, altos niveles de funcionalidad (Whitehorn, Lazier y Kopala, 1998).

Ante estos prometedores datos han surgido, en los últimos años, algunos estudios de revisión en el ámbito. Debe nombrarse el metanálisis de Jääskeläinen et al. (2013), en el que tras analizar 50 estudios ofrecen conclusiones, cuanto menos, inquietantes. Los autores indican que uno de cada siete pacientes diagnosticados de esquizofrenia presentaron remisión clínica, y que la mayor proporción de recuperación se vinculó a países con un estatus económico más pobre. Asimismo, en el trabajo se alerta de que a pesar de los avances y los cambios terapéuticos desarrollados en los últimos años, no se ha observado un incremento en las tasas de recuperación. Siguiendo la misma línea, destaca la revisión de Schöttle y Naber (2014), en la que sitúan el índice de recuperación entre el 30-60% de los pacientes de primer brote psicótico. Estos datos sugieren que en la esquizofrenia permanece, de forma latente, un potencial de recuperación, que se activaría a través de intervenciones individualizadas de tipo psicosocial. Pero tal y como se ha observado en las distintas publicaciones, en la mayoría de casos se requiere del mantenimiento del tratamiento, hecho que diferenciaría la recuperación de la *cura* (Lieberman y Kopellwicz, 2004).

A pesar de los esperanzadores resultados, éstos deben interpretarse con cautela, pues los mismos trabajos advierten de las notables dificultades metodológicas existentes entorno al concepto. Las limitaciones parten esencialmente de la conceptualización y definición de los términos de recuperación y remisión, pues éstos varían según los estudios. El hecho de que bajo el mismo término se incluyan distintas definiciones limita, sin duda, la interpretación de los resultados y la comparación entre los distintos trabajos (Leucht y Lasser, 2006; McGrath, Miettunen, Jääskeläinen y Dark, 2014;

Schöttle y Naber, 2014). Trabajos como el publicado por McGrath et al. (2014), alertan de la necesidad de desarrollar unos criterios consensuados en la definición de remisión y recuperación. Mientras el concepto de *remisión* ha sido definido como el período extenso de ausencia de sintomatología, el término *recuperación* se perfila un tanto más difuso, por ser de índole multifactorial. Este último caso implicaría mucho más que los propios síntomas, englobando áreas tales como la autonomía en las AVD, o niveles estandarizados de funcionalidad global (Lieberman y Kopellwicz, 2004).

Tal y como se ha podido observar, en la última década ha aumentado el interés por la detección e intervención temprana, y se ha observado un cambio de tendencia de su abordaje clínico. Los programas persiguen la recuperación a largo plazo y promueven la actitud activa de los afectados ante las distintas alternativas para su tratamiento. En la línea de las indicaciones de la guía NICE (2014), algunos pacientes se recuperarán tras el primer episodio psicótico, otros sin embargo mantendrán una serie de dificultades y se mostrarán vulnerables a nuevas recaídas. En cualquier caso, se requiere de mayor investigación en el ámbito pues en una enfermedad tan heterogénea como la esquizofrenia, es previsible que el curso de los síntomas y su implicación para la funcionalidad y autonomía varíe enormemente (McGrath et al. 2014).

Dejando a un lado el debate respecto al curso de la esquizofrenia, sabemos que en cualquier caso ésta ejerce un gran impacto en la persona, con repercusiones globales que incluyen desde las áreas cognitivas, hasta la funcionalidad, extendiéndose asimismo a lo afectivo y al ámbito social (Penn y Mueser, 1996). Aquellos casos que no logren la remisión temprana, presentarán durante los primeros cinco años de la enfermedad el deterioro más acusado (Foster, 1989), por lo que la intervención en los primeros episodios resulta crucial.

### **1.1.2. Epidemiología y etiopatogenia**

Según la OMS, la esquizofrenia afecta a más de 21 millones de personas en todo el mundo, con una representación del 1% de la población general (Regier, et al. 1993). La incidencia se establece entre el 14 y 30/100,000 en población con edades comprendidas entre los 18 y 64 años. El trastorno debuta habitualmente entre la adolescencia y los primeros años de la vida adulta, siendo éste más tardío en las mujeres (Tournier, 2013). En las últimas cuatro décadas la incidencia del diagnóstico de

primeros episodios de la esquizofrenia ha aumentado, especialmente entre los adolescentes y jóvenes (Okkels, Vernal, Jensen, McGrath y Nielsen, 2013; Stenstrom, Christiansen, Dehlholm, Nohr y Bilenber, 2010). Este hecho probablemente se deba a una mayor sensibilidad en la detección precoz, a lo que se añaden los cambios en el sistema diagnóstico, como reflejo de una incidencia subyacente del trastorno.

Las diferencias de género en la esquizofrenia han sido motivo de estudio y de debate a lo largo del tiempo. Aunque tradicionalmente se ha considerado que hombres y mujeres están afectados aproximadamente por igual, localizamos en la literatura publicaciones recientes que, contrariamente, establecen diferencias entre ambos géneros. Si bien trabajos como el de Okkels et al. (2013), apuntan a una mayor representación femenina en el diagnóstico, la falta de consenso se refleja en otras publicaciones como la actual revisión sistemática de Van der Werf et al. (2014), en la que se confirma una mayor incidencia de esquizofrenia en hombres respecto a mujeres a lo largo de la vida (1.15 veces). Debe considerarse, sin embargo, que las estimaciones de la proporción entre géneros quedan limitadas por dificultades metodológicas de los trabajos que, dificultan la interpretación de los resultados y por consiguiente su medición epidemiológica (van der Werf et al. 2014). Destacan dificultades tales como la descripción y evaluación del constructo de esquizofrenia, la duración del seguimiento, o las diferencias en el diseño de los estudios (Hogerzeil, van Hemert, Rosendaal, Susser, y Hoek, 2014; Jablensky, 2003).

## **1.2. DEL PRIMER EPISODIO PSICÓTICO A LA ESQUIZOFRENIA**

El término “primer episodio psicótico”, con frecuencia se acompaña de polémica debido a la dificultad de establecer el concepto en el tiempo. Las diferentes formas que acompañan el inicio de la enfermedad y su presentación clínica, añadidas a la variabilidad del contexto en el que acontece el debut, son algunas de las nociones que comprometen su delimitación.

Como se puede observar, la heterogeneidad de la esquizofrenia es característica ya desde su eclosión. Puede iniciarse de manera aguda o insidiosa, acompañada de una amplia variedad de pródromos o, fruto de varias combinaciones de sintomatología clínica. Síntomas que, a su vez, pueden variar según el período existente entre la aparición de los primeros pródromos y el inicio del tratamiento (DUP del inglés

*Duration of Untreated Psychosis*). Se podrá considerar primer episodio de la esquizofrenia al período que engloba desde la aparición de los síntomas prodrómicos, incluyendo el primer brote psicótico, o bien, desde el momento en el cual se cumplen todos los criterios diagnósticos.

En las fases iniciales de los trastornos esquizofrénicos toma especial notoriedad la consideración de la DUP. En esta línea, el European First Episode Schizophrenia Trial (EUFEST), en un trabajo publicado por Golderisi et al. (2013), señaló la gran relevancia que supone lograr reducir la DUP, en los primeros episodios de la esquizofrenia. Los autores concluyeron que este período se relaciona directamente con la evolución del trastorno, la gravedad de los síntomas y el ajuste socio-laboral. En el estudio comprobaron que cuanto mayor fue la DUP, más elevada y/o grave fue la sintomatología, peor el funcionamiento global y, menor el beneficio obtenido tras una intervención clínica o rehabilitadora. Resultados similares concluyeron en el trabajo de Chang et al. (2013), detectando, asimismo, relación entre la duración de la DUP y la presencia de déficit neurocognitivo, o en el trabajo de Qin et al. (2014) en el que observaron, su influencia también sobre la funcionalidad social. Sin embargo, se requiere de mayor investigación en el ámbito dado que estos datos no están exentos de polémica. Trabajos como los de Heeramun-Aubeeluck et al. (2015) o Hoff et al. (2000), presentan resultados discrepantes que excluyen la relación entre la DUP y el deterioro cognitivo o social en la esquizofrenia.

La falta de homogeneidad que acompaña los primeros episodios de la esquizofrenia supone una dificultad global para su abordaje tanto científico como clínico. Es tal su heterogeneidad que autores como Warner (2013), reflexionan sobre la idea de que, quizás, deberíamos definirla como un grupo de enfermedades. En este contexto se hace evidente el interés creciente por el estudio y mayor conocimiento de las fases iniciales de la esquizofrenia. Se observa un aumento en los últimos años del volumen de investigaciones dirigidas al tratamiento del primer episodio psicótico y a las fases tempranas de la enfermedad. A pesar de que el propio término tiene grandes dificultades que influirán en la interpretación de los resultados, la investigación pretende establecer aproximaciones que permitan un mayor conocimiento de este grupo de pacientes.

### ***Fase prodrómica***

La esquizofrenia se caracteriza por la presencia de la fase prodrómica, la forma más precoz del trastorno psicótico que suele durar entre uno y dos años. Se trata de una fase insidiosa durante la cual el sujeto presenta sintomatología no específica y un deterioro progresivo del nivel de funcionamiento global premórbido. El conjunto de estos cambios se mantienen hasta la eclosión de los primeros síntomas psicóticos (Beiser, Erickson, Fleming y Iacono, 1993; Nordentoft, Jeppesen, Pertesen, Bertelsen y Thorup, 2009). El inicio insidioso a través de estos síntomas prodrómicos se da en el 80-90% de los casos, siendo sólo el 10-20% de los casos los que presentan un inicio brusco (Yung y McGorry, 1996). Lo más frecuente es su debut a través de los síntomas inespecíficos (73%), siendo menos habitual la sintomatología negativa (20%), o su eclosión en forma de síntomas positivos (7%) (Häfner y van der Heiden, 1999). Las alteraciones cognitivas, como los trastornos de atención o planificación; las alteraciones afectivas, en forma de apatía, inflexibilidad, inestabilidad o embotamiento afectivo; y los trastornos conductuales, tales como la conducta antisocial o la impulsividad, son los principales síntomas prodrómicos en la esquizofrenia (Yung y McGorry, 1996). Diferenciamos estos síntomas de los que preceden a las recaídas por ser los pródromos de larga duración y por presentar un inicio insidioso. Téngase en cuenta que el 40% de los sujetos protagonizaran una transición a la psicosis en el plazo de un año (Yung et al. 2003).

### ***Factores indicadores de psicosis***

Algunos factores de riesgo en la transición a la psicosis son los cambios emocionales, problemas de adaptación o los acontecimientos vitales estresantes. Se valorarán como determinantes indicadores de riesgo la presencia de los conocidos como “criterios de alto riesgo” (UHR). Éstos engloban factores tales como los antecedentes psiquiátricos familiares, síntomas psicóticos específicos o el deterioro del funcionamiento global, entre otros (McGorry, Yung y Phillips, 2003; McGorry et al. 2002). En la transición de la fase prodrómica a la psicosis diferenciamos una primera etapa de síntomas que cursarán como precursores a ésta, y que se engloban en el conocido como *síndrome outpost* (Birchwood, Todd y Jackson, 1998). Se trata de un síndrome que abarca un conjunto de síntomas inespecíficos, los cuales preceden a la eclosión psicótica de la esquizofrenia, y suelen aparecer en los diez años previos al primer episodio psicótico. Éstos se manifiestan previamente a los pródromos, son

breves en el tiempo (cinco meses) y habitualmente remiten de forma espontánea (Yung y McGorry, 1996). Superado este primer estadio, la evolución de la esquizofrenia aún latente, conduce a la segunda etapa, ya descrita, la fase prodrómica. La evolución al primer episodio psicótico es, por lo tanto, un proceso en el que se combinan varios factores de vulnerabilidad (genéticos, metabólicos...), y elementos psicosociales (nivel educativo, relaciones familiares...) en contextos vitales habitualmente estresantes.

Así pues, la interacción de una serie de pródromos y de factores inespecíficos, determinará la forma de presentación de los síntomas prodrómicos, caracterizando a su vez el primer episodio y su pronóstico.

### **1.2.1. Tras el primer episodio psicótico: la esquizofrenia**

Tras la fase prodrómica se desencadena la conocida como fase aguda y período crítico, que enlazarán con la fase subcrónica y que en algunos casos desencadenará a la etapa más crónica de la enfermedad.

#### ***Fase aguda***

Seguidamente a la fase prodrómica tiene lugar la fase activa, caracterizada por el pleno desarrollo psicótico, en la que se observa la sintomatología psicótica positiva de forma florida y grave. Es por definición el primer episodio psicótico. Los delirios, las alucinaciones, las alteraciones en el lenguaje y los trastornos conductuales, suelen ser frecuentes. Generalmente es en esta fase cuando los pacientes tienen su primer contacto con los servicios de salud mental, en ocasiones requiriendo de un período de hospitalización, e iniciando los tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos (APA, 2000). Estabilizada la sintomatología, la gran mayoría de los pacientes protagonizan una transición a la siguiente fase, el conocido *período crítico*. Siendo un reducido porcentaje (20%) los pacientes que derivan directamente a fases crónicas de la esquizofrenia (APA, 2000).

#### ***Período crítico***

Se trata de la etapa que comprende entre los tres y cinco años posteriores a la eclosión de la esquizofrenia. Durante este período los pacientes presentan clínica psicótica tanto positiva como negativa, siendo especialmente relevante el aislamiento social y el deterioro cognitivo. El conjunto de estos síntomas impide a los pacientes

alcanzar el nivel funcional premórbido. La evolución puede dirigirse hacia la estabilidad clínica y, en algunos casos incluso pudiendo remitir, o sin embargo, orientarse a formas crónicas del trastorno. Es habitual en esta etapa la existencia de recaídas y el abandono del tratamiento, por lo que la adherencia terapéutica supone un reto en su abordaje (Ruiz-Iriondo, Salaberria y Echeburua, 2013). Hablar de *período crítico* en los primeros episodios implica nombrar a Max Birchwood (2000) como pionero del concepto. Esta etapa, que abarca hasta los primeros cinco años del trastorno, será clave en la evolución de la esquizofrenia. En ella convergerán elementos tan fundamentales como el modelo de respuesta del paciente, la emoción expresada en el ambiente o, los procesos evolutivos implicados. La relevancia que este período ejerce en la evolución de la enfermedad es primordial, pues se considera que el nivel de recuperación que alcanza el paciente en los dos primeros años indicará el pronóstico funcional de éste durante la siguiente década (Birchwood, 2000). Téngase en cuenta que, según el informe NICE (2010), la mayoría de pacientes (80%) presentarán un curso deteriorante del trastorno, frente al 14-20% de los primeros episodios que alcanzarán la recuperación.

### ***Fase subcrónica y crónica***

De la mano de la fase anterior, esta etapa se caracteriza por la presencia de síntomas psicóticos, y el progresivo deterioro global del paciente. Son frecuentes las recaídas que se traducen en reingresos hospitalarios y que suponen un retroceso en la evolución de la esquizofrenia (APA, 2000). Se considerará en fase crónica a los pacientes tras más de cinco años desde el inicio de la enfermedad que presentan una mala evolución, es decir, frecuentes recaídas y marcada dificultad en retomar la funcionalidad previa. Habitualmente se observa en esta fase sintomatología negativa grave, con marcada repercusión funcional y social (Klosterkötter, 2008).

### **1.2.2. La intervención en las fases incipientes**

La esquizofrenia, que ya por definición cursa en forma de múltiples brotes (APA, 2000), presenta con cada reagudización sintomatológica una pérdida progresiva de las capacidades cognitivas, habilidades socio-laborales y, del grado de independencia en las actividades de la vida diaria (AVD). La importancia de contextualizar la intervención en las fases tempranas radica en que se reduce de ese modo la morbilidad

de la esquizofrenia, aumentando la calidad de vida y facilitando la mejoría clínica y funcional. El abordaje deberá ser precoz, durante los cinco primeros años de la enfermedad, dado que es el período en el que se manifiesta de manera más acusada el deterioro y la discapacidad (Birchwood et al. 1998), y habiéndose demostrado que el tratamiento tardío se asocia con peor rendimiento cognitivo y clínico (Chang et al. 2013). La intervención durante este período pretenderá alcanzar el máximo nivel funcional, pues éste marcará el pronóstico global de los siguientes quince años.

El tratamiento de los primeros episodios de la esquizofrenia requiere destinar especial atención a la prevención de las recaídas. Es sabido que la exacerbación de los síntomas forma parte del proceso, y que la tasa de recaídas oscila entre el 60 y el 96% en los primeros quince años de la enfermedad (Birchwood y Spencer, 2001; Gleeson, 2005). Como se ha mencionado previamente, tras cada recaída se añaden nuevas dificultades cognitivas y del funcionamiento global, por lo que su prevención y tratamiento resultan esenciales. Las recaídas son consideradas indicadoras del pronóstico, se correlacionan con la aparición de nuevos episodios y ya desde las fases incipientes perfilan el grado de deterioro cognitivo, laboral y social de la persona (Hogarty y Ulrich, 1998).

Las intervenciones cognitivas o de mejora de habilidades de afrontamiento, combinadas con el tratamiento farmacológico, ejercerán como intervenciones efectivas en la prevención de las recaídas tras el primer episodio. Y a su vez, permitirán abordar las diversas limitaciones generadoras de discapacidad.

### **1.3. PSICOPATOLOGÍA EN LOS PRIMEROS EPISODIOS**

Los síntomas que caracterizan por excelencia la esquizofrenia se engloban en dos amplias y diferenciables categorías: los síntomas positivos y los síntomas negativos. Los síntomas positivos suponen una distorsión del pensamiento, de la percepción, del lenguaje y de la conducta. Nos referimos a los delirios, las alucinaciones, las alteraciones en el curso y/o contenido del pensamiento, y la desorganización del lenguaje y de la conducta. Estos síntomas suelen fluctuar con el curso del trastorno, exacerbándose en las recaídas y atenuándose en los períodos de remisión (APA, 2000). Por el contrario, los síntomas negativos reflejan una disminución o pérdida de la intensidad en áreas tales como la afectiva, el pensamiento, el lenguaje o la conducta. Es

decir, se caracterizan por la presencia de aplanamiento afectivo, alogia, abulia y aislamiento social. Estos síntomas suelen mantenerse con cierta estabilidad a lo largo del curso del trastorno y se relacionan directamente con la disfunción social del paciente, pues afectan a las habilidades sociales y del autocuidado (APA, 2000). Su influencia en la cotidianidad de los pacientes es notable, dado que se extienden a las áreas principales de desarrollo vital de la persona. El tratamiento farmacológico es preciso, especialmente en las fases agudas de la enfermedad, pero su abordaje psicológico resulta esencial pues permite alcanzar un mayor control de los síntomas y una reducción de las recaídas.

Si bien durante años la sintomatología positiva y negativa de la esquizofrenia ha contado con un protagonismo incondicional, en la actualidad es conocido que este trastorno cursa con una amplia gama clínica que va más allá de los clásicos síntomas psicóticos. El conjunto de síntomas y de experiencias emocionales que acontecen en los primeros episodios de la esquizofrenia son altamente relevantes, pues se consideran la base de una amplia gama de fenómenos psicopatológicos que abarcan tanto los dominios cognitivos como del funcionamiento social (Vodusek, Parnas, Tomori y Skodlar, 2014).

La evaluación de la psicopatología se puede llevar a cabo a través de escalas que de forma general evalúan todos los aspectos clínicos o, de forma específica para cada uno de los trastornos (ver tabla 1). Se presenta en el apartado siguiente los trastornos psicológicos que frecuentemente cursan de forma comórbida en la esquizofrenia.

Tabla 1

*Escalas para la evaluación psicopatológica*

Escala	Autor (año)	Constructos que evalúa
Entrevista clínica estructurada (SCID-VC) del DSM-IV TR para trastornos del eje I	First y Spitzer (1999)	Se trata de una entrevista semiestructurada destinada a realizar los diagnósticos más importantes del eje I del DSM-IV. El apartado destinado a los trastornos psicóticos permite, a través de 5 apartados y varios subapartados, evaluar la presencia de ideación delirante, y de alucinaciones, a través de un sistema de respuesta dicotómico.
Inventario de síntomas SCL-90R	Derogatis et al. (1973)	Inventario autoaplicado que valora la clínica psiquiátrica de varios trastornos a través de 90 ítems que puntúan la ocurrencia de los síntomas en una escala Likert de 0 a 5. Valora los trastornos de somatización, la conducta obsesiva-compulsiva, la sensibilidad interpersonal, la depresión, la ansiedad, la hostilidad, la ansiedad fóbica, la ideación paranoide, y el psicoticismo. Además permite recoger 3 índices globales: para la gravedad general, un índice de síntomas positivos sobre el malestar psicológico, y otro para los síntomas positivos totales.

*Instrumentos para la evaluación de síntomas específicos*

Escala breve de síntomas psiquiátricos (BPRS)	Original de Overall y Gorham (1962). Existen varias versiones, se refiere en	Escala heteroaplicada que requiere de una entrevista semiestructurada. Permite la evaluación diagnóstica y clasificación de los trastornos
---	---	--

	esta tabla a la propuesta por Woerner y cols. (1988).	psicóticos, así como la clasificación de la sintomatología predominante (positiva o negativa). Utilizada frecuentemente para la valoración de la respuesta al tratamiento farmacológico. Su evaluación es de tipo longitudinal en el tiempo. Ofrece una puntuación global y puntuaciones para los síntomas positivos y negativos.
Escala para los síntomas positivos y negativos (PANSS)	Kay, Fiszbein y Opler (1987)	Valora la sintomatología psicótica positiva y negativa así como la psicopatología general de los pacientes con esquizofrenia. Se compone de un total de 30 ítems que se puntúan en una escala de intensidad del 0 al 7.
Escala para la evaluación de síntomas negativos (SANS)	Andreasen (1982)	Entrevista semiestructurada que permite evaluar la gravedad de los síntomas negativos en los trastornos psicóticos. Incluye 5 categorías: embotamiento afectivo, apatía-abulia, anhedonia, sociabilidad y deterioro de la atención. La puntuación de cada ítem se realiza según una escala tipo Likert de 0 (ausencia de síntoma) a 5 (síntoma presente de forma intensa).
Escala para la evaluación de los síntomas positivos (SAPS)	Andreasen (1984)	Entrevista semiestructurada que permite evaluar la gravedad de los síntomas positivos en los trastornos psicóticos. Incluye 4 categorías: alucinaciones, delirios, conducta extravagante o extraña y desorden del pensamiento formal. La puntuación de cada ítem se realiza según una escala tipo Likert de 0 (ausencia de síntoma) a 5 (síntoma presente de forma intensa).
Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II)	Beck, Steer y Brown (1996)	Autoinforme que evalúa a través de 21 ítems, la sintomatología depresiva en pacientes con trastornos psicológicos y en población normal.

Escala de Depresión de Calgary para la Esquizofrenia (CDSS)	Addington, D., Addington, J., y Schissel (1990)	Cuestionario heteroaplicado a través de una entrevista semiestructurada que valora la sintomatología depresiva en la esquizofrenia. Permite su evaluación tanto en la fase aguda como en los estados deficitarios, y a su vez la diferencia de la clínica psicótica positiva, negativa o de la sintomatología extrapiramidal. Consta de 9 ítems que valoran el grado de intensidad de los síntomas (fundamentalmente de tipo cognitivos), con una graduación de 4 puntos (ausente, leve, moderado, grave).
Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS)	Zigmond y Snaith (1983)	Escala autoaplicada que evalúa la presencia de sintomatología ansiosa y depresiva. Se compone de 14 ítems agrupados en dos subescalas, una de ansiedad y otra de depresión, siendo ambos conceptos psicopatológicos independientes. Cada ítem puntúa la intensidad del síntoma través de una escala tipo Likert con un rango del 0 a 3 (máxima intensidad).
Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI)	Spielberger, Gorsuch y Lushene (1970)	Cuestionario autoaplicado que se compone de dos subescalas a través de las que se valora la ansiedad rasgo y la ansiedad estado. Cada una de las escalas está compuesta por 20 ítems, y la respuesta es de tipo Likert, puntuando la intensidad del síntoma desde 0 a 3 (máxima).

---

### **1.3.1. Los trastornos afectivos: la ansiedad y la depresión**

Los trastornos de ansiedad se sitúan entre los más frecuentes en los primeros episodios de la esquizofrenia (Konedá et al. 2003; Starling, Williams, Hainsworth y Harris, 2013). Su presencia, que es habitual incluso desde la fase premórbida del trastorno psicótico (Mazzoni, 2009), se caracteriza por ser persistente en el tiempo, incluso de forma más significativa que los trastornos del estado de ánimo o del consumo de sustancias (Pope, Joóber y Malla, 2013).

La tasa de incidencia se establece entre el 25% y el 45% tanto para la esquizofrenia como para el trastorno esquizoafectivo, siendo la presentación más habitual en forma de trastorno de ansiedad social (17%) y trastorno obsesivo-compulsivo (13%) (Karatzias et al 2007; Seedat, Fritelli, Oosthuizen, Emsley y Stein, 2007).

Su detección requiere de una cautelosa atención por parte del clínico, pues con frecuencia se vinculan erróneamente a la sintomatología psicótica y a la auto-percepción de los pacientes (Sundermann, Onwumere, Kane, Morgan y Kuipers, 2014). La importancia de su diagnóstico radica en la vinculación directa que su comorbilidad mantiene sobre empeoramiento de la clínica psicótica y de la calidad de vida (Lysaker y Salyers, 2007; Sundermann et al. 2014). En los primeros episodios de la esquizofrenia la gravedad de los síntomas ansiosos, que variará según el subtipo diagnóstico, se relaciona directamente con una mala evolución clínica (Montreuil, Malla, Joóber, Belanger y Lepage, 2013). A pesar de estas afirmaciones su estudio resulta escaso, y el conocimiento de la comorbilidad de ambos trastornos queda frecuentemente limitado por la presencia de dificultades metodológicas en la literatura existente (Vrbová et al. 2013). Se requiere mayor investigación en el ámbito, de una ansiedad que es considerada la emoción básica en los primeros episodios de la esquizofrenia, a través de la que se amortiguan y transforman el resto de experiencias emocionales (Vodusek et al. 2014).

Por lo contrario, la comorbilidad de la depresión en los trastornos esquizofrénicos ha sido de mayor interés científico en las últimas décadas. Se considera que los trastornos depresivos ejercen de predictores del bajo funcionamiento global en la esquizofrenia, incluso más allá de lo que lo explicarían los propios síntomas

psicóticos (Fulford et al. 2013). Téngase en cuenta que, la distinción entre la clínica depresiva y los síntomas negativos de la esquizofrenia supone un reto para la práctica clínica profesional, pues resulta una tarea frecuentemente compleja (García y Grupo Español para la Optimización del Tratamiento de la Esquizofrenia, GEOPTTE, 2002). Se requiere una evaluación sensible y detallada que permita por ejemplo, diferenciar el vacío afectivo de una afectividad empobrecida o de la abulia. El uso adecuado de instrumentos de evaluación y la entrevista clínica resultan imprescindibles, siendo finalmente la evolución sintomatológica la que determinará la resolución. La persistencia de la clínica en el tiempo, a pesar de los esfuerzos dirigidos a resolver los síntomas, dibuja un escenario cercano a la sintomatología psicótica negativa y se aleja en ese caso de la clínica afectiva *per se* (APA, 2000). Los trastornos depresivos suelen aparecer con frecuencia en las fases iniciales de la esquizofrenia (Smulevich y Il'ina, 2013), ya sea en el conocido período de depresión post-psicótica o mantenerse en el tiempo tras éste. Su presencia, que se sitúa alrededor del 30% de los pacientes, ejerce una grave repercusión global (Romm et al. 2010; Sönmez, Romm, Andreassen, Melle y Rossberg, 2013), motivo por el que tanto su diagnóstico como su tratamiento resultan fundamentales en el primer año desde la eclosión de la psicosis. La comorbilidad suele acontecer en forma de anhedonia, a través de la pérdida de placer en actividades previamente placenteras, con conductas de aislamiento en personas que habían sido socialmente activas, e incluso, a través de conductas autolíticas (APA, 2000; Cuesta, Peralta y Serrano, 2008). Íntimamente ligados a los síntomas psicóticos, especialmente a las alucinaciones auditivas y a los delirios, suelen aparecer sentimientos de pérdida, de tristeza y/o vergüenza (Upthegrove, Ross, Brunet, McCollum y Jones, 2014).

La influencia de la ansiedad y de la depresión sobreañadida a una base sintomatológica ya grave por definición, resulta de un gran impacto general en la persona y compromete notablemente su desarrollo global. En el presente proyecto ambos trastornos toman especial relevancia por su influencia directa sobre los beneficios derivados de la rehabilitación. Tal y como demuestran Medalia y Choi (2009), la capacidad de aplicar en la cotidianeidad las habilidades adquiridas durante una intervención o rehabilitación, está directamente afectada por la ansiedad y por el auto-concepto.

## **1.4. FUNCIONALIDAD Y CALIDAD DE VIDA EN LAS FASES INICIALES**

Con el cambio de orientación terapéutica que se impulsa en los años 70 por la psiquiatría comunitaria americana, se promueve la sensibilización y el desarrollo de servicios comunitarios con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes (Schulberg y Bromet, 1981). A partir de ese momento, los objetivos terapéuticos se amplían más allá del alivio de los síntomas o la prevención de recaídas. Inicialmente, los esfuerzos se centraron en evaluar la integración de los pacientes en la comunidad y de forma progresiva, se añadió el estudio de otras variables como el funcionamiento o la situación económica. De ese modo, se dio paso al desarrollo de modelos teóricos y de instrumentos de evaluación para el conjunto de las variables vinculadas a la calidad de vida. En el momento actual, la funcionalidad global y la calidad de vida resultan objetivos imprescindibles en el abordaje de la salud mental, siendo habitual su valoración tanto en la práctica clínica diaria, como en los estudios y ensayos clínicos.

### **1.4.1. La funcionalidad en los primeros episodios de la esquizofrenia**

La esquizofrenia conlleva la disfunción de las principales áreas de actividad de la persona, tales como las relaciones interpersonales, el trabajo, los estudios o el autocuidado. Habitualmente se refiere a esta alteración como a un deterioro de la actividad, pero téngase en cuenta que el hecho de que las primeras afectaciones del trastorno se den en la adolescencia, situaría el origen del fracaso en la consecución o consolidación de las mismas (APA, 2000). Se trata, por lo tanto, de un conjunto de déficits detectables incluso antes de la eclosión del propio trastorno, y que aparecen ya evidentes en lo académico, laboral y social para las fases iniciales de los trastornos esquizofrénicos (Ramsay, 2012).

Aunque la concepción de la esquizofrenia en términos de trastorno incapacitante está en revisión en los últimos años, se conoce que los casos de curso progresivo y crónico implican un deterioro global. Es frecuente observar en la práctica clínica que los pacientes muestren gran dificultad en mantener un trabajo consolidado en el tiempo, pareja estable o una amplia sociabilidad (APA, 2000).

El paciente con esquizofrenia ve comprometida su funcionalidad en el más amplio sentido de la palabra, incluyendo el nivel de independencia en las AVD, el grado de participación social y el rendimiento laboral o académico. Esta afectación ocurre

desde las fases incipientes de la enfermedad y se mantiene incluso en el contexto de estabilidad psicopatológica. Se ha observado que en comparación con sujetos sanos, los pacientes con esquizofrenia dedican menos tiempo a la realización de tareas que requieren de esfuerzo y sus jornadas diarias más cortas (Fervaha, Agid, McDonald, Foussias y Remington, 2014). El conjunto de estas alteraciones limita el desarrollo independiente en la cotidianidad, lo que se traduce en un deterioro de la calidad de vida tanto del paciente como de sus cuidadores. Su abordaje resulta esencial en un curso progresivo que, ante la falta de intervención terapéutica, tenderá a dirigir al paciente a una actitud de dependencia a la red asistencial. En este contexto, surge en la última década un creciente interés científico en el estudio de la funcionalidad en la esquizofrenia. Por un lado, con el objetivo de conocer qué variables clínicas y neurocognitivas actúan como predictoras de la discapacidad, y al mismo tiempo, por ser considerada la funcionalidad una de las principales medidas de resultado en las intervenciones de rehabilitación cognitiva. Tal y como reflejan Lepage, Bodnar y Bowie (2014) en su reciente revisión, son varios los trabajos que en los últimos años demuestran la relación existente entre los déficits neurocognitivos y las alteraciones en la funcionalidad. Entre los distintos dominios cognitivos, la atención y la memoria de trabajo se perfilan como los principales predictores de la funcionalidad en las fases iniciales de la esquizofrenia (Torgalsboen, Mohn y Rund, 2014).

Respecto a las variables clínicas, los síntomas psicóticos especialmente los negativos, así como también el nivel de ajuste premórbido, se sitúan entre los predictores más consistentes del nivel de funcionalidad para los primeros episodios de esquizofrenia (Spellmann et al. 2012).

Tal y como se mostrará en los capítulos siguientes de esta tesis, en los últimos años las intervenciones en las fases iniciales de la enfermedad buscan resultados más allá de la eficacia sobre la psicopatología o neurocognición, incluyéndose entre sus retos la mejora funcional. La tendencia observada lleva al planteamiento de que el verdadero éxito de las intervenciones deben medirse por el impacto que éstas ejercen en la cotidianidad de los pacientes (Wykes, 2011). Por lo que se trata de una de las principales medidas de resultado para las intervenciones terapéuticas o programas de rehabilitación cognitiva.

Existe una amplia variedad de escalas que valoran la funcionalidad en salud mental. La mayoría de instrumentos están diseñados para cuantificar la capacidad del paciente en el desarrollo independiente en las AVD, y habitualmente se emplean para la valoración de resultados tras una intervención clínica. En la tabla siguiente (tabla 2) se muestran algunas de las escalas frecuentemente usadas para la evaluación del tratamiento en términos de cambios funcionales y de la calidad de vida de los pacientes. Debe tenerse en cuenta que los test habitualmente utilizados para su medición cuentan con una notable limitación metodológica. Nos referimos a la escasez de pruebas que ofrecen baremos en población española y al mismo tiempo no cuentan con parámetros claramente establecidos en su administración. Este hecho limita su validez y se traduce en notables dificultades en su aplicación.

Tabla 2

*Escalas de evaluación del funcionamiento social*

Escala	Autor (Año)	Constructos que evalúa
Escala de impresión clínica global (CGI)	Guy (1976)	Consta de dos subescalas a través de las que se valora la gravedad del cuadro clínico (GGI), y el cambio en el curso de la enfermedad o la mejoría debida a intervenciones terapéuticas (CGI-C). Utiliza un único ítem en una escala de Likert de 8 valores desde 0 (no evaluado), hasta 7 (extremadamente enfermo). Existen versiones auto y heteroaplicada.
Escala de evaluación de la actividad global (EEAG). Originalmente conocida como escala de ajuste general (GAF)	Asociación Psiquiátrica Americana (1994)	Se trata de una escala que valora la actividad psicológica, social y laboral. Es un instrumento empleado en el eje V del DSM-IV-TR (2000) para la evaluación de la actividad general. Utiliza un único ítem, en una puntuación comprendida entre el 0 (información inadecuada) y el 100 (satisfacción en una amplia gama de actividades, sin síntomas).
Escala del funcionamiento personal y social (PSP)	Morosini, Magliano, Brambilla, Ugolini, y Pioli (2000)	Desarrollada como mejora de la escala GAF y SOFAS, evalúa el funcionamiento social a través de la valoración del autocuidado, las actividades sociales, las relaciones personales y sociales, y los comportamientos perturbadores y agresivos. Su puntuación a través de una escala Likert que comprende desde el 6 (muy grave) a 1

---

Escala de Funcionamiento Social (SFS)	Birchwood, Smith, Cochrane, Wetton y Copestake (1990)	(ausente). Esta escala, dirigida a personas con esquizofrenia, valora el funcionamiento social en diferentes áreas a través de los dominios siguientes: Aislamiento social, Comunicación interpersonal, Independencia-ejecución, Independencia-competencia, Actividades de tiempo libre, Conducta prosocial y Empleo-ocupación.
Escala de Evaluación del Funcionamiento Social y Ocupacional (SOFAS)	Goldman, Skodol, y Lave (1992)	Evalúa el nivel de funcionamiento social y ocupacional de forma independiente a los síntomas o al funcionamiento psicológico.

---

#### **1.4.2. Calidad de vida en los primeros episodios**

El estudio de la calidad de vida en la esquizofrenia supone un desafío pues son escasos los trabajos científicos publicados hasta la fecha, y diversas las limitaciones existentes tanto en su definición como en su evaluación. La conceptualización del término resulta compleja por su naturaleza múltiple y por la bipolaridad objetiva-subjetiva inherente al término. Se observa en la literatura diversas aproximaciones al concepto, distintas tradiciones teóricas y por lo tanto, diferentes propuestas para su medida. Desde un enfoque objetivo se entenderá la calidad de vida como el resultado que se obtiene entre las expectativas y los logros alcanzados por el individuo (Calman, 1984). Desde una perspectiva subjetiva, se entenderá como la interacción entre los factores que generan malestar y aquellos que ejercen como protectores (Ritsner et al. 2000). En este trabajo el interés en su valoración ha incluido tanto las experiencias de la vida (calidad de vida objetiva), como los propios sentimientos sobre estas experiencias vitales (calidad de vida subjetiva). No debe olvidarse que, el estudio de la calidad de vida en la esquizofrenia cuenta, además, con una dificultad añadida por el déficit para la introspección y la auto-evaluación existente en esta enfermedad.

En los trastornos esquizofrénicos la calidad de vida está afectada por el impacto que tiene la enfermedad, y su tratamiento, sobre la percepción y el bienestar de la persona. La presencia de síntomas negativos, las frecuentes recaídas, y la dificultad de integración en la sociedad dibujan, sin duda, una calidad de vida notablemente comprometida (Awad, 2012). Téngase en cuenta además, que ya desde las fases iniciales se desencadena una ruptura en aspectos vitales fundamentales, por lo que es esperable que los pacientes reporten bajos niveles de calidad de vida en relación a la población general (Bobes y Gonzales, 1997).

Las repercusiones de una baja calidad de vida influyen directamente en la autoestima del paciente, si a este hecho se añaden las alteraciones en la funcionalidad existentes, resulta comprensible la percepción negativa de la auto-eficacia habitualmente atribuida en la esquizofrenia (Young et al. 2011). De ahí deriva la importancia de una intervención precoz, que evite un mayor deterioro funcional de estos adultos jóvenes que, en el momento del diagnóstico, se encuentran en el período de máxima proyección y desarrollo vital (Domínguez-Martínez, Kwapil y Barrantes-Vidal, 2015).

Existen diversos instrumentos que en la actualidad se aplican para la evaluación de la calidad de vida. Las limitaciones metodológicas que acompañan a la definición del constructo, así como a la fiabilidad del auto-reporte, se extienden asimismo a su medición. Algunas de las escalas son poco específicas, muestran importantes carencias psicométricas o son muy extensas y complejas. Situación a la que se suma una medición habitualmente transversal de un elemento de carácter dinámico. Debe considerarse, además, que su valoración frecuentemente se vincula a la evaluación de la salud. Este hecho supone un inconveniente añadido, por el enfoque subjetivo que la rodea, pues queda centrado en la percepción personal del término. Destacamos a continuación (tabla 3) algunas de las escalas más frecuentemente usadas en la esquizofrenia.

Tabla 3

*Escalas de evaluación de la calidad de vida*

Escala	Autor (año)	Constructos que evalúa
Cuestionario de salud SF-36, derivado del Medical Outcome Studies (MOS-SF36)	Ware y Donald (1992)	Valora la calidad de vida a través de ocho dimensiones: salud general función física, rol funcional, emocional y social, dolor, vitalidad y salud mental.
Escala de calidad de vida (QLS)	Heinrichs, Hanlon y Carpenter (1984)	Valora las funciones intrapsíquicas, las relaciones interpersonales, el rol instrumental así como el uso de objetos comunes y actividades cotidianas.
Entrevista de calidad de vida de Lehman (QOLI)	Lehman, Ward y Linn (1982)	Evalúa subjetiva y objetivamente la calidad de vida a través de 8 áreas de la vida de los pacientes (lugar de residencia, relaciones familiares, trabajo/estudio, actividades cotidianas, relaciones sociales, legal/seguridad, finanzas y salud), y a su vez el nivel de satisfacción global percibido.
Cuestionario McMaster del índice de salud	Chambers y cols. (1976)	Evalúa la salud física, mental y emocional. Ofrece diversas modalidades de respuesta en la valoración de las dimensiones de funcionamiento social,

---

Índice de calidad de vida de Wisconsin	Becker y Diamond (1999)	emocional, y física. Evalúa la calidad de vida a través de 9 dimensiones: la satisfacción con la vida, actividades ocupacionales, bienestar psicológico, salud física, relaciones sociales, economía, actividades de la vida diaria, síntomas y objetivos propios del sujeto.
Escala de salud global y calidad de vida	Gurin (1960)	Se trata de una medida global, se pregunta al sujeto cómo describiría en el presente su calidad de vida. La respuesta se puntúa a través de una escala tipo Likert de 5 puntos.

---

## 1.5. TRATAMIENTOS PARA LA ESQUIZOFRENIA

Seguidamente se presentan los tratamientos habitualmente ofrecidos para los trastornos esquizofrénicos. En primer lugar se indican los tratamientos farmacológicos y posteriormente se comentan los tratamientos combinados.

### 1.5.1. Tratamiento farmacológico

En la década de los años 50 aparecen los tratamientos farmacológicos dirigidos al alivio de los síntomas y al control de las agudizaciones de la esquizofrenia. Es durante la segunda mitad del siglo, con el comienzo de la era farmacológica, cuando se observa una evolución en el tratamiento antipsicótico, liderado por la introducción de la clorpromazina (Delay, Deniker y Harl, 1952). En la actualidad, el abordaje farmacológico de la esquizofrenia se extiende más allá del alivio sintomático, y pretende abarcar dominios tales como los déficits cognitivos o el nivel de funcionalidad global.

Basados en la actuación sobre los sistemas dopaminérgicos, se diferencian dos grandes grupos de tratamiento: los antipsicóticos de primera generación (APG) y los antipsicóticos de segunda generación (ASG). Los ASG incluyen los antipsicóticos atípicos y los agonistas parciales dopaminérgicos, y en los APG se engloban los conocidos como antipsicóticos típicos (ver tabla 4).

Tabla 4

#### *Tratamientos antipsicóticos para la esquizofrenia*

Antipsicóticos típicos		Antipsicóticos atípicos	
<i>Primera Generación</i>		<i>Segunda Generación</i>	
Principio activo	Nombre comercial	Principio activo	Nombre comercial
Amisulprida	Solian®	Aripiprazol	Abilify®
Clotiapina	Etumina®	Clozapina	Leponex®
Clorpromacina	Largactil®	Olanzapina	Zyprexa®
Haloperidol	Haloperidol EFG	Quetiapina	Seroquel®
Levomepromazina	Sinogan®	Risperidona	Risperidona EFG
			Arketin® Diaforin®
			Risfarmal®
			Risperdal®

---

Periciazina	Nemactil®	Sertindol	Serdolect®
Perfenazina	Decentan®	Ziprasidona	Zeldox®
Pipotiazina	Lonseren®		
Sulpride	Digton® Dogmatil®		
	Guastil® Lebopride®		
	Psicocen® Teravil®		
Tiopropazina	Majeptil®		
Trifluoperazina	Eskazine®		
Zuclopentixol	Cisordinol®		
	Clopixol®		

---

*Nota.* Adaptada de Bermejo y García (2007).

Los avances que la psicofarmacología ha protagonizado en los últimos años son altamente relevantes, sin embargo, el tratamiento integral de la esquizofrenia sigue siendo, a día de hoy, un reto. Si bien es conocido que tras el cese de la medicación las tasas de recaída son mayores (entre el 60-80%), el correcto cumplimiento del tratamiento no evita las reagudizaciones psicóticas, las cuales aparecen entre el 40 y el 50% de los pacientes (Haldford y Hayes, 1991; Hogarty et al. 1986).

Aunque los APG son generalmente efectivos en el tratamiento específico de los síntomas positivos y reducen los índices de recaída (Leucht, Barnes, Kissling, Engel, Correl y Kane, 2003), téngase en cuenta que la tasa de respuesta parcial se sitúa alrededor del 60% de los casos. En los últimos años se ha demostrado que los ASG ofrecen algunas ventajas respecto a los APG, no obstante, del mismo modo que ocurre con los APG, su eficacia resulta limitada por lo que frecuentemente se requiere el empleo de fármacos adyuvantes (Tajia, Fernández, López-Ibor, Carrasco y Días-Marsá, 2009). En el presente se están desarrollando diversas líneas de investigación en fármacos no dopaminérgicos. Destacan los prometedores trabajos vinculados a las vías glutamatérgicas, noradrenérgicas o colinérgicas, a pesar de que los resultados por el momento, son poco concluyentes.

Debe mencionarse que en los últimos años han aparecido diversos trabajos que debaten el uso de los fármacos en la esquizofrenia, aunque no se trata de un tema novedoso, pues publicaciones previas como la Fenton y McGlashan (1987) o Harding, Brooks, Ashikaga, Strauss y Breier (1987), ya anunciaban por aquel entonces la

posibilidad de estabilidad clínica en pacientes sin tratamiento farmacológico. En nuestros días, autores como Harrow y Jobe (2007, 2013) señalan la falta de eficacia del tratamiento en los seguimientos a largo plazo, cuestionando la posible pérdida de eficacia del mismo a través del tiempo. La interpretación de estos datos debe ser cautelosa, pues si bien se cuestiona el mantenimiento del tratamiento, existe evidencia de que éste es beneficioso en las primeras etapas de la enfermedad, mostrando buenos resultados en la prevención de recaídas (Leucht, Barnes, Kissling, Engel, Correll y Kane, 2003; Leucht et al. 2012). Se requiere mayor investigación en el ámbito pues, de nuevo la heterogeneidad de la esquizofrenia queda manifiesta en los distintos trabajos. Tal y como apuntan Harrow y Jobe (2007, 2013), deberá considerarse la especificidad de cada caso, especialmente en el mantenimiento del tratamiento antipsicótico, pues la evidencia de resultados beneficiosos en ausencia de medicación cuestiona el carácter crónico de la enfermedad.

Al margen de la polémica suscitada, la literatura pone de manifiesto que en nuestros días sigue suponiendo un desafío el tratamiento para la esquizofrenia. Entre los principales retos se sitúa el alcanzar la mejora de los síntomas negativos, del deterioro neurocognitivo, de la funcionalidad y la reducción de los efectos extrapiramidales. A su vez preocupan los efectos secundarios asociados, tales como el aumento de peso, la hiperglucemia, o la dislipemia, por ser potenciadores del conocido síndrome metabólico (Kishimoto et al. 2013; Leucht et al. 2009).

De modo que el tratamiento neuroléptico, aunque adecuado para el abordaje de la enfermedad, no es suficiente, motivo por el que se plantea la necesidad de aplicar tratamientos combinados en la intervención terapéutica de la esquizofrenia.

### **1.5.2. Tratamientos combinados**

A pesar de que el tratamiento indispensable para los síntomas agudos de la esquizofrenia es de tipo farmacológico, se ha demostrado que la terapia combinada es más efectiva, especialmente en el abordaje de los déficits cognitivos, sociales y funcionales. Este tipo de terapias complementan el tratamiento farmacológico con intervenciones psicológicas que permiten, por un lado, disminuir la frecuencia de las recaídas, y que además, mejoran la funcionalidad del paciente y contribuyen a una mayor la calidad de vida (Klingberg, 2012).

Siguiendo las recomendaciones de la guía British National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE, 2014), la terapia cognitivo conductual y las intervenciones familiares se consideran pilares esenciales en la intervención para la psicosis. De modo que, frecuentemente los dispositivos de salud mental incluyen en el abordaje de los primeros episodios, además del tratamiento con fármacos, psicoterapia individual, grupal y terapia familiar. Tal y como se ha expuesto anteriormente en este capítulo, la combinación del tratamiento farmacológico y psicoterapéutico muestra mayor efectividad, y ha mostrado altos índices en la reducción de las recaídas (Grant et al. 2014; Hogarty y Ulrich, 1998; Lieberman et al. 1993; McGorry et al. 1996; Seikkula et al. 2004).

En los últimos años, sin embargo, se ha observado que a pesar de la aplicación de un abordaje dual, la funcionalidad o la autosuficiencia de los pacientes sigue suponiendo un desafío. Esto se debe, en gran medida, a que los déficits cognitivos, presentes desde las primeras fases de la esquizofrenia, limitan significativamente el funcionamiento autónomo de los pacientes. Nos referimos a las habilidades que, o bien se pierden en el transcurso de la enfermedad, o bien no se llegaron a desarrollar previamente al diagnóstico, pero que sin duda impiden la autonomía en los afectados. De esta reflexión surge, en los últimos años, la necesidad de incorporar intervenciones de rehabilitación cognitiva al tradicional abordaje dual de la esquizofrenia.

Así pues, en la actualidad el tratamiento de los trastornos esquizofrénicos se contextualiza en equipos multidisciplinares, ofreciendo un abordaje terapéutico integral, orientado a la mejora de todas las áreas afectadas y el cual se orienta a maximizar la funcionalidad, autonomía y calidad de vida de los pacientes.

### ***Resumen***

La esquizofrenia es un trastorno mental grave, que cursa con afectación global de la persona y cuyo impacto se manifiesta desde los primeros estadios de la enfermedad. Su característica heterogeneidad ha generado un notable interés científico entorno al estudio de su curso, pronóstico y perfil clínico. Si bien durante décadas la atención se centralizó en los síntomas psicóticos, actualmente se conoce que en los trastornos esquizofrénicos puede cursar de forma comórbida, sintomatología diversa, destacando la de tipo ansiosa o depresiva. La repercusión que la esquizofrenia ejerce sobre el nivel de actividad general de los pacientes es notable, así como el compromiso paralelo que desempeña en ámbitos tan relevantes como la calidad de vida o la funcionalidad social. En la actualidad el planteamiento terapéutico de la esquizofrenia implica el tratamiento combinado, más allá de la psicofarmacología se apuesta por una intervención psicoterapéutica que permita un abordaje tan integral como individualizado de la persona. Se persigue un tratamiento ambicioso que englobe además del control de los síntomas, la mejora de la calidad de vida y de la funcionalidad de los pacientes.

## **CAPÍTULO 2. NEUROCOGNICIÓN Y REHABILITACIÓN COGNITIVA EN LA ESQUIZOFRENIA**

El presente capítulo se compone de dos apartados íntimamente relacionados, nos referimos a la neurocognición y a la rehabilitación cognitiva. En la primera parte del texto, se describe la caracterización de las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo. Del mismo modo, se detallan los principales hallazgos para los distintos dominios neurocognitivos, es decir, atención, memoria y funciones ejecutivas. El segundo apartado, contextualiza la rehabilitación cognitiva como intervención para ambos trastornos, haciendo referencia a la técnica en sí y a la efectividad de la misma para la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo.

### **2.1. DÉFICIT COGNITIVO Y ESQUIZOFRENIA**

La esquizofrenia es una de las enfermedades mentales más graves e incapacitantes del momento actual, considerada una de las principales causas de discapacidad según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2011). Es sabido que más del 66% de los afectados no logran mantener una funcionalidad social o laboral, limitando gravemente su integración en la sociedad (Kurzban y Brekke, 2010).

Los síntomas psicóticos, que resultan el pilar principal en su diagnóstico, cursan con déficits cognitivos, presentes en el 75% de los casos (Keefe, Easley y Poe, 2005; Palmer, Dawes y Heaton, 2009; Vargas, 2007). Estos déficits afectan a la mayoría de las funciones cognitivas, son persistentes y se mantienen constantes a lo largo del curso de la enfermedad (Choi, 2009). Si bien ya en las primeras definiciones de esquizofrenia, con Kraepelin (1899) o Bleuler (1911), se reflejaba la importancia que la afectación neurocognitiva ejerce en ésta, no es hasta los años 80 que se observa un interés real entorno a su impacto (Heaton, 1981). El interés surgió en un contexto en el que la psiquiatría, de la mano de la psicofarmacología, alcanzó grandes resultados en el control de los síntomas psicóticos y, que al mismo tiempo, advirtió de la escasa respuesta que los déficits cognitivos obtenían frente al tratamiento.

En los años posteriores, tras comprobar que a pesar del buen abordaje de la sintomatología psicótica no se lograba aumentar las tasas de funcionalidad de los pacientes, el interés por la neurocognición en los trastornos esquizofrénicos tomó más

fuerza. De la mano de la revisión de Green (1996), quien demostró el impacto del déficit cognitivo en la esquizofrenia, se inicia una corriente de estudio entorno a la detección de las dificultades cognitivas y a las técnicas para su tratamiento.

Desde los años 90, la evidencia empírica a favor de la intervención del deterioro cognitivo en los trastornos esquizofrénicos, ha cursado en aumento, pues se sostiene la idea de que su abordaje resulta esencial para lograr una correcta funcionalidad en los pacientes (Kurzban y Brekke, 2010).

### ***Etiopatogenia y déficit cognitivo***

En el momento actual la relevancia de los déficits cognitivos en el tratamiento resulta incuestionable (Kraus y Keefe, 2007), y su creciente interés científico ha definido una corriente de investigación acerca de su patofisiología. Aunque no es motivo de desarrollo para el presente trabajo, merece mencionar que no existe en la actualidad consenso acerca de la etiopatogenia en la esquizofrenia, y que se plantean dos hipótesis principales que la definen como enfermedad neurodegenerativa vs. del neurodesarrollo.

La teoría de la neurodegeneración se mantiene muy ligada a las primeras definiciones de esquizofrenia, con Kraepelin (1899), cuando se define el término como demencia precoz. Esta perspectiva considera que las alteraciones observadas ocurren tras el diagnóstico, principalmente en las fases iniciales de la enfermedad (Mané y cols., 2009). En cambio, la hipótesis del neurodesarrollo, establece la presencia de déficits neurocognitivos desde los primeros años de vida (Andreasen, 2010; Casanova, 2009), debidos a una alteración genética o ambiental, o bien a la interrelación de ambas (Fatemi y Folson, 2009). Esta postura se refuerza por la presencia de déficit en la adquisición de hitos del neurodesarrollo, así como también por las alteraciones en el rendimiento social y escolar observado en estos pacientes (Zandío et al. en Tirapu, Ríos y Maestú, 2008). Así pues, la controversia se divide entorno a la consideración de la esquizofrenia como una enfermedad neurodegenerativa que cursa con cambios estructurales y progresivos en el cerebro, o bien, como un trastorno del neurodesarrollo que cursa con un déficit estático, e incluso como una combinación de ambas (Farreny, 2010). La relevancia en la relación entre etiopatogenia y déficit cognitivo ha tomado especial notabilidad en los últimos años. El foco de interés, entre ambas áreas de

estudio, se centra en el curso evolutivo de las alteraciones cognitivas, dando lugar a un creciente volumen de estudios longitudinales. El motivo parte de la controversia anteriormente expuesta, pues la presencia de un progresivo deterioro cognitivo afirmaría la hipótesis de la neurodegeneración y por el contrario, la estabilidad neurocognitiva en el tiempo tras la eclosión psicótica, apoyaría la hipótesis del neurodesarrollo (Zandio et al. en Tirapu, Ríos y Maestú, 2008).

### ***Neurocognición y esquizofrenia***

Independientemente de la comprometida patofisiología, la literatura científica demuestra que la afectación sobre los procesos cognitivos supone una de las afectaciones principales en la esquizofrenia, y que junto a los síntomas negativos, resultan los principales obstáculos para su exitosa rehabilitación (Bell y Mishara, 2006; Kurtz, 2005).

En la actualidad, es conocido que la afectación en esta enfermedad es global a todos los dominios cognitivos (Zhang et al. 2015), es decir, a la memoria y la capacidad de aprendizaje, a la atención, la velocidad de procesamiento y a las funciones ejecutivas, incluyendo el razonamiento y la resolución de los problemas (Braw et al. 2008; Kern et al. 2008; McGurk, Twamley, Sitzer, McHugo y Mueser, 2007b; Saleem et al. 2013; Townsend y Norman, 2004). Las dificultades neurocognitivas están presentes incluso antes de la aparición de los síntomas clásicos, coincidiendo el principal declive cognitivo con la eclosión psicótica. Se mantienen persistentes a lo largo del curso de la enfermedad, relativamente estables en las fluctuaciones de los síntomas psicóticos, y resultan fundamentales en el pronóstico del trastorno (Barder et al. 2013, Rhinewine, Lencz, Thaden, et al. 2005; Yoshio et al. 2012).

A pesar de que estos déficits son usuales en la esquizofrenia y que han sido ampliamente estudiados, no resulta sencillo establecer un perfil neuropsicológico específico, debido a la heterogeneidad, tan característica, que engloba esta enfermedad (Dawes, Jeste y Palmer, 2011). Buen ejemplo de tal variabilidad queda reflejada en la controversia de los trabajos publicados. Son varias las publicaciones que muestran que evaluación neuropsicológica en la esquizofrenia presenta alteraciones en varios de los dominios cognitivos, y que éstas se sitúan entre 1 y 2 desviaciones estándar por debajo a la media poblacional (Dickinson, Ramsey y Gold, 2007; Keefe y Fenton, 2007; Palmer

et al. 2009). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que trabajos como el Palmer et al. (2009), señalan que alrededor del 15% de los pacientes presenta un rendimiento cognitivo dentro de la normalidad. Nótese que, autores como Keefe et al. (2005), reflexionan acerca de estas controversias y alertan de la confusión en la interpretación de estos resultados. En su trabajo concluyeron que no se trata de casos exentos de afectación cognitiva, pues el declive estaría presente si éste se compara con el rendimiento previo. Añaden, probablemente se trate de pacientes con altos niveles premórbidos, y la confusión provendría de las pruebas de medida cognitiva, por no reflejar, éstas, la afectación neuropsicológica presente.

Dejando a un lado la controversia existente, se considera que consta evidencia suficiente que asocia, el curso de la esquizofrenia, con la presencia de afectación en las funciones cognitivas superiores. Resulta interesante mencionar que los déficits cognitivos reportados en los primeros episodios de la esquizofrenia, siguen un patrón globalmente similar al observado en etapas más avanzadas de la enfermedad. Téngase en cuenta, no obstante, que en las fases iniciales, el deterioro es especialmente acusado para los dominios de velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas, atención sostenida, así como para la memoria y el aprendizaje (Farreny, 2010; Riley et al. 2000).

En este contexto, es necesario mencionar que el Cociente Intelectual (CI) en la esquizofrenia ha demostrado ser significativamente más bajo respecto a la población general. Resulta inevitable recuperar el trabajo de van Winkel et al. (2006), en el que demuestran que en las fases iniciales se experimenta un declive en la puntuación del CI tras la primera hospitalización. Los autores añaden que, aquellos pacientes con elevadas puntuaciones premórbidas muestran una recuperación del nivel de CI tras un tiempo desde la hospitalización, y en cambio, los pacientes con un bajo nivel previo mantienen ese declive relativamente estable a lo largo del curso de la enfermedad.

## **2.2. ALTERACIONES COGNITIVAS EN LA ESQUIZOFRENIA**

A continuación, se presentan las principales afectaciones neurocognitivas según los distintos dominios de atención, memoria y funciones ejecutivas. No debe olvidarse que el deterioro neuropsicológico en la esquizofrenia muestra un patrón heterogéneo, y que la severidad y la progresión de la afectación podrá variar según cada caso (González-Blanch et al. 2007). Se cuenta además con una importante limitación

metodológica, pues se detecta en los trabajos existentes una gran diversidad de test para la evaluación cognitiva, con lo que resulta complejo establecer un perfil del funcionamiento neurocognitivo. Del mismo modo, se observan otras limitaciones metodológicas como la falta de grupo control en los estudios, o la agrupación arbitraria de las medidas en dominios cognitivos.

### **2.2.1. La atención**

La atención es una función neuropsicológica compleja y por lo tanto, difícil de definir. Parte de esa complejidad radica en que ésta engloba una serie de procesos que interactúan durante la percepción, la cognición y la actividad motora. Estos fenómenos psicológicos, en su conjunto, la definen como una actividad facilitadora para el resto de procesos, y no como un elemento unitario (Ríos-Lago, Periañez y Rodríguez-Sánchez, en Tirapu, Ríos y Maestú, 2008). Los procesos cognitivos englobados en la atención se orientan a la detección y a la selección de estímulos, así como al mantenimiento del estado de alerta y la conciencia. Entre estos procesos se incluyen la vigilancia, la concentración, la motivación o la exploración. Todos ellos son procesos elementales en el procesamiento de la información y en la capacidad de decisión y, al mismo tiempo, esenciales en la conducta (Ríos-Lago et al., en Tirapu et al. 2008). Se trata de un dominio cognitivo de carácter dinámico, un elemento de control básico para la neurocognición y para el desarrollo en la cotidianidad, dado que permite orientar las actividades hacia objetivos concretos (Roig, Ríos y Pául, en Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué y Ruano, 2011).

La evaluación de la atención puede realizarse según distintos modelos, pues existen varios constructos teóricos, entre los que destacan el de Kinsella (1998) o el de Ríos, Periañez y Muñoz (2004). Uno de los más extendidos actualmente en la práctica clínica es el modelo funcional de Sohlberg y Mateer (1987 y 1989). Según los autores diferenciaremos la atención focal, sostenida, selectiva, alternante y dividida (Sohlberg y Mateer, 2001).

Referente a la afectación de la atención en la esquizofrenia los estudios muestran cierta controversia al respecto. Algunos trabajos señalan que el déficit atencional ocurre en el 50% de los casos (Hegde et al. 2013), englobando su modalidad selectiva, sostenida y dividida (Penadés, 2002a; Wykes y Reeder, 2005). Se trata de un déficit

que aparece incluso antes de la eclosión psicótica y que se mantiene con una intensidad moderada a lo largo del curso de la enfermedad, tanto en los episodios psicóticos agudos como durante los períodos intercríticos (Zandio, Hidalgo, Zarzuela, Peralta y Cuesta, en Tirapu et al. 2008). Los pacientes con esquizofrenia suelen presentar elevadas dificultades en atender a un estímulo diana y, de forma simultánea, inhibir un conjunto de estímulos distractores (Asarnov et al. 1991; Oltmans, 1978). Frecuentemente muestran dificultades en el desarrollo de tareas duales (Farenly, 2010; Jepsen et al. 2013), y déficits en la capacidad de atender a un estímulo durante un período de tiempo prolongado (Golberg, David y Gold, 2004; Green, 1998). Estos resultados, sin embargo, contrastan con estudios previos como el de Riley et al. (2000) o Addington y Addington (2002), en los que no se detectaron dificultades para la atención en la esquizofrenia.

A pesar de ciertas controversias, la literatura generada en los últimos años ofrece evidencia científica suficiente que avala la presencia de dificultades atencionales para los trastornos esquizofrénicos. La importancia de su afectación es crucial, pues se traduce en deficiencias para una amplia gama de procesos en los que se requiere de su participación. Téngase en cuenta además, que en la esquizofrenia la atención ha demostrado ejercer una influencia directa en el correcto desarrollo social (Chen et al. 2014; Green, 1996), actuando a su vez, junto a las funciones ejecutivas, de predictor para el funcionamiento global (Hegde et al. 2013).

### **2.2.2. La memoria**

La memoria es un proceso cognitivo dinámico, complejo y heterogéneo. Se trata de un conjunto de sistemas interrelacionados que permiten la codificación, el almacenamiento y la recuperación de la información. En definitiva, un proceso neurocognitivo básico que permite el aprendizaje (Noreña y Maestú en Tirapu et al. 2008). Existen varios modelos teóricos y clasificaciones de la memoria, entre los que destaca el modelo de Atkinson y Shifrin (1968) o el de Braddelley y Hitch (1974). Siguiendo las indicaciones de Muñoz y Tirapu (2001), nos referiremos a la memoria en términos de tiempo (memoria a corto plazo y a largo plazo) o según los dominios a los que se haga referencia (episódica, semántica y procedimental), además de la memoria de trabajo (u operativa). Las alteraciones en la memoria conllevan dificultades en la

codificación de nueva información, así como también, en el recuerdo de sucesos previos, implicando desde el recuerdo de hechos, hasta el aprendizaje de hábitos.

Este dominio cognitivo ha sido ampliamente estudiado en los trastornos esquizofrénicos. La conciencia de su importancia queda patente con el trabajo de Gold, Randolph, Carpenter, Golberg y Weinberger (1992), en el que se demostró que el 70% de los pacientes presentaban deficiencias de magnitud equiparable a las observadas en pacientes con daño cerebral. La afectación de la memoria en la esquizofrenia ha sido reportada en numerosas ocasiones, a través de la amplia literatura científica generada hasta la fecha. No obstante, a lo largo de los trabajos publicados se evidencia cierta polémica entorno a cuál es el sistema de memoria con mayor afectación para los trastornos esquizofrénicos. Son varios estudios los que indican que, el déficit se extiende tanto a tareas de tipo verbal como no verbal e incluye, tanto las funciones de codificación y de recuperación, como en su reconocimiento (Fioravanti, Carlone, Vitale, Cinti y Clare, 2005; Øie, Sundet y Rund, 2010; Saleem et al. 2013; Wykes y Reeder, 2005).

En los primeros episodios de la esquizofrenia la afectación de la memoria verbal resulta sustancial, observándose alteraciones en pacientes *naïve* con primer episodio psicótico y manteniéndose estable a lo largo del curso de la enfermedad (Jepsen et al. 2013; Saykin et al. 1994). Aunque los trabajos iniciales de Tamlyn et al. (1992), apuntaban a que la memoria semántica es la que aparece con mayor afectación, siendo la episódica la más preservada, téngase en cuenta que no se trata del clásico síndrome amnésico, y que probablemente englobe una patología más compleja y de carácter multifactorial (Farreny et al. 2012; Hutton et al.1998). Trabajos posteriores como el de McKenna et al. (1994), presentaron resultados que contradijeron la postura del síndrome de amnesia clásica para la esquizofrenia, pues observaron que el déficit se sitúa en el acceso a la información y no tanto en su almacenamiento. Es decir, la información permanece disponible, aunque de forma un tanto caprichosa, pues no lo está para el recuerdo libre.

Publicaciones ulteriores han reforzado la postura de que la mayor afectación gira entorno al recuerdo de tipo diferido y no tanto al inmediato, además de mantenerse relativamente preservado el reconocimiento (Zandio, Hidalgo, Zarzuela, Peralta y

Cuesta en Tirapu et al. 2008). De modo que, el almacén de memoria queda intacto, y el déficit existente se basa en las estrategias de codificación y recuperación libre de la información (Nuechterlein y Dawson, en Penadés y Gastó, 2010; Penadés, 2002). Siguiendo esta línea, merece mencionarse la reflexión que ofrece la literatura científica entorno a la afectación de la memoria en los trastornos esquizofrénicos. Pues si existen problemas en la codificación, podría ser que, las dificultades en la recuperación fuesen secundarias a que la información no se codificó correctamente, en consonancia con una deficiente actividad atencional, y no en su acceso (Culver, Kunen, Zinkgraf, en Penadés y Gastó, 2010).

Dejando a un lado estas reflexiones, la relevancia del estudio del déficit mnésico en los trastornos esquizofrénicos radica en la asociación que éste mantiene con la sintomatología y la funcionalidad, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad. Se ha observado que la afectación en la memoria verbal y en el aprendizaje se relaciona directamente con los síntomas negativos de la esquizofrenia, ejerciendo a su vez una importante influencia en el rendimiento social y funcional de los pacientes (Kravariti et al. 2012).

Otra de las afectaciones principales para los trastornos esquizofrénicos se refiere a la memoria operativa (working memory), rebautizada como tal por Baddeley y Hitch (1974), para referirse a la capacidad para mantener y manipular la información durante períodos de corta duración. Es un sistema en el que intervienen varios procesos cognitivos y que permanece entrelazado íntimamente con las funciones ejecutivas. Directamente implicada en el aprendizaje, en el razonamiento y en la comprensión, su estudio ha resultado de interés creciente en los últimos años (Noreña y Maestú, en Tirapu et al. 2008). La memoria de trabajo es característica por exigir una interacción constante entre la memoria a corto plazo y el sistema ejecutivo. Es una de las funciones de mayor afectación en los trastornos esquizofrénicos (Forbes, Carrick, McIntosh y Lawrie, 2009), con un rendimiento para este tipo de pacientes que se sitúa hasta cuatro desviaciones estándar por debajo de la media. A este dominio, que permanece a caballo entre la memoria y las funciones ejecutivas, se le asigna junto a la atención, una elevada potencia en la predicción del funcionamiento global para la esquizofrenia (Hegde et al. 2013).

### **2.2.3. Las funciones ejecutivas**

La conceptualización del término de funciones ejecutivas se atribuye inicialmente a Luria (1974), siendo posteriormente acuñado por Lezak (1982), para referirse a las capacidades para formular metas y planes de acción, que permiten la ejecución de una conducta de forma eficaz y aceptada socialmente. Se trata de un constructo teórico multidimensional, un sistema complejo de procesamiento múltiple, que incluye una extensa variedad de funciones metacognitivas y de la autorregulación de la conducta (Tirapu, García-Molina, Ríos y Pelegrín, en Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué y Ruano, 2011). Entre los elementos del funcionamiento cognitivo que se incluyen, destaca la atención sostenida, la inhibición de interferencias, la planificación, la supervisión, el control de conductas y la flexibilidad conceptual (Muñoz, Céspedes y Tirapu, 2001). Los procesos cognitivos que engloba permiten desde la iniciativa, el reconocimiento de jerarquías o la atribución de significados, hasta la elaboración y consecución de los planes de acción (Muñoz y Tirapu, 2001).

Considerando la extensión de estos datos, se entiende que la alteración de las funciones ejecutivas comprometa gravemente la vida independiente de los pacientes. Bajo el término de “síndrome disejecutivo” (Baddeley y Wilson, 1988), se engloban el conjunto de dificultades frecuentemente observadas en este dominio cognitivo. Entre las múltiples afectaciones destaca el déficit para la adquisición de aprendizajes, en la automatización de estrategias previamente adquiridas, en la planificación de acciones, en la concentración para el desarrollo de una tarea o, en la anticipación de consecuencias (Tirapu-Ustárroz y Luna-Lario, en Tirapu et al. 2008). Se tratan, todos ellos, de elementos imprescindibles para enfrentarse exitosamente a situaciones sociales, condiciones novedosas y, para el desempeño autónomo de las actividades laborales (Muñoz y Tirapu, 2001).

Las funciones ejecutivas se consideran el componente nuclear en la esquizofrenia y es uno de los dominios más estudiados en esta enfermedad, siendo varios los trabajos que demuestran la alteración existente en los trastornos esquizofrénicos (Green, 1996; Penadés et al. 2001; Reed, Harrow, Herbener y Martin, 2002). Se manifiestan de forma heterogénea sobre un conjunto de procesos cognitivos, tales como la memoria de trabajo o la velocidad de procesamiento, la flexibilidad cognitiva o la planificación. La alteración observada en la esquizofrenia incluye desde

el uso de estrategias y su mantenimiento, hasta la inhibición y la fluencia de la respuesta (Farreny et al. 2012; Lecardeur, Meunier-Cussac y Dollfus, 2013; Michel et al. 2013; Saleem et al. 2013).

Las aportaciones científicas muestran la relación existente entre los déficits en las funciones ejecutivas y la sintomatología psicótica negativa, además de su vinculación a una menor habilidad para el desarrollo de las Actividades de la Vida Diaria (AVD) y una menor conciencia de enfermedad (Zandio, Hidalgo, Zarzuela, Peralta y Cuesta, en Tirapu et al. 2008).

Debe considerarse con especial atención, la valoración neuropsicológica de las funciones ejecutivas. Tal y como se ha mencionado previamente, se trata de un constructo teórico de tipo multidimensional, por lo que su evaluación resulta especialmente compleja. En el presente trabajo se han considerado medidas para la memoria de trabajo, fluencias verbales, planificación, así como también para el razonamiento y la resolución de problemas. Téngase en cuenta, no obstante, que para la mayoría de estas medidas los procesos cognitivos implicados son varios, pues hasta la fecha no se localizan test que permitan la evaluación pura de los distintos elementos cognitivos. Tal y como ejemplifica Soprano (2003), una muestra de tal dificultad se encuentra en la medida de la interferencia o de la flexibilidad cognitiva. En ambas funciones intervienen, de forma paralela, otras operaciones como por ejemplo la categorización, la memoria de trabajo o la atención. Del mismo modo sucede cuando se pretende evaluar la fluidez verbal, pues intervienen simultáneamente otros procesos como la planificación o la velocidad de procesamiento. Esta reflexión, que a su vez es atribuible a otros dominios cognitivos, especialmente para la atención, deberá tenerse presente en la interpretación de los resultados del presente trabajo.

Dado que en la presente tesis se incluyen pacientes de diagnóstico reciente de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo, debe mencionarse que existen trabajos que indican que ambos trastornos podrían presentar perfiles cognitivos distintos (Stip et al. 2005). Sin embargo, en los últimos años han aparecido publicaciones como la de Lewandowski, Eack, Hogarty, Greenwald y Keshavan (2011), o la revisión de Bora, Yucel y Pantelis (2009), que demuestran que tanto la neurocognición como el funcionamiento global, son similares para ambos trastornos. Asimismo, se ha

demostrado que las mejoras obtenidas tras la intervención cognitiva, no se muestran influenciadas por el diagnóstico (Lewandowski et al. 2011). De modo que se podrán considerar ambos trastornos desde una perspectiva de homogeneidad.

Tal y como se ha podido observar, se detectan numerosos trabajos que demuestran la presencia de déficit cognitivo en la esquizofrenia. Merece mencionarse que proyectos de relevancia internacional como la MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) establecen la presencia de afectación cognitiva sobre la velocidad de procesamiento, atención, memoria de trabajo, memoria verbal y aprendizaje, razonamiento y resolución de problemas y en cognición social. Del mismo modo, la CNTRICS (Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) consensua el deterioro sobre la percepción, memoria de trabajo, atención, funciones ejecutivas, memoria a largo plazo y cognición social (Barlati, Deste, DePeri, Ariu y Vita, 2013). El conjunto de las deficiencias cognitivas son generalizables a los distintos dominios y detectables desde los primeros episodios de la enfermedad.

Las alteraciones en la neurocognición se extienden a ámbitos esenciales para la funcionalidad de los pacientes, tales como el área laboral o social, afectando así a la capacidad para el desarrollo independiente en la comunidad (Choi, 2009; Yoshio et al. 2012). Los factores cognitivos suponen de gran interés para los trastornos esquizofrénicos, pues explican por sí solos hasta el 60% de la varianza del pronóstico funcional para esta enfermedad (Green, Kern y Heaton, 2004).

### **2.3. LA REHABILITACIÓN COGNITIVA EN LA ESQUIZOFRENIA**

En este contexto emergen diversos programas de intervención para la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo. Inicialmente éstos se dirigían a la rehabilitación psicosocial, observándose posteriormente un cambio de rumbo, focalizándose el interés en la rehabilitación de la neurocognición. En la última década la apuesta se enfoca en aquellas intervenciones de carácter integral.

### 2.3.1. Conceptualización del término

La rehabilitación cognitiva (RC) según la OMS (2011), se trata de una intervención que pretende alcanzar el nivel más elevado de adaptación, tanto física, psicológica como social, con el fin de minimizar el impacto que las lesiones puedan ejercer sobre el paciente. Este tipo de tratamientos habitualmente se describen en términos como rehabilitación cognitiva o remediación cognitiva, aunque se localiza en la literatura varias formas de referirse a éstos: terapia cognitiva, entrenamiento cognitivo, intervención cognitiva etc.

La palabra *rehabilitación* lleva implícita la necesidad de restituir un estado, ya sea de salud, o de actividad, en términos de “normalidad”. Inicialmente con Lashley (1929, citado en Penadés y Gastó, 2010), su conceptualización se vinculaba a los aspectos de compensación, posteriormente con Levere (1980), se adoptó una posición centrada en la restitución. En el ámbito médico se refiere a recuperar la funcionalidad a los niveles premórbidos o más cerca de las condiciones previas a la enfermedad, a través del entrenamiento (Webster, 1986). Otros conceptos más positivos son el de *entrenamiento cognitivo* o el de *remediación cognitiva* (del inglés *cognitive remediation*). En el primer caso se refiere a la educación o entrenamiento de alguna deficiencia, con el fin de mejorar la funcionalidad del paciente en la sociedad (Taber, 1997). Cercano a este concepto se sitúa la remediación cognitiva, que pretende la corrección de una alteración existente, con la finalidad de potenciar el nivel de funcionamiento y sin enfatizar tanto en la recuperación de las funciones en sí (Wykes y Reeder, 2005).

Acotando el concepto al ámbito de interés para este proyecto y según Benedict y cols. (1994), la RC se define como una intervención que procura la mejora de los procesos cognitivos, tales como la atención, la memoria, las funciones ejecutivas o la metacognición. Se trata de una rehabilitación basada en el entrenamiento, y la cual pretende generalizar los beneficios y mantenerlos en el tiempo. El término de RC no debe confundirse con el concepto de *terapia cognitiva*, pues ésta última se refiere a un tratamiento psicológico concreto para la psicosis (Morrison et al. 2004). Siguiendo a Penadés y Gastó (2011), y en consonancia con las indicaciones de los expertos en el ámbito (CREW, Institute of Psychiatry, King’s College Londres, en el Reino Unido, 2006), utilizaremos el término de *rehabilitación neurocognitiva* cuando el tratamiento

se dirija exclusivamente a la rehabilitación de los procesos de atención, memoria, funciones ejecutivas y lenguaje. Se diferencia así de la rehabilitación neuropsicológica, pues ésta incluye además de la neurocognición, aspectos como la personalidad o las reacciones emocionales.

Aunque en el presente trabajo se utilizan varias de estas expresiones, el proyecto se engloba en el concepto de la rehabilitación cognitiva (RC), por entenderse que existe un trastorno cognitivo asociado a la esquizofrenia, que no permite alcanzar niveles de desarrollo normal, y por ser el término que mejor se ajusta a los objetivos esperados para esta investigación.

### **2.3.2. Variabilidad de la técnica**

Destacamos como pioneros en el campo Ben-Yishay (1979) o Prigatano (1984), quienes presentaron programas de rehabilitación de tipo multidisciplinar que ya por aquel entonces perseguían la RC y emocional, con el fin de aumentar la productividad y mejorar la calidad de vida. Asimismo, merece mencionarse la obra de Wilson (1989), como precursor de la rehabilitación ecológica, es decir, aquella que pretende la extensión de los beneficios obtenidos a la cotidianidad.

Los trabajos y publicaciones generados en el campo son extensos, localizándose en la actualidad varias combinaciones de procedimientos, y siendo múltiples las propuestas de rehabilitación disponibles. La amplia diversidad existente resulta tanto de la variabilidad en la metodología y en su evaluación, como también de la propia intervención. Si se refiere a la técnica aplicada, podemos diferenciar dos aproximaciones en el abordaje de la RC: las intervenciones cognitivas de restitución y las de adaptación o compensación. En el primer caso se pretende la recuperación de la función cognitiva en sí misma, es decir, alcanzar el nivel de rendimiento cognitivo premórbido. Suele llevarse a cabo mediante un entrenamiento directo de los dominios cognitivos alterados. Las técnicas de adaptación o compensación en cambio, lo que pretenden es la recuperación de objetivos a través del entrenamiento de las habilidades conservadas. Su aplicación supone el uso de ayudas externas o la adaptación del entorno, con el fin de disminuir las demandas cognitivas. Procuran de ese modo, ofrecer al paciente herramientas que le permitan amortiguar el impacto del déficit cognitivo. Aunque en la actualidad la mayoría de programas de rehabilitación combinan ambas

aproximaciones, en la esquizofrenia las técnicas compensatorias son el tipo de abordaje que ofrece mejores resultados (Bellack y cols. 1999).

Del mismo modo, se diferencian dos líneas distintas en el afrontamiento del deterioro cognitivo: la RC que se centra en áreas cognitivas generales y, aquella de carácter específico que se dirige a los principales déficits cognitivos (Wykes y Spaulding, 2011). En esta última se sitúan los tratamientos de rehabilitación basados en las funciones cognitivas superiores (Panayiota, Mihalopoulou et al. 2013). Las de carácter “no específico”, o menos focalizadas, se caracterizan por adquirir una modalidad más propia de la rehabilitación psicosocial. Este tipo de afrontamiento no específico ha demostrado mejores resultados de efectividad para la esquizofrenia (Wykes y Huddy, 2009).

Se puede prever que ante la variabilidad de intervención existente, se dé lugar a una amplia gama de combinación en el tratamiento rehabilitador. En los últimos años se apuesta por la RC integral, aquella que se combina con otras modalidades de tratamiento y que preparan al paciente para el desarrollo laboral o social (Wykes y Huddy, 2009). Se basan en un abordaje general que refuerza las habilidades cognitivas, incluyendo a su vez la motivación, la práctica y la aplicación de técnicas compensatorias. Se trata de la complementación de la RC con enfoques ocupacionales, es decir, la combinación del entrenamiento cognitivo con el uso de ejercicios y la puesta en práctica. Las intervenciones combinadas se relacionan con mejoras en el aprendizaje y en la memoria verbal (Mihalopoulou et al. 2013), y a su vez han manifestado ser las de mayor efectividad para la esquizofrenia (Eack, Pogue-Geile, Greenwald, Hogarty y Keshavan, 2011; Medalia et al. 2013). Son numerosos los estudios que demuestran que este tipo de intervenciones combinadas permiten generalizar las mejoras cognitivas a otras áreas clave en estos trastornos. Es decir, se vinculan con la potenciación de la transferencia de los beneficios obtenidos a la cotidianidad, y por tanto, se relacionan con el aumento de los resultados sobre los niveles de funcionalidad (Eack et al. 2011; Medalia et al. 2013; McGurk et al. 2007b; Wykes, Huddy, Cellard, McGurk y Czobor, 2011).

### **2.3.3. Efectividad de la rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia**

La extensa literatura generada enmarca un contexto en el que es ampliamente aceptada la efectividad que la RC ejerce en los trastornos esquizofrénicos. Se detectan varias revisiones y metanálisis que aportan evidencia científica de los beneficios de la RC en la esquizofrenia, tanto por sus efectos positivos para las variables neuropsicológicas, sintomatológicas como también para la funcionalidad (Katsumi, Hoshino, Fujimoto y Niwa, 2015; Mihalopoulou et al. 2013; McGurk et al. 2007b; Poletti et al. 2010; Twamley et al. 2003; Wykes et al. 2011). Asimismo, se han reportado de forma específica, resultados beneficiosos para los primeros episodios de la esquizofrenia (Eack, Greenwald, Hogarty y Keshavan, 2010; McGurk y Mueser, 2008; Wykes et al. 2007; Wykes et al. 2009). Sin embargo, y a pesar de que los resultados son prometedores, estas mejorías no han permitido alcanzar niveles de rendimiento de sujetos sanos (Twamley y cols., 2003).

Entre la literatura científica existente destaca el metanálisis de McGurk et al. (2007b), en el que se confirma la efectividad de la RC en la esquizofrenia, lográndose un tamaño del efecto medio (TE). Los autores señalan que los beneficios obtenidos se extienden más allá de la neurocognición (TE 0.41), incluyendo resultados positivos para las variables clínicas (TE 0.28) y para la funcionalidad (TE 0.36). Resultados similares se observan en el metanálisis posterior de Wykes, Huddy, Cellard, McGurk y Czobor (2011), en el que se analizan 40 estudios de RC en la esquizofrenia. Los autores concluyen que tras la aplicación de la intervención la mejora sobre la cognición es global (TE 0.45), observándose mejoría en prácticamente todos los dominios cognitivos (TE entre 0.25 a 0.65), así como también sobre la sintomatología.

Siguiendo la línea de estudio de la presente tesis, en una reciente revisión sobre los programas de RC específicamente de tipo informatizados (Katsumi et al. 2015), se expone la efectividad de la técnica como generadora de relevantes beneficios para la esquizofrenia. Se señalan resultados positivos sobre los distintos dominios neurocognitivos, con un impacto notable sobre la memoria, la atención y las funciones ejecutivas.

A lo largo de las distintas publicaciones en el ámbito, se observa que las mejoras neurocognitivas generadas por la RC se mantienen robustas en diferentes contextos. Es

decir, su efectividad se conserva de forma independiente a las características metodológicas, tanto por la variedad de los programas, las características de los pacientes, así como también ante de las condiciones del grupo control (McGurk et al. 2007b; Wykes et al. 2011). Su efectividad es tal que, una cantidad limitada de RC es suficiente para generar mejoras en el funcionamiento cognitivo global de la esquizofrenia. Son diversos los estudios demuestran que las horas de tratamiento realizadas no influyen en la cantidad de mejora cognitiva global (Krabbendam y Aleman, 2003; McGurk et al. 2007b; Medalia, et al. 2013). Por contra, y aunque la duración de la intervención no se relaciona directamente con la mejoría cognitiva, la cantidad de RC recibida sí contribuye a la retención de los cambios en el tiempo. Es decir, influye en el mantenimiento de las mejoras cognitivas obtenidas tras la intervención (Krabbendam y Aleman, 2003; McGurk et al. 2007b).

El estudio del mantenimiento del efecto en el tiempo para este tipo de programas ha sido de gran interés en los últimos años. Nótese que los resultados obtenidos en los distintos trabajos hasta el presente son controvertidos. Algunos estudios han demostrado que los cambios en la neurocognición, así como en otras variables como la calidad de vida o la sintomatología, se mantienen varios meses, e incluso varios años, tras completar las intervenciones (Eack et al. 2011; Eack et al. 2009; McGurk et al. 2007b; Poletti et al. 2010). Estos resultados contrastan con trabajos como el de Twamley, Jeste y Bellack, (2003), en el que concluyen que las mejoras cognitivas alcanzadas tras la intervención, no se logran mantener en su evaluación longitudinal. La controversia de estos resultados se refleja nuevamente en el metanálisis de Michalopoulou et al. (2013), en el que tras estudiar ocho trabajos, se confirma el mantenimiento del efecto en el tiempo para cinco de ellos.

Otro de los factores a tener en cuenta en este ámbito es la generalización de la mejora cognitiva a la funcionalidad global. Trabajos como los publicados por el equipo de Shaun M. Eack demuestran los efectos beneficiosos que la RC ofrece en los resultados de funcionalidad para la esquizofrenia, así como su mantenimiento en el tiempo (Eack et al. 2010; Eack et al. 2009; Eack, Pogue-Geile, Greenwald, Hogarty y Keshavan, 2011). Otras aportaciones como las ofrecidas por Vita et al. (2011a, 2011b), o Wykes et al. (2011), destacan asimismo por demostrar evidencia de la extensión de los beneficios de la RC al funcionamiento global. En esta línea sobre la generalización

de los beneficios obtenidos, merece recuperarse la revisión de Medalia y Saperstein (2013), en la que se enfatiza la necesidad de complementar los programas de RC con la rehabilitación psicosocial. Tal y como las autoras señalan, cuando los pacientes tienen la oportunidad de aplicar a la cotidianidad las habilidades cognitivas adquiridas durante la RC, los efectos de ésta se ven considerablemente aumentados en ámbitos como la calidad de vida, la inserción laboral, los resultados académicos o el funcionamiento social.

Así pues, aunque son varias las investigaciones que demuestran que las intervenciones combinadas facilitan la extensión de las mejoras, las publicaciones hasta la fecha ofrecen resultados moderados, y los grados de generalización de los beneficios varían en función de la intervención.

Como es sabido, el presente trabajo se contextualiza en las fases iniciales de la esquizofrenia y del trastorno esquizoafectivo. La importancia de enmarcar la rehabilitación en los primeros episodios de la enfermedad radica en que la efectividad de ésta sobre a neurocognición es mayor para las fases iniciales respecto a las fases más avanzadas de la esquizofrenia (Bowie, Grossman, Gupta, Oyewumi y Harvey, 2014). Los trabajos publicados en el campo indican que, aunque la RC es beneficiosa para ambos grupos de edad, éstos se benefician de forma distinta. Mientras los primeros episodios muestran mejores resultados a nivel neuropsicológico, especialmente entorno a las funciones ejecutivas y a la velocidad de procesamiento, los de mayor edad obtienen mejores resultados a nivel sintomatológico, especialmente para los síntomas psicóticos negativos (Bowie et al. 2014; McGurk y Mueser, 2008; Wykes et al. 2007; Wykes et al. 2009).

## **Resumen**

La literatura en los últimos veinte años avala la presencia y la estabilidad del déficit cognitivo en la esquizofrenia. Las investigaciones han demostrado que los trastornos esquizofrénicos cursan con alteraciones que se extienden a casi todas las funciones cognitivas, destacando una mayor afectación para los dominios de atención, memoria verbal y funciones ejecutivas (Penadés y Gastó, 2010; Saleem et al. 2013).

Estas alteraciones son detectables incluso con anterioridad a la eclosión psicótica, se mantienen estables en el tiempo con una intensidad moderada-grave (Szöke et al. 2008), y no son influenciadas por los efectos de los antipsicóticos (Green, 1996). Los estudios neuropsicológicos ponen de manifiesto la dificultad en establecer un perfil cognitivo en la esquizofrenia, debido a que el patrón observado no es exclusivo de la enfermedad, y la amplia heterogeneidad observada en su afectación (Zandio et al. en Tirapu et al. 2008).

Las alteraciones neurocognitivas se consideran una característica principal de la enfermedad. Valoradas como síntomas primarios, presentan un carácter persistente y son determinantes para el pronóstico (Harvey y Sharma, 2002). La importancia que los déficits cognitivos ejercen en la esquizofrenia radica en la correlación que éstos mantienen con los resultados funcionales, pues su influencia ha demostrado ser incluso superior a la ejercida por los propios síntomas.

Ante estos antecedentes, la necesidad de intervención sobre el déficit cognitivo en la esquizofrenia es ampliamente aceptada en la actualidad (Wykes et al. 2007). Se trata de una de las demandas más frecuentes, principalmente en población joven. El interés científico por la RC en los trastornos esquizofrénicos ha sido creciente en la última década, demostrándose los beneficios que estas intervenciones ejercen en la esquizofrenia (Chan, Ngai, Leung, y Wong, 2010; Katsumi et al. 2015; Vita et al. 2011a).

Se detecta, sin embargo, controversia entre los datos publicados, especialmente en relación a la generalización de su efectividad y al mantenimiento de los beneficios en el tiempo (Wykes et al. 2011; Mihalopoulou et al. 2013).

Probablemente la polémica responda a la extensa variabilidad metodológica existente, así como a la amplia diversidad en los diseños de investigación. Tal y como se presenta a lo largo del capítulo siguiente, se detectan diferencias en cuanto al tipo de muestra, las funciones consideradas, las duración e intensidad de las intervenciones, así como también en las técnicas aplicadas.

De modo que, aunque existen algunos resultados modestos para la generalización y mantenimiento de los beneficios de la RC, se dispone de evidencia suficiente que justifica la intervención neuropsicológica en la esquizofrenia (McGurk et al. 2007b; Twamley y cols., 2003; Wykes et al. 2011). Así como se ha referido anteriormente, para este tipo de trastornos, el entrenamiento de habilidades alternativas y medidas de compensación se perfila como el más adecuado y el cual permite optimizar los recursos cognitivos disponibles (Bellack et al. 1999; Wykes y Huddy, 2009).

Las aportaciones científicas en el ámbito de la esquizofrenia apuestan por las técnicas compensatorias, con un estilo de afrontamiento no específico e intervenciones con enfoques ocupacionales. Resulta cuanto menos curioso que, a pesar de los beneficiosos resultados de efectividad demostrados para la RC en la esquizofrenia, ésta no se haya establecido aún como tratamiento recomendado por la guía NICE (2014). Este hecho probablemente se deba a que los tamaños del efecto logrados hasta la fecha son moderados y a las diferencias metodológicas existentes. Por lo que se requiere de mayor control metodológico en los estudios de efectividad, que permitan la homogeneidad tanto en el tamaño como en tipo de muestras, así como resultados estandarizados que faciliten la comparación entre distintos estudios.

## **CAPÍTULO 3. TRATAMIENTOS DE REHABILITACIÓN COGNITIVA**

Como se ha observado en el capítulo anterior, existen tantas definiciones de rehabilitación cognitiva (RC) como autores han investigado sobre el tema, siendo definida de distintas maneras según la posición teórica de la que se parte. Del mismo modo que sucede con la variabilidad en su definición, existe un amplio abanico de procesos y modalidades para la RC, así como distintas posibilidades en la clasificación de las mismas.

En este trabajo y siguiendo la revisión de Tomás, Fuentes, Roder y Ruiz (2010), nos referiremos a la clasificación de la RC en términos de: programas de entrenamiento para la mejora de la cognición, programas de rehabilitación compensatorios y los programas de rehabilitación telemáticos. A lo largo de este capítulo se presentan algunos de los programas incluidos para cada uno de estos formatos, y se ofrece una breve sinopsis tras la presentación de cada subapartado.

### **3.1. PROGRAMAS DE MEJORA COGNITIVA**

Los programas para la mejora cognitiva se caracterizan por pretender minimizar el impacto del déficit, a través del aprendizaje de aquellas conductas que el paciente desarrollaba previamente a la enfermedad. La finalidad es que éstas se apliquen de nuevo, adaptándose al contexto actual, y restauren así el funcionamiento cognitivo (Green, 2009). Dentro de los programas de mejora cognitiva se incluyen la *Cognitive Remediation Therapy* y la *Cognitive Enhancement Therapy*.

#### **3.1.1. Cognitive Remediation Therapy (CRT)**

La *Cognitive Remediation Therapy* (CRT), fue desarrollada por Wykes, Reeder, Corner, Williams y Everitt (1999), y se basa en el programa original conocido como Frontal/Executive Program (F/E) de Delahunty y Morice (1993). La CRT incluye varios métodos de enseñanza de habilidades de pensamiento, que permiten el tratamiento de dominios cognitivos habitualmente afectados en la esquizofrenia, tales como la memoria o la atención (Wykes y Van der Gaag, 2001). La intervención, que sigue el formato de lápiz y papel, contiene tres módulos a través de los que se abordan, de forma

jerárquica, los distintos dominios neurocognitivos. El primero, denominado *módulo de cambio cognitivo*, está diseñado para la función atencional; el segundo, *módulo de memoria*, aborda tanto la memoria a corto plazo y a largo plazo, como la memoria de trabajo. El tercero y último, el *módulo de planificación*, está centrado en las funciones ejecutivas. Su aplicación es de tipo individual, por lo que resulta una intervención altamente personalizada que se basa en las potencialidades y deficiencias del paciente a tratar. La duración del tratamiento es de cuarenta horas, durante cuatro meses, con una intensidad de entre dos y tres horas a la semana.

Aunque los resultados de evidencia en la esquizofrenia son variables a lo largo de la literatura, existen varios trabajos que demuestran la eficacia de la CRT en la mejora del funcionamiento neurocognitivo. Destacan especialmente los beneficios para los dominios de memoria y de funciones ejecutivas (memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva), enfatizándose el carácter potenciador de la CRT para la autoestima de los pacientes (Miller y Mason, 2004; Wykes y cols., 1999). En España se ha aplicado por Penadés et al. (2006), con resultados satisfactorios.

Este programa tiene un gran poder predictivo entorno a la funcionalidad en la comunidad, es decir, es una herramienta que permite no tan solo la mejora cognitiva o de la metacognición, sino también la generalización de las habilidades a la cotidianidad (Twamley, Jeste y Bellack, 2003). La CRT, asimismo, ha demostrado ejercer como propulsora en la adquisición de habilidades que resultan esenciales en la rehabilitación funcional de los pacientes con esquizofrenia (de la Higuera y Sagastagoitia, 2006). Los resultados son algo más comprometidos en cuanto a sus efectos en la sintomatología o en el funcionamiento social, pues las conclusiones obtenidas son escasamente beneficiosas (Wykes y cols., 1999). Del mismo modo, también resulta limitada su eficacia en el mantenimiento de los mejoras a nivel longitudinal. A pesar de que ha demostrado mantener el efecto de la intervención para el dominio de la memoria, no se observa para el resto de las funciones cognitivas ni para otras variables, como por ejemplo en la autoestima (Wykes et al. 2003).

### **3.1.2. Cognitive Enhancement Therapy (CET)**

La Cognitive Enhancement Therapy (CET) de Hogarty y Flesher (1991a, 1999b), es un programa dirigido a personas con esquizofrenia que pretende mejorar las habilidades cognitivas y la cognición social. El interés de esta técnica radica en que además del tratamiento del déficit cognitivo en sí, añade un conjunto de actividades que abordan el correcto funcionamiento social y de ajuste global (Hogarty et al. 2004). Tiene dos objetivos básicos, el primero de carácter perceptivo, pretende lograr una evaluación adecuada de los estímulos; el segundo, de índole más cognitivo, busca el desarrollo de un pensamiento flexible que dé alternativas y anticipe consecuencias.

El programa consta de dos partes, un módulo de entrenamiento cognitivo y otro de cognición social. Para la rehabilitación cognitiva las sesiones las conforman parejas de pacientes, en cambio, el abordaje de la cognición social se desarrolla en un contexto grupal. El primer módulo del programa se destina al tratamiento de los dominios cognitivos de memoria, atención y funciones ejecutivas. La intervención plantea una serie de ejercicios de dificultad creciente a través de un software informático específico. Esta fase suele tener una duración de seis meses y mantiene una intensidad terapéutica de dos horas y media semanales. A lo largo de este tiempo, se promueve que el paciente sea capaz de establecer reglas que le permitan generar planes de respuesta internos, más allá de la mera realización exitosa de las tareas (Penadés y Gastó, 2010). El segundo módulo, pretende desarrollar habilidades cognitivas y metacognitivas que permitan una correcta comprensión y manejo de situaciones sociales, así como la resolución de los problemas cotidianos. Las actividades que se plantean son de naturaleza muy variada, y exige diversos niveles de participación de los pacientes. El objetivo se enfoca a la consecución de una conducta interpersonal efectiva. Esta segunda etapa suele tener una duración alrededor de sesenta semanas, en las que se aplican sesiones de hora y media, y cuenta con la posibilidad de añadir seis semanas adicionales (de la Higuera y Sagastagoitia, 2006).

Referente al apoyo empírico son varios los estudios que demuestran que es una técnica útil, que ha demostrado buenos resultados de eficacia para la memoria verbal, funciones ejecutivas, y para la velocidad de procesamiento. El valor añadido de la CET se refiere a las mejoras obtenidas para la cognición social y para el nivel de funcionalidad social (Hogarty y cols., 1999a, 1999b; Hogarty y cols., 2004), así como

su gran potencial para el mantenimiento de las mejoras en el tiempo. Las aportaciones para los primeros episodios de la esquizofrenia vienen de la mano de Miller y Mason (2004).

Entre las limitaciones asociadas a la CET destaca que su aplicación requiere pacientes con puntuaciones en el Cociente de Inteligencia (CI) por encima de 80, y estabilidad psicopatológica en los mismos (de la Higuera y Sagastagoitia, 2006). Cuenta además con el añadido de que no existe, por el momento, versión manualizada de su procedimiento en español.

### ***Resumen programas de mejora cognitiva***

Tal y como se ha observado estos programas pretenden promover un conjunto de aprendizajes que generen mejoras neurocognitivas y que éstas promuevan beneficios en el comportamiento social de los pacientes. A través del abordaje de aspectos cognitivos básicos, se procura la promoción de conductas sociales apropiadas, pues se defiende la presencia de una relación causal entre las disfunciones cognitivas y las alteraciones de interacción social.

Existe evidencia científica de la eficacia de estos programas sobre la neurocognición en la esquizofrenia. Destacan especialmente los resultados para los dominios de memoria, velocidad de procesamiento o funciones ejecutivas. Asimismo, la literatura las avala como buenas herramientas para la rehabilitación psicosocial, demostrando notables beneficios para la funcionalidad general (Hogarty et al. 2004; Wykes y cols., 1999).

## **3.2. PROGRAMAS DE REHABILITACIÓN COMPENSATORIA**

Los programas de rehabilitación compensatoria pretenden superar los déficits neurocognitivos a través del aprovechamiento de los recursos del entorno, o de los propios procesos cognitivos de los pacientes (Green, 2009). Dentro de este tipo de programas destacamos el denominado *Errorless Learning* y el *Cognitive Adaptation Training*.

### **3.2.1. Errorless Learning**

El *Errorless Learning* (EL) desarrollado por Terrace (1963), es un programa compensatorio basado en la premisa de que cometer errores durante el proceso de aprendizaje ejerce un efecto negativo en personas con deficiencias cognitivas, como sucede en la esquizofrenia (O'Carroll, Russell, Lawrie, y Johnstone, 1999; Pope y Kern, 2006). Su intervención está dirigida al reentrenamiento de una conducta supervisada, para evitar que el paciente se equivoque y persevere en el error. De modo que se fragmentan las tareas a aprender en unidades más simples, para posteriormente dar paso a las más complejas.

Emplean numerosas técnicas de enseñanza e instrucciones que procuran reducir al mínimo los errores, dando gran soporte a la repetición, y pretendiendo la automatización en la ejecución de las tareas. Los resultados obtenidos de este programa avalan su eficacia en la esquizofrenia, concretamente para el aprendizaje y para el funcionamiento global (Kern, Green, Mintz, y Liberman, 2003; Kern et al. 2009; Leshner, Tom, Kern, 2013).

### **3.2.2. Cognitive Adaptation Training (CAT)**

La *Cognitive Adaptation Training* (CAT), es una intervención psicosocial que pretende evitar las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia con el objetivo de mejorar los resultados funcionales. El programa se basa en la premisa de que es el deterioro ejecutivo el que conlleva a un déficit en el correcto desarrollo conductual, por lo que su intervención se centra en ofrecer soporte del entorno (reestructuración ambiental), así como estrategias compensatorias (Velligan, Mahurin, Lefton, True y Flores, 1996). El tratamiento parte de una evaluación comprensiva del funcionamiento cognitivo,

conductual y del medio. Se desarrolla a través del uso de soportes del propio contexto (listas, alarmas, etc.), que se emplean como símbolos y los cuales permiten obtener rutinas. Con la adquisición de éstas se persigue un correcto desarrollo en la cotidianidad, evitando que el paciente se equivoque y persista en el error (Maples y Velligan, 2008).

Varios trabajos demuestran los beneficios del CAT en el funcionamiento psicosocial para la esquizofrenia, así como también en la mejora de la calidad de vida y en la disminución de los síntomas psicóticos positivos (Velligan et al. 1996; Velligan, 2002; Velligan et al. 2008). A pesar de estos resultados positivos, la eficacia del programa para los trastornos esquizofrénicos no está exenta de discrepancia y se requiere de mayor investigación en el campo. Autores como Hansen, Østergaard, Nordentoft y Hounsgaard (2012), concluyen en su trabajo que los beneficios del CAT son débiles en la rehabilitación de la esquizofrenia.

### ***Resumen programas compensatorios***

Los programas compensatorios pretenden prevenir los errores que se suelen producir durante la adquisición del aprendizaje. De este modo promueven la correcta realización de las tareas, a partir de una metodología que fragmenta estos ejercicios en actividades más sencillas, las cuales irán poco a poco incrementando su dificultad.

Es un tipo de intervención indicada en casos de afectación cognitiva moderada o grave, por lo tanto se contextualiza en pacientes crónicos y no tanto en primeros episodios. La limitación principal de estas intervenciones es que se enfocan en un único ámbito cognitivo, por lo que requieren ser complementadas por alternativas que permitan un abordaje cognitivo global.

### **3.3. PROGRAMAS INFORMATIZADOS**

Con frecuencia se tiende a considerar la RC informatizada como una nueva modalidad de tratamiento, pero debe tenerse en cuenta que no se trata exactamente de un abordaje innovador. Se localizan estudios que ya por los años setenta se apoyaban del uso de la informática para la RC, destacando como pioneros en el campo los trabajos de NYU-Medical Center, el Santa Clara Valley-Medical Center, el Hawaii State Hospital o el VA-Medical Center de Palo Alto (Sánchez-Carrión, Gómez, García-Molina, Rodríguez-Rajo y Roig, en Bruna et al. 2011). Sin embargo, es cierto que en la última década se ha producido una eclosión tecnológica en la sociedad, que se traduce en la incorporación de las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) a la RC. Esta evolución en la incorporación de los ordenadores a la RC, se debe en gran medida a las numerosas ventajas que aportan los programas informáticos.

El gran potencial de su uso gira en torno a la rentabilización del coste (McGhee, 2001), pues suponen un ahorro de tiempo y minimizan los recursos humanos, con el valor añadido de que además, enriquecen la intervención. Aportan numerosas ventajas tanto para el profesional como para el paciente. Se trata de programas que facilitan la estructuración y sistematización de los tratamientos, permitiendo un control preciso de los estímulos y ofreciendo la posibilidad de cambiar de forma automática e individualizada el grado de dificultad en las tareas. Asimismo, ofrecen la posibilidad de monitorizar el rendimiento a lo largo de las sesiones y, por lo tanto, individualizar el tratamiento (Lynch, 2002). Para los pacientes suponen un formato atractivo, especialmente en los más jóvenes. El hecho de que sea un proceso dinámico, que ofrezca retroalimentación inmediata, y que permita varios métodos de refuerzo simultáneos, contribuye a la motivación y a la adherencia terapéutica (Roig y Sánchez-Carrión, 2005). Por contrapartida, entre sus desventajas destacan los escasos resultados, que estos programas han demostrado, en la generalización de los beneficios a la cotidianidad. Cuenta con un factor negativo añadido para la esquizofrenia, por tratarse de una intervención individualizada, pues no permite la interacción social tan necesaria para este tipo de pacientes.

Inicialmente diseñados para patologías como el daño cerebral adquirido, observamos en los últimos años la exitosa extensión que, los programas informáticos de RC, han experimentado al campo de la psiquiatría. Tal y como se mostrará a lo largo de

este capítulo, son numerosas las contribuciones científicas sobre la eficacia de la técnica para la esquizofrenia. No obstante, y a pesar de que la mayoría de los trabajos publicados evidencian resultados beneficiosos para la rehabilitación neurocognitiva, se detectan ciertas controversias sobre su potencial para la traducción de las ganancias obtenidas a las actividades de la vida diaria (AVD).

Bajo las técnicas de rehabilitación cognitiva asistidas por ordenador (CACR, del inglés *Computer-assisted cognitive remediation techniques*), se engloba un conjunto de técnicas de rehabilitación que a partir del uso de un software abordan selectivamente diversos dominios cognitivos (Grynszpan et al. 2011). Se destaca a continuación algunos de los programas telemáticos con mayor apoyo empírico.

### **3.3.1. RehaCom®**

Uno de los primeros programas telemáticos en publicarse fue el RehaCom® (Schuhfried, 1996). Es un programa informático que ofrece una amplia variabilidad de ejercicios a través de diferentes módulos y distintos niveles de dificultad. Se caracteriza por ofrecer una intervención individualizada sobre diversas funciones cognitivas y, a su vez, generar retroalimentación específica e inmediata en la detección de errores y en el desarrollo de estrategias (Amato et al. 2011). Entre sus módulos se incluyen la atención y la concentración, la memoria de trabajo, el pensamiento lógico o las habilidades visoconstructivas. Los autores recomiendan su aplicación durante siete semanas, con una intensidad de dos sesiones semanales.

A pesar de que existe evidencia de la eficacia de este programa para la RC en la esquizofrenia, los resultados de los trabajos difieren en su potencia sobre los distintos dominios cognitivos. Se ha observado eficacia moderada en la mejora de la atención, memoria verbal y aprendizaje, así como de las funciones ejecutivas (Dellagi et al. 2009). Entre sus limitaciones se sitúan los resultados poco exitosos para la rehabilitación de la memoria visual o la velocidad de procesamiento, así como de los síntomas psicóticos o las AVD (Amato et al. 2011; Mak, Tybura, Bieńkowski, Karakiewicz y Samochowiec, 2013). En la publicación de Cochet *et al.* (2006), los autores concluyeron que el RehaCom® ofrece mejora de la atención y de la memoria de trabajo, así como en la autonomía y los síntomas. Posteriormente, Amato et al. (2011),

en su trabajo observaron resultados positivos también en el aprendizaje, razonamiento y resolución de problemas. Sin embargo, no obtuvieron significación para la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento o la funcionalidad.

### **3.3.2. Cogpack®**

La otra modalidad del CACR, es el programa Cogpack®. Éste ofrece la rehabilitación cognitiva en dos formatos distintos: a través de ejercicios de dominio específico y actividades de dominio no específico. En el primer caso se engloba la intervención sobre las funciones cognitivas tales como la memoria, la atención o las funciones ejecutivas. En las de dominio no específico se ofrecen ejercicios en los que se involucran de forma simultánea diversas funciones. Del mismo modo que sucede con el programa anterior, el software permite una retroalimentación inmediata del progreso de la rehabilitación (Eack et al. 2009).

El programa Cogpack® ha demostrado buenos resultados de eficacia sobre la neurocognición en la esquizofrenia, especialmente en el aprendizaje, la velocidad de procesamiento y las funciones ejecutivas (Sartory, Zorn, Groetzinger y Windgassen, 2005). Sus beneficios se extienden, asimismo, para la funcionalidad y los síntomas psicóticos (Lindenmayer et al. 2013; Sato, Iwata et al. 2014; Vita et al. 2011b).

### **3.3.3. Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation (NEAR)**

Otro de los programas informáticos relevantes en la actualidad, y que surge posteriormente al RehaCom®, es el *Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation* (NEAR). Se trata de un programa que combina las sesiones por ordenador con otras de tipo grupal, y que persigue la adquisición de habilidades en diferentes contextos de la cotidianidad (Medalia, Revheim y Herlands, 2002). El NEAR se basa en técnicas intrínsecamente motivadoras, desarrolladas desde la psicología de la educación, y diseñadas para convertir la rehabilitación en tareas que resulten agradables para los pacientes (Medalia y Freilich, 2008). El entrenamiento incluye una serie de ejercicios cognitivos con ordenador donde varias habilidades cognitivas se activan de

forma simultánea. Los autores proponen su aplicación durante diez semanas, con una intensidad de entre una y dos horas semanales.

Este programa ha mostrado buenos resultados de eficacia en la mejoría de la memoria verbal y visual, así como la atención o las funciones ejecutivas, a excepción de la velocidad psicomotriz (Ikezawa et al. 2012; Redoblado et al. 2010; Wykes, 2011). Del mismo modo, su aplicación permite una leve mejoría a nivel psicosocial y ofrece beneficios en el ámbito sociolaboral (Hodge et al. 2010). Las limitaciones del programa NEAR se contextualizan en el mantenimiento del efecto para los estudios longitudinales (Choi y Medalia, 2005; Medalia y Lim, 2004; Medalia y Richardson, 2005).

### **3.3.4. Thinking Skills for Work Program (TSWP)**

El *Thinking Skills for Work Program* (TSWP) es un programa de entrenamiento cognitivo dirigido a la reinserción laboral. A través del uso de un software se combina la rehabilitación cognitiva de los dominios de atención, velocidad de procesamiento, memoria, aprendizaje y funciones ejecutivas, con orientación específica hacia el empleo.

A pesar de que el TSWP ha ofrecido buenos resultados para la reinserción laboral así como en el mantenimiento de las mejoras en el tiempo (McGurk, Mueser, Feldman y Pascaris, 2007; McGurk, Schiano, Mueser, Wolfe, 2010), no se localiza en la literatura estudios aleatorizados sobre la eficacia del programa en la esquizofrenia.

### **3.3.5. GRADIOR**

En España destaca el GRADIOR, programa diseñado por la Fundación INTRAS (Investigación y Tratamiento en Salud Mental y Servicios).

El GRADIOR (Franco, Orihuela, Bueno, y Cid, 2000), es un sistema de RC que gestiona la evaluación y el entrenamiento neurocognitivo según unos parámetros previamente establecidos por el terapeuta. Se dirige a un amplio abanico de población, desde personas con lesiones cerebrales o demencia, hasta enfermedades psiquiátricas o discapacidad mental. Su objetivo es la rehabilitación de funciones como la atención, la percepción, la memoria, la orientación, el cálculo y el lenguaje. Aunque el GRADIOR

ha demostrado buenos resultados de eficacia para el dominio de atención (Tomás, 2009), debe tenerse en cuenta que no se localizan estudios aleatorizados controlados en muestras de pacientes psicóticos.

### **3.3.6. Computerized working memory training program (BRAINSTIM)**

El BrainStim (Penner, Kobel y Opwis, 2006) es un programa informatizado que interviene sobre las funciones ejecutivas, concretamente sobre los aspectos espaciales y verbales de la memoria de trabajo. Está formado por tres módulos: el primero, denominado *mapa de la ciudad*, ofrece entrenamiento en la orientación espacial. Los pacientes deben memorizar una ruta y posteriormente reproducirla. En el segundo módulo, *formar parejas*, los pacientes deben recordar la localización de dos cartas, las cuales se muestran giradas, con el fin de ejercitar la memoria visual. En el último módulo, destinado a la memoria de trabajo, los pacientes deben memorizar unos números, los cuales se les presentan durante un breve período de tiempo y tras los que se les añade una tarea distractora (problemas aritméticos). Este programa adapta el nivel de dificultad según el rendimiento que muestra el paciente a lo largo de las sesiones. De forma progresiva a los niveles completados, aumenta la cantidad de información que debe ser memorizada.

Estudios como el Penner, Kobel, Stöcklin, Opwis y Calabrese (2007), o Hubacher et al. (2013), demuestran la eficacia del BrainStim sobre el funcionamiento neurocognitivo en la esquizofrenia, especialmente en memoria de trabajo y memoria visual de corto plazo. Se detecta como limitación del programa la tímida extensión de sus resultados a otros dominios cognitivos o su generalización a otras variables (Penner et al. 2007).

### **3.3.7. Brain Fitness Program (BFP)**

El *Brain Fitness Program* (BFP) se trata de un programa informatizado que a través de seis ejercicios pretende la mejora de la velocidad del procesamiento de la información auditiva.

Entre las ventajas del BFP destaca su formato, pues permite una intervención individualizada que se ajusta al nivel de dificultad del paciente, y que ofrece retroalimentación de forma constante. El programa ha demostrado eficacia en los resultados de velocidad de procesamiento (Murthy et al. 2012), sin embargo presenta notables limitaciones en la extensión de estas mejoras al resto de la evaluación neuropsicológica, así como también a los niveles de funcionalidad.

### ***Resumen programas informatizados***

La eficacia de estas intervenciones queda reflejada a lo largo de la literatura científica en la que se demuestra los resultados positivos sobre la neurocognición los trastornos esquizofrénicos. Habitualmente las mejoras cognitivas incluyen dominios como la velocidad de procesamiento, la atención, la memoria de trabajo, la memoria verbal y el aprendizaje (Bellucci, Glaberman y Haslam, 2003; Cavarallo, 2009; Kurtz, Mueser, Thime, Corbera y Wexler, 2015).

Es necesario mencionar la reciente revisión de Katsumi, Hoshino, Fujimoto y Niwa (2015), que evidencia la mayor efectividad de las intervenciones informatizadas para la esquizofrenia, siendo especialmente relevantes los beneficios alcanzados para la resolución de problemas, la memoria verbal o la atención.

La evidencia científica de la eficacia de los CACR se extiende más allá de la neurocognición, englobando beneficios para otras variables que contribuyen a una mejora global de los pacientes. Los trabajos obtenidos son globalmente alentadores, ofreciendo resultados positivos sobre los síntomas psicóticos, así como también para el funcionamiento global o la calidad de vida (Bellucci et al. 2003; Chan, Hirai y Tsoi, 2015; Cavarallo, 2009). Sin embargo, se requiere más investigación en el campo pues se detecta cierta controversia en la generalización de los resultados para el resto de dominios. Tal y como señalan Mohammadi, Keshavarzi, y Talepasand (2014), los beneficios que ofrecen los CACR no son extensibles a variables tan relevantes en la esquizofrenia como son los síntomas psicóticos.

### **3.4. OTROS PROGRAMAS**

A continuación se presentan otros programas de RC relevantes para la intervención de los trastornos esquizofrénicos.

#### **3.4.1. Problem Solving and Cognitive Flexibility training (REPYFLEC)**

Uno de los programas disponibles actualmente en España es el *Problem Solving and Cognitive Flexibility training* (REPYFLEC). Desarrollado por la Unidad de Investigación y Desarrollo del Parc Sanitari Sant Joan de Déu (España), es un entrenamiento de tipo restitutivo, que permite mejorar el funcionamiento ejecutivo y la metacognición en la esquizofrenia (Farreny, 2010; Farreny et al. 2012). Sigue el formato de lápiz y papel, es de tipo grupal y los autores recomiendan su aplicación durante cuatro meses, con una intensidad de dos sesiones semanales. El programa se divide en dos módulos básicos, el de resolución de problemas y el de flexibilidad cognitiva.

Existe evidencia científica de su eficacia en la neurocognición para la esquizofrenia, concretamente en las funciones ejecutivas, así como también para la sintomatología psicótica negativa. Sus resultados positivos se extienden a las competencias para la vida diaria, a nivel sociolaboral y del autocuidado. Asimismo, ha demostrado eficacia para el mantenimiento de las mejoras obtenidas en el tiempo (Farreny et al. 2012; Farreny, Aguado, Ochoa, Haro, Usall, 2013).

#### **3.4.2 Programa de Rehabilitación Cognitiva en Psicosis (REHACOP)**

Otra de las intervenciones de rehabilitación neuropsicológica de mayor relevancia nacional es el REHACOP, programa orientado a la intervención clínica de pacientes psicóticos (Ojeda y Peña, 2007). Se basa en los principios de restauración, compensación y optimización, su presentación es en formato lápiz y papel y puede aplicarse de forma individual o grupal. El programa, que consta de ocho módulos, se dirige a la rehabilitación neuropsicológica de los déficits cognitivos que habitualmente cursan en los trastornos mentales severos. Su aplicación permite el abordaje de la atención; del aprendizaje y la memoria; del lenguaje; de las funciones ejecutivas; así como de la cognición social, las habilidades sociales y las AVD. Los autores

recomiendan la intervención durante un mínimo de tres meses, con una intensidad de tres sesiones semanales.

Existe evidencia de la eficacia del REHACOP para la mejora cognitiva en la esquizofrenia, especialmente en los dominios de velocidad de procesamiento, lenguaje, memoria y funciones ejecutivas. Asimismo, la intervención extiende los beneficios a la sintomatología psicótica positiva y al funcionamiento social (Arango-Lasprilla et al. 2012; Ojeda y cols. 2012b; Sánchez et al. 2015).

### **3.4.3. Integrated Psychological Therapy for Schizophrenia (IPT)**

La *Integrated Psychological Therapy for Schizophrenia* (IPT), diseñada por Brenner y sus colaboradores (1982), es una intervención grupal basada en la terapia cognitiva conductual, la cual integra la rehabilitación neurocognitiva y social a la intervención psicológica (Brenner, Hodel, Roder y Corrigan, 1992). Considerada uno de los programas pioneros en el campo de la RC para la esquizofrenia, es una de las intervenciones de rehabilitación con mayor interés científico. Se trata de un programa que aporta evidencia ecológica, va más allá del tratamiento cognitivo “tradicional” y apuesta por la intervención psicosocial. La IPT persigue alcanzar la generalización en la cotidianidad de las ganancias cognitivas obtenidas.

Se basa en el modelo de vulnerabilidad-estrés de Zubin y Spring (1977), y en el modelo de Penetración de Brenner (1986). Enfatiza la interrelación entre los déficits cognitivos en la esquizofrenia y las dificultades funcionales del día a día. La IPT apuesta por la idea de que la intervención sobre la cognición se traduce en mejores resultados para la cotidianidad (Brenner et al. 1992). Sobre esta premisa emergen, entremezclados, dos grandes bloques: el manejo de la respuesta emocional (para lo que cuenta con la *Emotion Management Training*- EMT, de Hodel, Brenner, Merlo y Teuber, 1998), y un conjunto de subprogramas que persiguen la generalización de las mejoras logradas.

Se trata de un programa altamente estructurado, formado por cinco módulos organizados jerárquicamente. No emplea software, y a lo largo de los cinco módulos se requiere de la participación activa del paciente. El primer subprograma, denominado *diferenciación cognitiva*, permite el abordaje de la cognición básica, a través de

ejercicios con tarjetas, sistemas conceptuales verbales y estrategias de búsqueda. El segundo módulo, *percepción social*, se enfoca al trabajo en situaciones sociales, básicamente a través de la recogida e interpretación de información. El tercero, *comunicación verbal*, pretende el abordaje de las habilidades conversacionales. Muy vinculado a éste se desarrolla el cuarto módulo, *habilidades sociales*, que persigue el trabajo interpersonal de los sujetos desde una perspectiva cognitivo-conductual. Y por último, a través del módulo *resolución de problemas* se interviene en aquellas situaciones que han resultado problemáticas para los pacientes (Roder, Zorn, Muller y Brenner, 2001; Roder et al. 2002).

Como se ha mencionado anteriormente el formato es grupal, la intervención suele extenderse entre cuatro y seis meses, durante los que se realizan sesiones de entre 45 minutos y hora y media de duración dos veces por semana. La IPT cuenta con la disponibilidad en su versión española (Roder y cols., 1996; Roder, Brenner, Kienzle y Fuentes, 2007).

Existen en la literatura numerosos metanálisis que avalan su eficacia para la mejora neurocognitiva, especialmente la memoria verbal y las funciones ejecutivas (Müller y Roder, 2008; Müller y Roder, 2010; Roder, Müller, Mueser, y Brenner, 2006), así como sobre la funcionalidad de los pacientes y la sintomatología psicótica (Penades y cols., 2003; Roder, Müller, Schmidt, 2011).

Previamente a la conclusión de este apartado, resulta relevante recuperar el trabajo de Vita et al. (2011b), en el que se compara la eficacia entre los programas tradicionales de lápiz y papel, concretamente la IPT, y los informatizados (CACR). En su estudio concluyeron que tanto la IPT como la CACR muestran eficacia para la rehabilitación neurocognitiva. No obstante, observaron que con la IPT los efectos fueron mayores para la velocidad de procesamiento y para la memoria de trabajo. Ambas intervenciones ofrecieron mejoría para la sintomatología psicótica, tanto para los síntomas negativos como los positivos, así como también observaron una mejora en la severidad clínica. Aunque ambas tipologías mostraron mejoras en la funcionalidad general, tan sólo los CACR mejoraron los resultados para el funcionamiento psicosocial.

#### **3.4.4. Attentional Process Training (APT)**

El programa *Attentional Process Training* (Sohlberg y Mateer, 1986, 1987) se engloba en el modelo teórico de los procesos específicos. Este modelo, según los mismos autores (Sohlberg y Mateer, 1989), considera que las mejoras cognitivas se obtienen con la activación neuronal implicada en los procesos deficitarios, siendo en este caso los correspondientes a los circuitos de la atención. El APT es un programa de lápiz y papel, de aplicación individual. Se compone de cuatro tareas (cancelación, discos compactos de audio, tareas de control mental y de la vida diaria) que se aplican de forma jerárquica según el grado de dificultad. El APT mantiene la premisa de que el terapeuta debe mostrarse flexible en la adaptación de la intervención a las necesidades del paciente (Penadés y Gastó, 2010).

Inicialmente dirigido a población con daño cerebral adquirido, ha sido aplicado en población con esquizofrenia. Los resultados de eficacia obtenidos para la neurocognición han sido moderados, y se atribuyen básicamente en beneficios para las funciones ejecutivas. Su intervención se vincula con mejorías para la calidad de vida y para las variables clínicas (López-Luengo, 2002, López-Luengo, Vázquez, 2003; Tryssenar y Golberg, 1994).

#### **3.4.5. Frontal/Executive program (F/E)**

El *Programa Ejecutivo/Frontal* (F/E), desarrollado por Delahunty y Morice, (1993; 1996), se basa al igual que el programa anterior, en el modelo de procesos específicos. Tal y como su nombre indica pretende la mejora de las funciones ejecutivas, a través de la activación neuronal frontal y prefrontal.

El formato del F/E es de tipo lápiz y papel y su aplicación individual. Presenta una forma estructurada a través de los módulos de flexibilidad cognitiva, memoria de trabajo y planificación. Sin embargo, la caracterización del programa se basa en la activa participación del terapeuta, así como en la flexibilidad de éste para su aplicación. Es decir, la intervención se centra en las necesidades específicas de cada paciente. Permite abordar aspectos tan esenciales como la conexión entre pensamiento y conducta (módulo de flexibilidad cognitiva), la atención y la secuenciación (módulo de memoria de trabajo) o procesos cognitivos más complejos como son el razonamiento abstracto y la secuenciación (módulo de planificación).

Del programa F/E se deriva la conocida terapia de rehabilitación neurocognitiva (CRT) de Wykes y Reeder (2005). La CRT, que ha sido presentada anteriormente en este capítulo, mantiene la estructura de tratamiento del F/E aportando la innovación en el tipo de intervención que realiza el terapeuta. Los autores añaden en la CRT técnicas como el aprendizaje sin errores o el *scaffolding*, dirigidas a la resolución de problemas a través del desarrollo de la metacognición (Penadés y Gastó, 2010).

### ***Resumen programas de “lápiz y papel”***

A lo largo de este capítulo se observa que los distintos estudios de eficacia demuestran que los programas de RC con formato “lápiz y papel” ofrecen mejoras neurocognitivas en la esquizofrenia. Los beneficios obtenidos son especialmente relevantes para la memoria de trabajo y para la flexibilidad cognitiva, con un tamaño del efecto moderado-bajo. Estas mejoras se extienden a la calidad de vida, a la autoestima y a la reducción de los síntomas psiquiátricos. Se trata de intervenciones que han demostrado resultados positivos para la sociabilidad, además de mantener las mejoras en el tiempo (Wykes et al. 2007a; Gharaeipour y Scottemail, 2012).

A continuación, se resumen las características más relevantes de los principales programas descritos a lo largo del presente capítulo (ver tabla 5).

Tabla 5

*Programas de rehabilitación cognitiva*

Programa	Autor	Formato	Software	Principales medidas de eficacia neurocognitiva	Eficacia para otras variables	Mantenimiento del efecto	Limitaciones
CET	Hogarty	Grupal	Sí	-Memoria verbal -Funciones ejecutivas -Velocidad de procesamiento	-Cognición social -Estilo cognitivo -Funcionalidad -Ajuste social -Síntomas psicóticos negativos	Sí	-Requiere CI >80 -Requiere estabilidad psicopatológica
CRT	Delahunty	Individual	No	-Memoria -Funciones ejecutivas	-Autoestima -Funcionalidad	Leve	-Síntomas psicóticos -Funcionalidad social
IPT	Brenner	Grupal	No	-Memoria verbal -Atención -Funciones ejecutivas	-Cognición social -Funcionalidad -Síntomas psicóticos	Sí	-Memoria visual -Funcionalidad social
NEAR	Medalia	Grupal	Sí	-Memoria -Atención -Funciones ejecutivas	-Funcionamiento socio-laboral	Leve	-Velocidad psicomotriz
REHACOM	Schuhfried	Individual	Sí	-Memoria verbal -Atención -Aprendizaje -Funciones ejecutivas	-Síntomas psicóticos negativos -Autoestima -Calidad de vida	<i>No se localizan estudios</i>	-Memoria visual -Velocidad de procesamiento -Síntomas psicóticos positivos -Funcionalidad
GRADIOR	Fundación INTRAS	Grupal	Sí	-Atención		<i>No se localizan estudios</i>	-Funciones ejecutivas -Memoria -Funcionalidad social

-Marco conceptual-

APT	Sohlberg y Mateer	Individual	No	-Funciones ejecutivas	-Calidad de vida -Síntomas psicóticos positivos	<i>No se localizan estudios</i>	-Atención -Memoria -Variables clínicas
REPYFLEC	Unidad de Investigación y Desarrollo del Parc Sanitari Sant Joan de Déu	Grupal	No	-Funciones ejecutivas	-Funcionalidad -Autocuidado -Síntomas psicóticos negativos	Sí	-Memoria -Atención -Síntomas psicóticos positivos -Cognición social
REHACOP	Ojeda y Peña	Individual o grupal	No	-Velocidad de procesamiento -Lenguaje -Memoria -Funciones ejecutivas	-Síntomas psicóticos -Funcionamiento social -Autonomía	<i>No se localizan estudios</i>	-Atención -Otras variables clínicas
TSWP	McGurk		Sí	-Atención -Velocidad de procesamiento -Memoria -Funciones ejecutivas	-Funcionalidad	Sí	Escasos estudios de eficacia aleatorizados
BRAINSTIM	Penner, Kobel y Opwis	Individual	Sí	-Memoria de trabajo -Memoria visual a corto plazo		<i>No se localizan estudios</i>	-Atención -Variables clínicas -Funcionalidad

*Nota.* CET (Cognitive Enhancement Therapy), CRT (Cognitive Remediation Therapy), IPT (Integrated Psychological Therapy, NEAR (Neuropsychological Educational Approach to Remediation), APT (Attentional Process Training), REPYFLEC (Problem Solving and Cognitive Flexibility training), TSWP (Thinking Skills for Work Program), BRAINSTIM (Computerized working memory training program).

### **3.5. LA NEUROREHABILITACIÓN EN LA ESQUIZOFRENIA: CONCLUSIONES**

Los beneficios de la rehabilitación cognitiva (RC) en la esquizofrenia se corroboran a lo largo de las diferentes publicaciones. Son tratamientos seguros que no generan efectos adversos en los pacientes, no suponen estrés añadido ni se vinculan al aumento de la sintomatología (Klingberg et al. 2012).

La diversidad en las modalidades existentes es amplia, y la variabilidad en los resultados limita la posibilidad de establecer la eficacia de una intervención respecto al resto, así como también, determinar el ingrediente activo de estos tratamientos (Wykes y Huddy, 2009). Se detecta de forma constante en los diferentes trabajos publicados, importantes limitaciones metodológicas. Éstas se refieren a la falta de intervenciones estandarizadas, a la amplia heterogeneidad en los procedimientos, o al uso de distintas escalas en las medidas cognitivas. Asimismo, los resultados de la potencia mostrada para la funcionalidad y la clínica son pobres, posiblemente por no haber sido consideradas medidas de resultado principales (Kluwe-Schianov et al. 2013).

A pesar de estas limitaciones, en los estudios recientes se apuesta por la aplicación de programas de RC informatizados. Siguiendo el meta-análisis de Twamley et al. (2003) y la revisión de Katsumi et al. (2015), observamos que estos programas presentan mayores tamaño de efecto sobre la neurocognición, principalmente aquellos de carácter general. Su aplicación cuenta con importantes ventajas, tanto logísticas como prácticas, entre las que destaca el ser programas estandarizados y más eficientes que los tradicionales. Resulta una técnica atractiva para los pacientes, especialmente en poblaciones jóvenes, reduce las necesidades de profesionales, así como la formación especializada de éstos (Galletly y Rigby, 2013).

Si bien las intervenciones de lápiz y papel también muestran muy buenos resultados, tal y como se ha podido observar, la potencia en el mantenimiento de los efectos a largo plazo es superior para los programas telemáticos.

Debe tenerse en cuenta que la tendencia observada en los últimos años se dirige a la firme apuesta por el contenido del programa, y no tanto por la modalidad. Se demuestra que aquellos programas de RC de tipo integral, no específica (como es el

caso de la IPT), ofrecen su eficacia más allá del rendimiento cognitivo, extendiendo sus logros al funcionamiento global y a la psicopatología (Grynszpan et al. 2011).

Del conjunto de programas presentados en este capítulo, los de mayor relevancia en el ámbito de la esquizofrenia son la IPT, la CET, y el NEAR. Todos ellos cuentan con apoyo empírico en estudios controlados, y se caracterizan por ser programas integrados, protocolarizados y estandarizados. Sin embargo, en la actualidad el reto de la RC en la esquizofrenia sigue permaneciendo en la generalización de las ganancias cognitivas a la funcionalidad del día a día. Es decir, futuros estudios en este tipo de intervenciones deberían orientarse a la traducción directa de la mejora cognitiva sobre la cotidianidad (Wykes, 2010).

La postura actual se dirige por aquellos programas de carácter integrador, basados en el aprendizaje de estrategias cognitivas e impartidos en el contexto más amplio de rehabilitación psicosocial. Es decir, programas generadores de contextos de rehabilitación comprensivos y enfocados en las habilidades cognitivas que se apliquen directamente en conductas para el mundo real (Penadés, Villalta, Farriols, Palma, y Salavera, en Bruna et al. 2011).

## **II. ESTUDIO EMPÍRICO**

---

**4. Procedimiento metodológico**

**5. Resultados**

**6. Discusión general**

**7. Conclusiones y prospectiva**

## **CAPÍTULO 4. PROCEDIMIENTO METODOLÓGICO**

Este proyecto de investigación se llevó a cabo entre los años 2009-2014 y se realizó en participación con el Hospital de Mataró, el Hospital del Parc Taulí y el Institut Guttmann. Su desarrollo, a lo largo de 5 años, enmarcó dos fases claramente diferenciadas, la parte empírica y la aplicación del ensayo clínico. A lo largo del presente capítulo se expone detalladamente cada una de las fases que componen la investigación.

### **PRIMERA PARTE: DESARROLLO EMPÍRICO**

En la primera fase del estudio se adaptó y modificó la plataforma de telerehabilitación existente PREVIRNEC®, inicialmente creada para el daño cerebral adquirido. La finalidad de esta primera etapa fue la de ajustar su aplicación para pacientes de diagnóstico reciente de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. Durante este proceso se modificaron y diseñaron varias tareas de entrenamiento cognitivo, se diseñaron nuevos módulos de intervención, y se llevó a cabo su desarrollo informático. Posteriormente, se elaboró el protocolo de intervención, definido por consenso clínico del equipo investigador. Asimismo, durante este período, se realizó un primer estudio piloto sobre la efectividad del programa en los primeros episodios de la esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.

#### **4.1. DISEÑO DEL PROGRAMA GUTTMANN NEUROPERSONALTRAINER®-SALUD MENTAL**

Para el desarrollo del presente trabajo se escogió la plataforma de telerehabilitación cognitiva Guttmann NeuropersonalTrainer®-Salud Mental (GNPT®-SM), del Institut Guttmann (conocida anteriormente como PREVIRNEC®). Esta plataforma original permite el abordaje individual de los dominios cognitivos de atención (selectiva, sostenida y dividida), de la memoria verbal y visual (inmediata, diferida y para el reconocimiento), y de las funciones ejecutivas (planificación, categorización, secuenciación e inhibición).

El GNPT®-SM se caracteriza por su formato atractivo y por la amplia gama de tareas disponibles, las cuales ofrecen diversos niveles de dificultad para el conjunto de dominios cognitivos. Las sesiones, que se programaban según el perfil neuropsicológico

de cada paciente, generan feedback inmediato del rendimiento mostrado. Durante la realización de cada ejercicio el programa ajusta de forma constante el nivel de dificultad exigido, según el rendimiento del paciente y en base a los parámetros establecidos previamente por el profesional. Este programa permite de ese modo un abordaje individualizado del tratamiento rehabilitador y, dado que los datos se registran para cada sesión, ofrece información de los progresos del paciente a lo largo del tratamiento. En definitiva, se trata de una intervención de rehabilitación cognitiva altamente individualizada, basada en el perfil neuropsicológico de cada paciente y que permite un abordaje terapéutico ajustado a la evolución de cada caso.

En consonancia a la literatura generada en la última década acerca de la presencia e impacto del déficit cognitivo en la esquizofrenia, así como de la necesidad de aumentar el conocimiento científico para este tipo de programas, surge la idea de adaptar la plataforma ya existente (PREVIRNEC®), a los primeros episodios de la esquizofrenia y del trastorno esquizoafectivo.

#### **4.2. ADAPTACIÓN Y MODIFICACIÓN DEL PROGRAMA GUTTMANN NEUROPERSONALTRAINER®-SALUD MENTAL**

Dado que el programa existente fue creado para pacientes con lesiones cerebrales adquiridas, para el desarrollo del presente estudio se requirió de la adaptación de todos los módulos, la modificación de dos de ellos, el diseño de nuevas tareas y la creación de un módulo nuevo. La finalidad de la creación de la nueva plataforma fue que ésta se acomodase a las características de los nuevos pacientes diana, población joven con diagnóstico reciente de esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.

Su adaptación implicó la revisión de las tareas propuestas en el PREVIRNEC®, de las cuales se modificaron un total de 39 ejercicios. Se adaptaron las instrucciones y ayudas, y para algunas tareas se aumentó el nivel de complejidad. Asimismo, se crearon nuevas tareas y se desarrolló un nuevo módulo para el abordaje de la cognición social (llevado a cabo por el equipo del Hospital Parc Taulí en colaboración con el Institut Guttmann). De los cambios generados, implementados por un equipo de informáticos, surge la nueva Guttmann NeuropersonalTrainer®-Salud Mental (GNPT®-SM).

En la tabla siguiente se presentan las distintas tareas para cada uno de los dominios cognitivos que conforman el GNPT®-SM (tabla 6).

Tabla 6

*Tareas del GNPT®-SM*

---

**Atención**

*Selectiva*

-Apareamiento

-Diferencias

-Puzzle

-Sopa de Letras

*Sostenida*

-Bingo

-Línea Recta

-Misma dirección

*Dividida*

-Global/Local

-Laberinto matemático

-Operaciones concretas

**Memoria**

*Verbal*

-Asociación pareja de palabras\*

-Aprendizaje seriado de palabras\*

-Frases\*

*Visual*

-Asociación imagen y palabra\*

-Escena Dibujos\*

-Memory

*Trabajo*

-Cubos

-Dibujos orden inverso

-Figura y color

---

---

-Recuerdo de números*	-Simon	-Frase oculta		
-Textos*		-Misma categoría		
		-Números y días		
		-Números y letras		
		-Números y meses		
		-Posición		
<b>Funciones ejecutivas</b>				
<i>Categorización</i>	<i>Flexibilidad</i>	<i>Inhibición</i>	<i>Secuenciación</i>	<i>Planificación</i>
-Agrupar palabras	-Círculos	-Colgado	-Construir la oración	-Cuatro en raya
-Categoría Externa	-Zigurat	-Go-no go Estímulo	-Fragmentos	-Laberintos
-Categoría Interna		-Go-no go Juego	-Series	
-Palabras misma categoría		-Go-no go Posición	-Serie cíclica	

---

*Nota.* \* Tareas que se presentan en distinto formato (secuencial y simultáneo), y que incluyen distintas modalidades de recuerdo (reconocimiento, recuerdo y orden temporal).

#### **4.3. APLICACIÓN DEL PROGRAMA GUTTMANN NEUROPERSONALTRAINER®-SALUD MENTAL**

Tras proponer a los pacientes la participación al estudio y firmar éstos el consentimiento informado, se evaluó el cociente intelectual (CI) en su forma abreviada de la WAIS-III, y se ratificó el diagnóstico de esquizofrenia a través de la SCID. Posteriormente, se midió la estabilidad psicopatológica a través de la escala PANSS.

Una vez comprobado que los participantes cumplían los criterios de inclusión, se aplicaron las pruebas de medida psicopatológica, funcional, de la calidad de vida y de la actividad general. Del mismo modo, se administraron el conjunto de test neuropsicológicos. La evaluación completa de cada paciente requirió alrededor de 2 a 3 sesiones (un total de 6 horas aproximadamente), y se realizaron a lo largo de una semana natural. Los test clínicos se aplicaron por psicólogos y psiquiatras, y en el caso de los test neurocognitivos lo administraron neuropsicólogos y psicólogos. En todos los casos recibieron entrenamiento específico en la administración de las pruebas correspondientes. Estas personas no participan en la aplicación de los programas de intervención y desconocían en que programa participaban cada una de las personas evaluadas. Tras completarse las evaluaciones se estableció el perfil cognitivo de cada participante y, de forma aleatorizada, se iniciaron los grupos de tratamiento.

El formato de tratamiento, tanto para el grupo GNPT®-SM como para el grupo control, fue de tipo individual en una sala habilitada con 6 ordenadores. Se aplicaron sesiones de una hora de duración, entre 2 y 3 veces a la semana según la disponibilidad de los pacientes. La intervención se extendió a lo largo de 5 meses, ofreciendo un mínimo de 15 horas de tratamiento y un máximo de 45 horas. La supervisión de las sesiones por parte de un psicólogo, fue una constante para ambos grupos. Las sesiones de rehabilitación para el grupo GNPT®-SM fueron programadas en base al perfil cognitivo obtenido en la exploración basal, y su programación la realizaron psicólogos entrenados en el funcionamiento de la plataforma GNPT®-SM. Las sesiones se definieron según las necesidades específicas de cada paciente y considerando al mismo tiempo las habilidades preservadas de los mismos. El común denominador a lo largo del tratamiento fue la premisa de que, para cada sesión, debía realizarse al menos una actividad de atención, una tarea de memoria y una de funciones ejecutivas.

A la finalización de cada sesión y de forma sistemática, el psicólogo interpretaba los resultados obtenidos, y según éstos se programaba el siguiente entrenamiento. En función de los porcentajes de acierto y error se establecieron los parámetros de exigencia para la sesión siguiente. No obstante, téngase en cuenta que el programa GNPT®-SM ofrece feedback directo durante la realización de las tareas. La plataforma gradúa de forma automática e inmediata el nivel de dificultad durante la realización de la intervención. El ajuste en la dificultad se obtiene para cada una de las tareas según los parámetros previamente establecidos por el profesional. Se pretende que el paciente se beneficie al máximo del entrenamiento realizado, manteniéndose en un óptimo nivel de exigencia para los distintos dominios cognitivos.

El imprescindible papel del terapeuta se extendió más allá de la programación del entrenamiento, pues englobó la supervisión directa de las sesiones. Éste no tan sólo ofreció feedback respecto a los resultados, sino que también ejerció como potencial motivador de las capacidades cognitivas preservadas en cada paciente. La presencia de psicólogos y neuropsicólogos durante la RC resultó esencial, no únicamente para evitar la respuesta aleatoria, sino para la comprensión del proceso de dificultades durante las mismas y como agente motivador activo.

#### *Elaboración del programa de intervención para el grupo control*

El grupo control se desarrolló bajo un contexto procedimental de las mismas características que el grupo GNPT®-SM. Se caracterizó por recibir estimulación cognitiva inespecífica durante los 5 meses, con una intensidad de entre 2 y 3 horas semanales. Se elaboró un programa estructurado de entrenamiento cognitivo de un máximo de 45 horas de duración y de características similares a las del grupo GNPT®-SM. Se mantuvo el formato metodológico individual, recibiendo estimulación a través de ordenadores.

El programa para el grupo control constó de tres módulos: uno de ofimática, otro de juegos on-line (“brain playing”), y el tercero sobre audiovisuales. El primero de ellos, ofimática, pretendía la ampliación de los conocimientos en las TIC así como la navegación por internet, y requirió el desarrollo de un trabajo de autoevaluación durante cada sesión. El segundo módulo, el *brain playing*, ofreció un conjunto de tareas detectadas a través de internet que pretendían el entrenamiento cognitivo no específico

(juegos de lógica, razonamiento...). El tercer módulo, consistió en la visualización de documentales y reportajes sobre el cuerpo humano y las relaciones humanas, vinculados cada uno de ellos a un trabajo de autoevaluación. Se realizó una sesión semanal para cada uno de los tres módulos. La premisa en la elaboración del programa para el grupo control fue el de contar con una herramienta potente, de características similares al GNPT®-SM, que afirmase a la individualidad y especificidad del tratamiento como el ingrediente activo de la RC.

La diferencia sustancial entre el grupo control y el GNPT®-SM radicó en el papel del terapeuta. Si bien en el grupo intervención ésta fue directa y requirió de su participación activa, para el grupo control el psicólogo tan sólo realizó la tarea de supervisión.

## **SEGUNDA PARTE: ENSAYO CLÍNICO**

La segunda etapa del proyecto se basó en la aplicación clínica del nuevo programa creado (GNPT®-SM), que se extendió durante un total de 5 meses. El ensayo clínico, en el que se evaluó la efectividad del programa en un total de 95 participantes, y tal y como se ha descrito, contó con un grupo control. Las evaluaciones clínicas, neuropsicológicas, sobre la funcionalidad y la calidad de vida, se realizaron a nivel basal, post-tratamiento, y a los 3 meses tras finalizar la intervención. Durante esta segunda fase de la investigación, además de la recogida de datos, se realizó el análisis de los resultados e interpretación de los mismos.

A continuación, se exponen los objetivos e hipótesis del estudio. Posteriormente, se describe el método y se detalla el procedimiento llevado a cabo. El presente capítulo finaliza con la presentación del análisis estadístico realizado.

#### **4.4. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

Se detallan seguidamente los objetivos e hipótesis de la presente tesis.

##### **4.4.1. Objetivo general**

1. Diseñar, desarrollar y evaluar la efectividad de un nuevo programa de rehabilitación cognitiva, el Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental, en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo de diagnóstico reciente (primeros cinco años).

##### **4.4.2. Objetivos específicos**

2. Evaluar la efectividad del programa Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental sobre el funcionamiento neurocognitivo de los pacientes respecto a un grupo control.

3. Evaluar la efectividad del programa Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental sobre el estado clínico de los pacientes respecto a un grupo control.

4. Evaluar la efectividad del programa Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental sobre la calidad de vida de los pacientes respecto a un grupo control.

5. Evaluar la efectividad del programa Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental sobre la funcionalidad de los pacientes respecto a un grupo control.

6. Evaluar el mantenimiento de todos los resultados tras el tratamiento con el programa Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental a los tres meses de la intervención respecto al grupo control.

##### **4.4.3. Hipótesis general**

1. El programa Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental será efectivo para el tratamiento de los primeros episodios de la esquizofrenia y del trastorno esquizoafectivo.

#### **4.4.4. Hipótesis específicas**

2. El programa Guttman NeuroPersonalTrainer®-Salud Mental mostrará efectividad sobre el funcionamiento neurocognitivo de los pacientes respecto a un grupo control.
3. El programa Guttman NeuroPersonalTrainer®-Salud Mental mostrará efectividad sobre el estado clínico de los pacientes respecto a un grupo control.
4. El programa Guttman NeuroPersonalTrainer®-Salud Mental mostrará efectividad sobre la calidad de vida de los pacientes respecto a un grupo control.
5. El programa Guttman NeuroPersonalTrainer®-Salud Mental mostrará efectividad sobre la funcionalidad de los pacientes respecto a un grupo control.
6. El programa Guttman NeuroPersonalTrainer®-Salud Mental será efectivo en el mantenimiento de todos los resultados a los tres meses tras finalizar el tratamiento.

#### **4.5. MÉTODO**

Se describe seguidamente el diseño del estudio, las características de los participantes y los instrumentos seleccionados en la presente tesis.

##### **4.5.1. Diseño**

El estudio que se presenta es un ensayo clínico, multicéntrico (3 centros), controlado, prospectivo, abierto y aleatorio, que evalúa la eficacia del programa informático Guttman NeuroPersonalTrainer®-Salud Mental (GNPT®-SM) diseñado para la mejora de las funciones cognitivas y metacognitivas en pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo.

Esta investigación utilizó un diseño experimental de tipo factorial mixto [A x (B)] con una variable entre-sujetos (GNPT®-SM vs grupo control), y un factor intra-sujetos: tiempo (basal, post-intervención y seguimiento a los 3 meses). El factor entre-sujetos contó con dos niveles y el intra-sujetos con tres niveles.

#### 4.5.2.Participantes

Formaron parte del estudio pacientes con diagnóstico reciente de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo (DSM-IV, 2001), que fueron tratados en el Hospital de Mataró (Mataró) y en el Hospital del Parc Taulí (Sabadell). Los pacientes fueron derivados por sus psiquiatras y/o psicólogos de referencia en el marco de un estudio multicéntrico en el que también participó el Institut Guttmann (Badalona). Tras el reclutamiento, los participantes fueron aleatorizados a través de una secuencia aleatoria ciega al evaluador, para recibir tratamiento con GNPT®-SM o grupo control (entrenamiento con ordenador no específico). Recibieron tratamiento bajo esas características durante 5 meses, además del seguimiento psicoterapéutico y del tratamiento farmacológico habitual. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado para su participación tras recibir una descripción completa del estudio.

Los participantes se seleccionaron en base a los siguientes criterios de inclusión:

- diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo según establece el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*
- edad comprendida entre los 18 y los 45 años
- capacidad para entender la naturaleza del estudio
- máxima evolución del trastorno de 5 años desde el diagnóstico
- tratamiento de seguimiento psiquiátrico ambulatorio
- estabilidad clínica de la enfermedad de base: sin cambios en el tratamiento habitual en las 4 semanas previas a su inclusión, y puntuaciones <4 para los síntomas psicóticos positivos de la PANSS

Se excluyeron aquellos pacientes con:

- otros trastornos psiquiátricos distintos a la esquizofrenia
- retraso mental (CI<70) y/o graves alteraciones perceptivas de visión y/o auditivas
- riesgo clínico de suicidio o necesidad de restricciones físicas o químicas
- antecedentes de enfermedad neurológica o de lesiones cerebrales traumáticas que hubiesen provocado pérdida sostenida de la conciencia
- antecedentes de dependencia a sustancias en los 12 meses previos al estudio

Téngase en cuenta que el presente estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), del Hospital de Mataró y del Hospital del Parc Taulí.

### **4.5.3 Instrumentos de evaluación y medidas de resultado**

En un primer momento los participantes fueron evaluados a través de pruebas que determinaron los criterios de inclusión en la investigación: el WAIS-III (forma abreviada) para determinar el CI, la SCID para comprobar el diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, y la PANSS para evidenciar la estabilidad clínica. Una vez comprobados los criterios de inclusión y exclusión al estudio, se administraron el resto de los instrumentos de evaluación. Las valoraciones incluyeron las áreas de psicopatología, neurocognición y funcionamiento social. En la tabla 7 aparecen, agrupados por áreas, los instrumentos de evaluación utilizados. Tras el tratamiento, se evaluó nuevamente a los pacientes para cada una de las áreas. En la valoración neuropsicológica se administraron las distintas versiones de los test disponibles, con el fin de controlar el factor aprendizaje. Del mismo modo, los participantes fueron evaluados a los tres meses tras finalizar el tratamiento.

Tabla 7

*Instrumentos de evaluación*

<i>Psicopatología</i>	<i>Neurocognición</i>	<i>Funcionalidad, calidad de vida y funcionamiento social</i>
Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID-VC)	Continuous Performance Test (CPT)	Entrevista de Calidad de Vida (QoLI)
Escala de Ajuste Premórbido (PAS)	Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)	Escala de Evaluación de la Actividad General (EEAG)
Escala para los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia (PANSS)	Wechsler Memory Scale (WMS-III): Textos, Dibujos, Localización espacial	Escala de Funcionamiento Social (SFS)
Escala de Depresión Calgary (CDS)	Fluencia Fonética (P-M-R) y Semántica (Animales)	

---

Inventario de Ansietat (STAI)

Test Stroop

Inventari d'actituds vers la medicació (DAI)

Torre de Londres (TOL)

Escala d'Efectes Secundaris (UKU)

Trail Making Test (TMT)

Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III):  
Dígitos, Información, Cubos, Aritmética, Clave  
de Números

Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

---

## **Variables psicopatológicas**

La valoración clínica la realizaron psicólogos y psiquiatras que recibieron formación específica en el pase de las pruebas. Se valoró la sintomatología psicótica, la clínica afectiva y la ansiedad. A continuación se presentan las distintas pruebas administradas.

### *Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV (SCID)*

La SCID (Spitzer et al. 1992) es una entrevista semiestructurada que proporciona diagnósticos DSM-IV para los principales trastornos mentales. Permite recopilar información sobre datos demográficos, historia laboral, historia psiquiátrica (antecedente y actual), tratamientos (recibidos y activos), así como también la evaluación del funcionamiento global. Contiene nueve módulos referidos a episodios afectivos, síntomas y trastornos psicóticos, trastornos del estado de ánimo, uso de sustancias, trastornos somatoformes, de la alimentación y de adaptación.

Cada criterio, o síntoma, es puntuado por el entrevistador según si éste está presente (3), por debajo de lo requerido para tenerlo en cuenta en el diagnóstico (2) o ausente (1). Los autores recomiendan consultar todas las fuentes de información necesarias antes de emitir un diagnóstico, así como considerar momentos temporales pasados y presentes. En esta investigación se ha utilizado la adaptación española de First, Spitzer, Williams y Gibbon (1999).

### *Escala de Ajuste Premórbido (PAS)*

La PAS (Cannon-Spoor et al. 1982), evalúa el nivel de funcionamiento que el individuo ha alcanzado, en cada uno de los periodos básicos del desarrollo, antes del inicio de la enfermedad. Es decir, valora el periodo ocurrido hasta 1 año del primer ingreso en un hospital psiquiátrico, primer contacto con la atención psiquiátrica o primera aparición de síntomas psicóticos bien definidos. Hace referencia a cuatro periodos de la vida: infancia (hasta los 11 años), adolescencia temprana (12-15 años), adolescencia tardía (16-18 años) y periodo adulto (>19 años). Su valoración incluye 5 dominios de calificación del funcionamiento, y una sección general sobre la calidad de vida. Los 5 dominios son: sociabilidad y aislamiento, relaciones de amistad o compañerismo, rendimiento escolar, adaptación escolar y aspectos socio-sexuales.

Las escalas de respuesta van de 0, máximo nivel de ajuste o funcionamiento; a 6, peor nivel de ajuste o funcionamiento. Las puntuaciones se convierten en un índice de ajuste, en el que 0 representa la mayor puntuación y, 1 la menor.

#### *Escala para los síntomas positivos y negativos (PANSS)*

La PANSS (Kay et al. 1987), es una escala que permite evaluar el síndrome esquizofrénico mediante una entrevista semiestructurada, y que debe ser aplicada por un clínico con formación en su pase. Consta de un total de 30 ítems que se engloban en la escala positiva (PANSS-P), negativa (PANSS-N) y la escala de psicopatología general (PANSS-PG). A través de la PANSS-P se valoran síntomas psicóticos positivos tales como los delirios y la suspicacia, la conducta alucinatoria, la excitación o la hostilidad. La escala PANSS-N evalúa la sintomatología psicótica negativa, como sería el embotamiento afectivo, la apatía, la dificultad de pensamiento abstracto, la falta de espontaneidad o el pensamiento estereotipado. La escala PANSS-PG permite valorar la presencia de otro tipo de síntomas, tales como las preocupaciones somáticas, los manierismos, la atención deficiente, la ausencia de introspección o los trastornos de la volición, entre otros. Cada ítem se puntúa según una escala likert de 7 grados de intensidad, siendo 1, ausencia de síntoma y 7, gravedad extrema. Las puntuaciones para cada escala se obtienen sumando las puntuaciones de los ítems correspondientes. En este trabajo se ha utilizado la adaptación española de Peralta y Cuesta (1994).

#### *Escala de Depresión de Calgary (CDS)*

La CDS (Addington, D., 1990), es un instrumento desarrollado específicamente para valorar el nivel de depresión en la esquizofrenia. Permite su evaluación tanto en la fase aguda como en los estados deficitarios, al tiempo que la distingue de los síntomas positivos, negativos y extrapiramidales. Ha de ser administrada por un clínico a través de una entrevista estructurada, y toma como marco de referencia temporal las 2 semanas previas a la entrevista. La CDS está constituida por un total de 9 ítems, de los cuales los 8 primeros se exploran a través de las preguntas indicadas en la escala, y siendo el último ítem de tipo observacional. La puntuación es según una escala tipo likert de 4 valores de intensidad, siendo 0, ausente; 1, leve; 2, moderado, y 3, grave.

La puntuación final se obtiene a través de la suma de la puntuación para cada ítem, y oscila entre 9 y 27 puntos. Siguiendo las indicaciones de los autores, se considera la presencia de depresión para aquellas puntuaciones superiores a 6.

#### *Inventario de Ansiedad (STAI)*

El STAI (Spielberger y cols. 1973), es un inventario autoaplicado diseñado para evaluar dos conceptos independientes de la ansiedad: la ansiedad como estado (A/E) y la ansiedad como rasgo (A/R). Consta de un total de 40 ítems, 20 para cada uno de los conceptos. La primera parte (A/E) valora un estado emocional transitorio, caracterizado por sentimientos subjetivos, y conscientemente percibidos, de atención y aprensión o de hiperactividad del sistema nervioso autónomo. La segunda (A/R) señala una propensión ansiosa, relativamente estable, que caracteriza a los individuos con tendencia a percibir las situaciones como amenazadoras. En esta investigación se ha considerado la puntuación de A/E, pues interesaba conocer la condición emocional transitoria de los participantes. La puntuación de los ítems fluctúa entre 0 y 3, según la intensidad de éstos, siendo 0, nada; 1, algo; 2, bastante; 3, mucho. El inventario ofrece una puntuación para cada uno de ambos criterios, que oscila entre 0 y 60 puntos, y las cuales se obtienen sumando las puntuaciones para cada ítem. No existen puntos de corte, de modo que las puntuaciones directas deben transformarse en centiles (según sexo y edad).

#### *Inventario de Actitudes hacia la Medicación (DAI-10)*

El DAI-10 (Hogan, Awad y Eastwood, 1983), es un inventario autoaplicado que valora la respuesta subjetiva y las actitudes de los pacientes psiquiátricos hacia su tratamiento farmacológico. A través de 10 ítems, de respuesta verdadero/ falso, evalúa la experiencia subjetiva del paciente frente a la medicación, el nivel de satisfacción, y el grado de comprensión de la posible afectación. Cada ítem se puntúa como +1 si es correcta o -1 si es incorrecta. La puntuación final, que comprende desde -10 a +10, resulta del sumatorio de los puntos positivos y negativos. Una puntuación total positiva significa una respuesta subjetiva positiva, y una puntuación total negativa significa una respuesta subjetiva negativa. A mayor puntuación, mayor actitud positiva frente a la medicación. En este estudio se empleó la versión validada en español por Robles, Salazar, Páez y Ramírez (2004).

### *Escala UKU de efectos adversos*

La UKU (Udvalg for Kliniske Undersøgelser (UKU) Side Effect Rating Scale, de Linjaerde, Ahlfors, Bech, Dencker, y Elgen, 1987), es una escala que, aplicada a través de una entrevista semiestructurada, permite el registro de los efectos secundarios del tratamiento farmacológico. La escala se compone de tres apartados y debe ser complementada por una exploración clínica. El primer apartado comprende un total de 48 ítems clasificados en 4 subgrupos (síntomas psíquicos, neurológicos, autonómicos y otros). Cada ítem se puntúa en una escala de intensidad que comprende desde 0 (ausencia o presencia dudosa) hasta 3 (presencia en grado severo). De forma paralela el examinador debe valorar la relación causal de los efectos secundarios con el fármaco, según si se consideran improbables, posibles o probables. El segundo apartado, valora la interferencia que los efectos secundarios provocan en las actividades cotidianas del paciente. Su valoración, que comprende una escala de intensidad del 0 (ausencia de efectos secundarios) al 3 (intensa interferencia), se realiza en base a lo reportado por el propio paciente y paralelamente según la evaluación del examinador. La última parte de la escala valora las consecuencias que la presencia de los efectos secundarios ejercen sobre la continuación del tratamiento. Se establecen 4 alternativas: sin cambios en los planes terapéuticos (0), evaluación frecuente del paciente sin reducir dosis y/o tratamiento ocasional de los efectos secundarios (1), reducción de las dosis y/o tratamiento permanente de los efectos secundarios (2) y discontinuación del tratamiento (3).

### **VARIABLES NEUROCOGNITIVAS**

Los test neuropsicológicos se administraron por psicólogos y neuropsicólogos que recibieron formación específica en el pase de las pruebas. Las puntuaciones obtenidas en los 3 dominios considerados (atención, memoria y funciones ejecutivas) permitieron establecer un perfil cognitivo global y el nivel de CI premórbido.

#### *Atención*

Para la valoración de la atención se administraron las pruebas siguientes:

- Subtest *dígitos directos*, incluido en la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler, WAIS-III (Wechsler, 1997). Se trata de una prueba que consiste en repetir,

oralmente, una serie de dígitos en el mismo orden que se presentan. Evalúa la atención y la resistencia a la distracción. La puntuación para cada ítem oscila entre 1 y 0 según si se resuelve correctamente o no. La puntuación directa total se obtiene de la suma de los ítems, que posteriormente se transforman a percentiles.

- Subtest *aritmética* del WAIS-III (Wechsler, 1997). La tarea consiste en resolver mentalmente problemas aritméticos, de complejidad ascendente, y dar la respuesta dentro de un tiempo determinado. Evalúa la habilidad para utilizar conceptos numéricos abstractos, operaciones numéricas, la capacidad de atención y la memoria de trabajo. La corrección sigue las mismas indicaciones que el subtest anterior, puntuándose 1 si la respuesta es correcta y 0 en caso de error. La puntuación total se obtiene de la suma de los ítems valorados. Téngase en cuenta la indicación de discontinuar su pase tras 4 respuestas consecutivamente erróneas.

- *Trail Making Test parte A* (Reitan, 1992). El TMT es una prueba neuropsicológica formada por dos partes (A y B). La parte A consiste en dibujar un trazo que enlace 25 números presentados en una hoja. La persona debe conectar los 25 números de la forma más rápida y sin levantar el lápiz del papel. Su puntuación se basa en el total de segundos que el paciente requiere para la realización de la tarea, con un máximo de 300 segundos. Permite la exploración de la atención, de la capacidad de rastreo visual así como la coordinación psicomotriz.

- *Continuous Performance Test* (Conners, 1995). El CPT es una medida de atención sostenida y focalizada. Su presentación sigue el formato informatizado, en el que se presentan una serie de estímulos (letras del abecedario) sobre una pantalla en negro. La persona debe apretar la barra espaciadora (o hacer *click* con el ratón del ordenador) cada vez que visualice un estímulo, con la excepción de inhibir la respuesta si éste corresponde a una "X". El CPT genera un perfil con los resultados obtenidos, en el que se incluyen datos más allá de los aciertos y errores cometidos, pues ofrece información sobre las omisiones, comisiones o el tiempo de reacción, entre otras.

### *Memoria verbal*

Para la valoración de la memoria verbal se administraron las pruebas siguientes:

- *Memoria lógica subtest I y II*, incluidos en la Escala de Memoria de Wechsler, WMS-III (Wechsler, 1987). El subtest I, que evalúa el recuerdo verbal libre inmediato, consiste en recordar el mayor número de ideas de dos historias que son leídas por el evaluador. El subtest II valora la memoria a largo plazo. Consiste en medir el recuerdo libre de las dos historias leídas previamente transcurrido un intervalo de tiempo (20-30 minutos). Asimismo incluye la evaluación del reconocimiento verbal a través de unas preguntas específicas sobre esas historias. La corrección para ambos subtest, según unos parámetros estructurados en el manual, ofrece puntuaciones escalares, puntuaciones compuestas y porcentajes acumulados.

- *Test de aprendizaje auditivo-verbal de Rey* (Rey, 1964). La RAVLT evalúa la memoria inmediata, el aprendizaje verbal y la memoria diferida. Consiste en la presentación verbal de 15 palabras que se repiten en 5 ensayos, cada uno de los cuales van seguidos de su evocación inmediata. Posteriormente, y tras una labor de interferencia, se solicita una sexta evocación de recuerdo. Transcurridos 20 minutos, se valora la memoria diferida y el reconocimiento verbal. La RAVLT permite evaluar la curva de aprendizaje y al mismo tiempo ofrece información cualitativa referente al número de errores, fabulaciones, repeticiones e intrusiones cometidas. Cada ensayo se puntúa a través de la suma de las palabras recordadas, y posteriormente, se realiza un sumatorio del total de palabras para cada una de las series. Las puntuaciones oscilan entre 0 y 75 puntos.

- Subtest *información* de la WAIS-III. Este test consiste en responder a una serie de preguntas sobre información general, la cual se puede adquirir a través de la educación formal e informal. Evalúa la capacidad para adquirir, almacenar y recuperar información aprendida y de memoria a largo plazo.

### *Memoria visual*

La evaluación de la memoria visual se llevó a cabo a través de los siguientes subtest:

- *Reproducción visual subtest I y subtest II* de la WMS-III (Wechsler, 1987). Se trata de una prueba compuesta por dos test para la valoración de la memoria visual. El

subtest I evalúa el recuerdo inmediato de estímulos visuales. La tarea consiste en dibujar, de memoria, figuras geométricas simples (de complejidad ascendente) que se presentan durante 10 segundos. El subtest II evalúa el recuerdo diferido y el reconocimiento de los estímulos visuales presentados en el subtest previo. La corrección sigue unos parámetros exhaustivamente establecidos en el manual de aplicación de la WMS-III.

### *Funciones ejecutivas*

Para la valoración de las funciones ejecutivas se administraron las pruebas siguientes:

- Subtest *clave de números* de la WAIS-III. El test CN evalúa la capacidad de aprendizaje asociativo y la velocidad de grafomotora. En esta tarea el sujeto tiene que copiar una serie de símbolos que aparecen emparejados cada uno a un número. La prueba consiste en completar el máximo número de ítems en 90 segundos. La puntuación directa se obtiene de la suma total de ítems correctamente copiados.

- Subtest  *cubos* de la WAIS-III. El test consiste en la reproducción de una serie de diseños geométricos a través de cubos y en el menor tiempo posible. Mide la capacidad de abstracción, las habilidades y estrategias de resolución de problemas, la psicomotricidad y la impulsividad. Su puntuación se basa tanto en la resolución exitosa como en el tiempo requerido para cada ejercicio.

- *Trail Making Test part B* (Reitan, 1992). La parte B del Test del Trazo, consiste en la unión alternante de un número y una letra, según el orden sucesivo de los números y el orden alfabético de las letras. Los números se extienden del 1 al 13, mientras que las letras comprenden de la A hasta la L. La persona debe resolver el ejercicio en el menor tiempo posible. Su puntuación se basa en el total de segundos requeridos para la tarea, con un máximo de 300 segundos. Además de ofrecer información sobre la capacidad de coordinación visomotora, atencional y de rastreo visual, permite evaluar las funciones ejecutivas en su conjunto pues ofrece información sobre la memoria de trabajo, la flexibilidad cognitiva o la inhibición.

- *Test de fluencia verbal fonética (PMR) y semántica (animales)* de Spreen y Strauss, (1991). El test de fluencias evalúa la capacidad del paciente para desarrollar estrategias dirigidas a la búsqueda de palabras según unas indicaciones concretas. Esta prueba requiere que los sujetos generen palabras comenzando con una letra determinada (P, M, R), durante 90 segundos y atendiendo a algunas restricciones: no se permiten nombres, números ni dos palabras con la misma raíz. En este trabajo se ha aplicado también su formato para la fluencia semántica, en la que los participantes deben generar palabras de una categoría semántica concreta (animales). La puntuación se obtiene sumando un punto por cada palabra correcta.

- *Test de Stroop* (Golden 1994). Esta prueba evalúa la atención y la capacidad de control de interferencias e inhibición de respuestas automáticas. El test de Stroop consta de tres láminas, las cuales contienen 100 elementos distribuidos en cinco columnas. La primera lámina está formada por las palabras *rojo*, *verde* y *azul*, impresas en tinta negra y ordenadas al azar. El paciente debe leer en voz alta el máximo de palabras posibles durante 45 segundos. La segunda lámina, de características similares, presenta cuatro "X" impresas en tinta azul, verde o roja. En este caso el sujeto debe nombrar los colores en voz alta lo más rápido posible. La tercera lámina (interferencia) consiste en las palabras de la primera lámina impresas en los colores de la segunda, sin coincidir en ningún caso el color de la tinta con el significado de la palabra. La tarea del sujeto consiste en mencionar el color de la tinta con que está escrita la palabra, lo más rápido posible. La puntuación para las dos primeras corresponde al total de ítems consignados correctamente en el tiempo correspondiente. Para la lámina Interferencia se debe seguir una fórmula indicada en el manual.

- *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin* (Grag and Berg, 2003; Heaton, 1981). El WCST permite evaluar la capacidad de abstracción, la formación de conceptos y el cambio de estrategias cognitivas. La tarea requiere clasificar cartas utilizando tres criterios que inicialmente se desconocen (color, forma y número). En este trabajo se aplicó en su formato informatizado, que consta de 6 categorías, cada una de las cuales se logran tras conseguir 10 respuestas correctas. La versión informatizada del WCST proporciona tres tipos de resultados globales: el número de respuestas correctas, el número de errores y el número de categorías que se han sido completadas.

- *Test Torre de Londres* (Shallice 1982). La TOL es un test que mide la capacidad de planificación y de resolución de problemas. Consta de tres esferas de distintos colores y tres varillas de distintos tamaños. A partir de una configuración inicial el paciente debe alcanzar una configuración final determinada, siguiendo unas normas concretas y en el menor tiempo y menor número de movimientos posibles. La puntuación se basa no tan sólo en la resolución de cada ejercicio, pues se considera el total de movimientos requeridos y el tiempo empleado.

#### *Cociente Intelectual (CI)*

Para la evaluación del CI se utilizó la forma abreviada de la WAIS-III (Blyler et al. 2000), que incluye los subtest de Información, Aritmética, Cubos y Clave de números. La fórmula requiere la suma de las puntuaciones escalares, y su posterior multiplicación por 11 (número de subtests del WAIS III). Finalmente el resultado se divide por 4 (número de tests utilizados). Para el presente trabajo un CI total inferior a 70 fue considerado motivo de exclusión al estudio.

#### **Funcionalidad, calidad de vida y funcionamiento social**

Se evaluó la calidad de vida, el funcionamiento general y el funcionamiento social. Las exploraciones las realizaron psiquiatras y psicólogos con formación específica en el pase de las pruebas. A continuación se muestran los test seleccionados.

#### *Escala de evaluación de la actividad global (EEAG)*

La EEAG (APA, 2003), se trata de un instrumento descriptivo y heteroaplicado que evalúa el funcionamiento global de los pacientes a lo largo de un hipotético *continuum* de salud-enfermedad. Engloba la valoración de la actividad psicológica, social y laboral. Consta de un único ítem que se puntúa desde 100 a 0, siendo 100 el grado de actividad máxima en todas las áreas. Se trata de una escala habitualmente usada en clínica, pues suele constar junto al diagnóstico en el Eje V.

#### *Entrevista de calidad de vida-versión abreviada (QOLI)*

La QOLI (Lehman, Ward y Linn 1982; Lehman 1988, 1991, 1993), es una entrevista altamente estructurada orientada fundamentalmente hacia los sentimientos de satisfacción y funcionalidad. La escala original consta de un total de 143 ítems que se

engloban en 8 áreas: condición de vida, familia, relaciones sociales, ocio, trabajo, ley-seguridad, finanzas y salud. En este trabajo se ha aplicado la versión abreviada, que permite explorar en 20 minutos las ocho áreas principales, así como el nivel de satisfacción global autopercebido (tanto en su forma objetiva y subjetiva).

#### *Escala de funcionamiento social (SFS)*

La SFS (Birchwood, Smith, Cochrane, Wetton y Copestake, 1990), es un instrumento diseñado específicamente para la evaluación del funcionamiento social de las personas con esquizofrenia. Explora las 7 áreas de funcionamiento consideradas básicas para el desarrollo en la comunidad, éstas son: la implicación social, la comunicación interpersonal, la independencia (ejecución y competencia), el tiempo libre, las actividades prosociales y el empleo. Cada subescala engloba un conjunto variable de ítems, los cuales se puntúan de 0 a 3, según la intensidad con la que éstos aparecen. La puntuación final se extiende de 1 a 53. No existen puntos de corte, a mayor puntuación mejor funcionamiento social. Los autores indican que para la esquizofrenia las puntuaciones suelen oscilar entre 86 y 105. En este trabajo se ha utilizado la versión adaptada de Vázquez y Jiménez (2000).

## **4.6. PROCEDIMIENTO**

Tal y como se ha descrito anteriormente, este proyecto consta de dos partes. La primera de ellas, presentada al inicio del capítulo, se basó en el diseño del programa Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental (GNPT®-SM), tras la cual se llevó a cabo la adaptación y la modificación del programa. En la segunda etapa de la investigación, se contextualizó la aplicación clínica del GNPT®-SM en las primeras fases de la esquizofrenia y del trastorno esquizoafectivo. Se describe a continuación el procedimiento que se siguió para la aplicación del programa y la caracterización del grupo control.

### **4.6.1. Aplicación del programa Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental**

Tras proponer a los pacientes la participación al estudio y firmar éstos el consentimiento informado, se evaluó el CI en su forma abreviada de la WAIS-III, y se ratificó el diagnóstico de esquizofrenia a través de la SCID. Posteriormente se midió la estabilidad psicopatológica a través de la escala PANSS.

Una vez comprobado que los participantes cumplían los criterios de inclusión, se aplicaron las pruebas de medida psicopatológica, funcional, de la calidad de vida y de la actividad general. Del mismo modo, se administraron el conjunto de test neuropsicológicos. La evaluación completa de cada paciente requirió alrededor de 2 a 3 sesiones (un total de 6 horas aproximadamente), y se realizaron a lo largo de una semana natural. Los test clínicos se aplicaron por psicólogos y psiquiatras, y en el caso de los test neurocognitivos lo administraron neuropsicólogos y psicólogos. En todos los casos recibieron entrenamiento específico en la administración de las pruebas correspondientes. Estas personas no participan en la aplicación de los programas de intervención y desconocían en que programa participaban cada una de las personas evaluadas. Tras completarse las evaluaciones se estableció el perfil cognitivo de cada participante y, de forma aleatorizada, se iniciaron los grupos de tratamiento.

El formato de tratamiento, tanto para el grupo GNPT®-SM como para el grupo control, fue de tipo individual en una sala habilitada con 6 ordenadores. Se aplicaron sesiones de una hora de duración, entre 2 y 3 veces a la semana según la disponibilidad de los pacientes. La intervención se extendió a lo largo de 5 meses, ofreciendo un mínimo de 15 horas de tratamiento y un máximo de 45 horas. La supervisión de las sesiones por un psicólogo fue una persistente para ambos grupos. Las sesiones de rehabilitación para el grupo GNPT®-SM fueron programadas en base al perfil cognitivo obtenido en la exploración basal. Su programación la realizaron psicólogos entrenados en el funcionamiento de la plataforma GNPT®-SM. Las sesiones se definieron según las necesidades específicas de cada paciente y considerando al mismo tiempo las habilidades preservadas de los mismos. El común denominador a lo largo del tratamiento fue la premisa de que, para cada sesión, debía realizarse al menos una actividad de atención, una tarea de memoria y una de funciones ejecutivas.

A la finalización de cada sesión y de forma sistemática, el psicólogo interpretaba los resultados obtenidos, y según éstos se programaba el siguiente entrenamiento. En función de los porcentajes de acierto y error se establecieron los parámetros de exigencia para la sesión siguiente. No obstante, téngase en cuenta que el programa NPT-SM ofrece feedback directo durante la realización de las tareas. La plataforma

gradúa de forma automática e inmediata el nivel de dificultad durante la realización de la intervención. El ajuste en la dificultad se obtiene para cada una de las tareas según los parámetros previamente establecidos por el profesional. Se pretende que el paciente se beneficie al máximo del entrenamiento realizado, manteniéndose en un óptimo nivel de exigencia para los distintos dominios cognitivos.

El imprescindible papel del terapeuta se extendió más allá de la programación del entrenamiento, pues englobó la supervisión directa de las sesiones. Éste no tan sólo ofreció feedback respecto a los resultados, sino que también ejerció como potencial motivador de las capacidades cognitivas preservadas en cada paciente. La presencia de psicólogos y neuropsicólogos durante la RC resultó esencial, no únicamente para evitar la respuesta aleatoria, sino para la comprensión del proceso de dificultades durante las mismas y como agente motivador activo.

#### **4.6.2. Elaboración del programa de intervención para el grupo control**

El grupo control se desarrolló bajo un contexto procedimental de las mismas características que el grupo GNPT®-SM. Se caracterizó por ser un grupo control, pues recibió estimulación cognitiva inespecífica durante los 5 meses con una intensidad de entre 2 y 3 horas semanales. Se elaboró un programa estructurado de entrenamiento cognitivo de un máximo de 45 horas de duración y de características similares a las del grupo GNPT®-SM. Se mantuvo el formato metodológico individual, recibiendo estimulación a través de ordenadores.

El programa para el grupo control constó de tres módulos: uno de ofimática, otro de juegos on-line (“brain playing”), y el tercer módulo de audiovisuales. El primero de ellos, ofimática, pretendía la ampliación de los conocimientos en las TIC así como la navegación por internet, y requirió el desarrollo de un trabajo de autoevaluación durante cada sesión. El segundo módulo, el *brain playing*, ofreció un conjunto de tareas detectadas a través de internet que pretendían el entrenamiento cognitivo no específico (juegos de lógica, razonamiento...). El tercer módulo consistió en la visualización de documentales y reportajes sobre el cuerpo humano y las relaciones humanas, vinculados cada uno de ellos a un trabajo de autoevaluación. Se realizó una sesión semanal para cada uno de los tres módulos. La premisa en la elaboración del programa para el grupo

control fue el de contar con una herramienta potente, de características similares al GNPT®-SM, que afirmase a la individualidad y especificidad del tratamiento como el ingrediente activo de la RC.

La diferencia sustancial entre el grupo control y el GNPT®-SM radicó en el papel del terapeuta. Si bien en el grupo intervención ésta fue directa y requirió de su participación activa, para el grupo control el psicólogo tan sólo realizó la tarea de supervisión.

#### **4.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS**

Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa estadístico SPSS v.16. El análisis multivariado de la varianza de medidas repetidas incluyó los resultados de las pruebas clínicas, funcionales y neuropsicológicas obtenidos en los dos tiempos de evaluación como factor intragrupo y el tipo de grupo (GNPT®-SM frente a grupo control) como factor intergrupo. Se consideraron como covariables el tratamiento farmacológico, el nivel de ansiedad y depresión, las horas de tratamiento y el CI premórbido. Para el estudio del mantenimiento del efecto, y debido al elevado porcentaje de abandono, se realizó un análisis por intención de tratar y se aplicaron pruebas no paramétricas para muestras independientes. El nivel de significación se estableció en 0,05. Todos los tests fueron bilaterales.

## CAPÍTULO 5. RESULTADOS.

A lo largo de este capítulo se muestran los diferentes resultados obtenidos del trabajo de campo. La estructura para este apartado se compone de tres partes:

- en primer lugar se presentan los datos de ambos grupos en la evaluación basal, tanto a nivel socio-demográfico, como clínico, neurocognitivo y funcional.
- posteriormente se exponen los análisis del modelo lineal general de medidas repetidas realizados para comprobar las hipótesis de efectividad planteadas en el estudio.
- en tercer y último lugar se muestra el mantenimiento del efecto a través del análisis de pruebas no paramétricas para muestras independientes.

Tal y como se observa en la figura siguiente (figura 1), los tres apartados del presente capítulo (basal, post intervención y seguimiento), incluyen los resultados de efectividad para las variables clínicas, de funcionalidad global y neurocognición.

Al final de cada uno de los tres apartados se dispone de un breve resumen con los principales hallazgos.

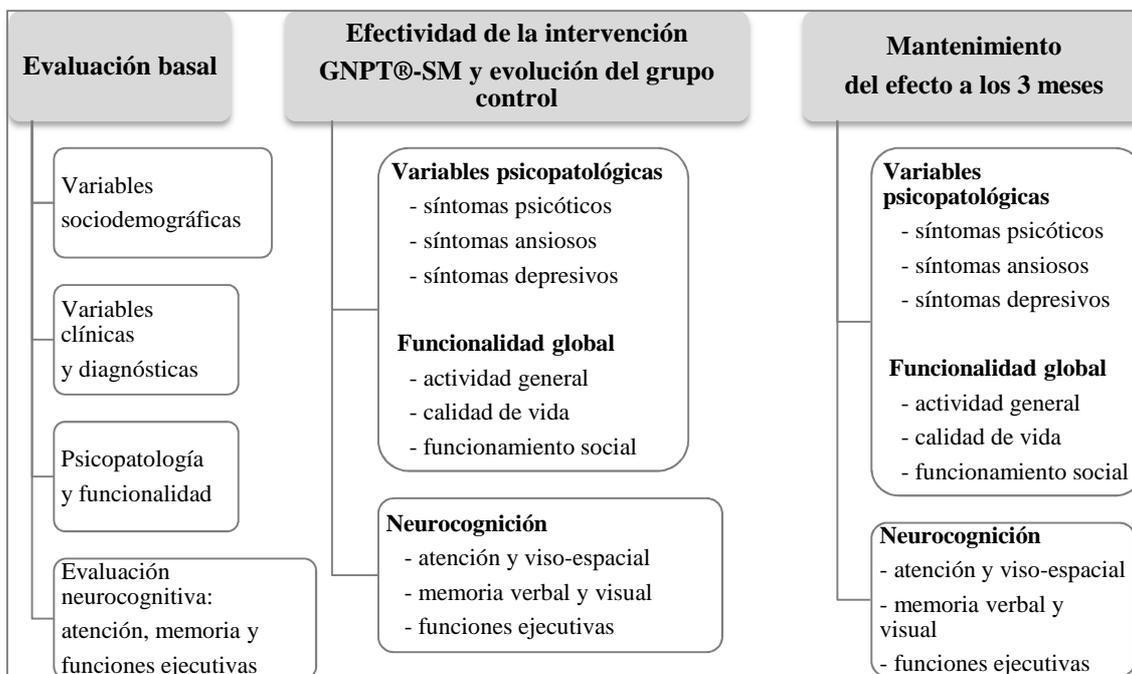


Figura 1. Estructura del apartado de resultados.

## **5.1. LA MUESTRA DEL ESTUDIO**

Para la realización del presente trabajo se detectaron un total de 163 casos con diagnóstico reciente (<5 años) de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

Durante el proceso de reclutamiento 24 pacientes no aceptaron participar en el proyecto y 15 residían fuera de la población donde se realizaba el estudio. Un total de 29 pacientes fueron excluidos por detectarse otros trastornos psiquiátricos del Eje I (DSM-IV-TR) distintos al trastorno esquizofrénico, por obtener puntuaciones >4 para alguno de los ítems de la PANSS-P, o por falta del dominio del idioma (imprescindible para una correcta evaluación neuropsicológica).

La muestra inicial quedó conformada por 95 pacientes, procedentes del Hospital de Mataró (n=42) y del Hospital del Parc Taulí (n=53). Del total de la muestra 54 sujetos fueron aleatorizados al grupo intervención Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental (GNPT®-SM), y 41 aleatorizados al grupo control. En la figura siguiente (figura 2) se ilustra la configuración final de la muestra.

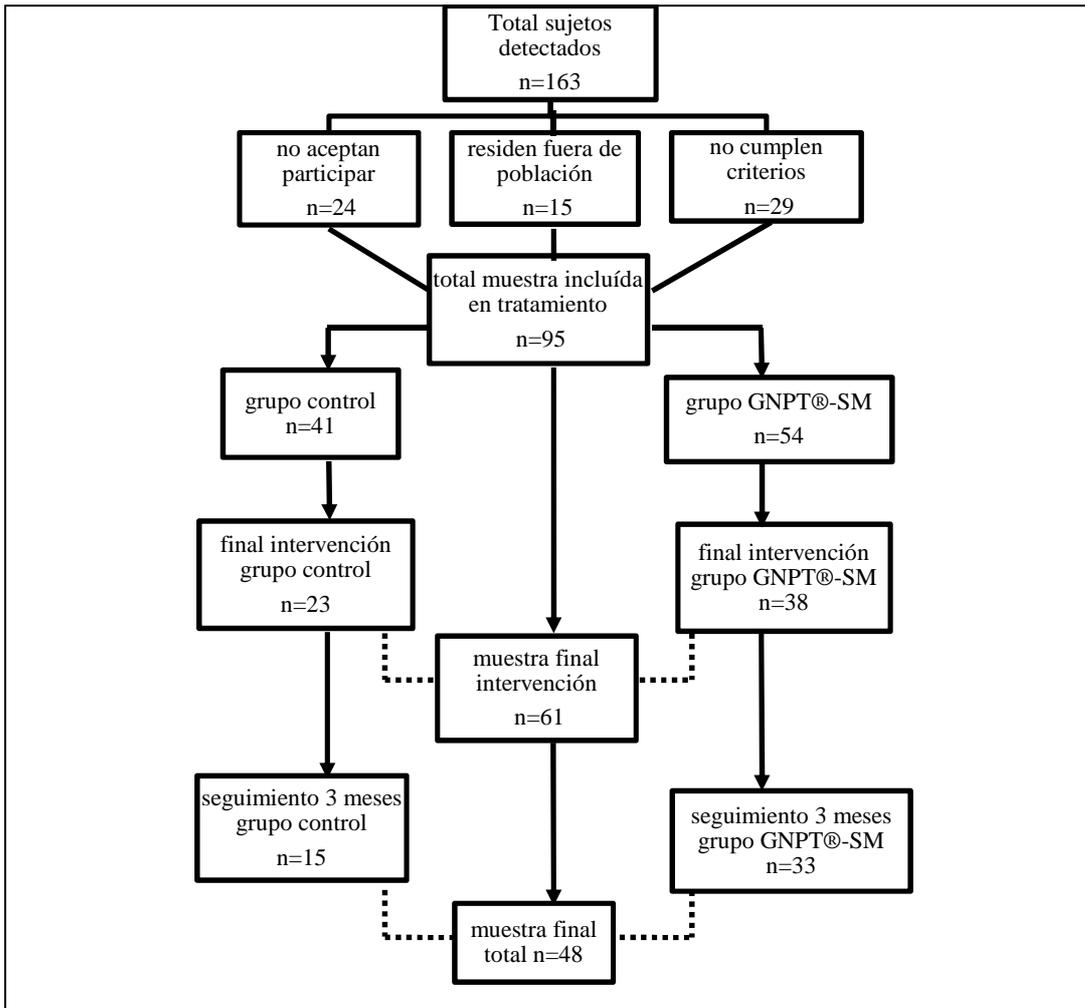


Figura 2. Pérdidas muestrales y configuración final de la muestra

Durante la intervención se produjo una pérdida muestral de un total de 34 pacientes, con un porcentaje de abandono del 35.79% en el post-tratamiento. La tasa de abandono fue más elevada para el grupo control que quedó conformado por 23 sujetos, frente al grupo GNPT®-SM compuesto por 38 pacientes.

En la evaluación de seguimiento a los tres meses la pérdida muestral se incrementó, con una tasa de abandono más elevada para el grupo control que quedó conformado por 15 pacientes, frente al grupo GNPT®-SM que quedó compuesto por 33 sujetos. Tal y como se muestra en la tabla 8, en la mayoría de los casos el abandono fue debido a la agudización de los síntomas psicóticos o recaída. Un total de 6 pacientes requirieron hospitalización psiquiátrica y/o reajuste del tratamiento farmacológico.

Tabla 8  
*Pérdidas de la muestra para el grupo control y grupo GNPT®-SM*

	Grupo Control (n=41)	Grupo GNPT®-SM (n=54)
<i>Abandonos</i>	<i>n(%)</i>	<i>n(%)</i>
Ingreso Psiquiátrico	6(33.3)	4(25)
<15 horas de tratamiento	4(22.2)	3(18.75)
Abandono voluntario	3(16.6)	4(25)
Otros (traslados, trabajo...)	5(27.7)	5(31.25)
<b>Total de abandonos</b>	<b>18(43.9)</b>	<b>16(29.6)</b>

## 5.2. EVALUACIÓN BASAL

A continuación se presentan los resultados para las distintas variables consideradas en la valoración basal del estudio.

### 5.2.1. Características sociodemográficas de la muestra

Se realiza a continuación un análisis descriptivo de la muestra para valorar la distribución de las variables sociodemográficas de ambos grupos, y la homogeneidad de éstas (ver tabla 9).

La muestra contó con una amplia representación masculina y una edad media de 29 años. La gran mayoría de los participantes reportó un nivel de estudios equivalente al bachillerato y en el momento de la evaluación basal se mantenían activos laboral o académicamente, sin pareja estable y residían en el domicilio familiar.

Tabla 9  
*Características sociodemográficas de los grupos. Estadísticos descriptivos y niveles de significación*

Características sociodemográficas	Grupo Control	Grupo GNPT@-SM	estadístico	p
	(n=41)	(n=54)		
	n(%)	n(%)		
<i>Sexo</i>				
Masculino	30(43.50)	39(56.50)	$\chi^2=0.01$	.918
Femenino (%)	11(42.30)	15(57.70)		
Edad media (años)	28.6(6.86)	30.33(14.23)	t=6.87	.494
Años educación <i>M(DT)</i>	11.15(4)	12.54(5.35)		
<i>Nivel de estudios</i>				
Primarios	3(7.3)	5(9.30)	$\chi^2=9.53$	.023
Secundarios	13(31.70)	4(7.40)		
Bachillerato	21(51.20)	36(66.70)		
Superiores	4(9.80)	9(16.70)		
<i>Convivencia</i>				
Vive solo	6(14.60)	8(14.80)	$\chi^2=0.77$	.683
En pareja	7(17.10)	6 (11.10)		
Con padres/familia	26(63.40)	38(70.40)		
Otros	2(4.90)	2(3.70)		
<i>Estado civil</i>				
Soltero	34(82.92)	42(77.81)	$\chi^2=0.97$	.354
Pareja/Casado	7(17.11)	11(20.40)		
Separado	0(0)	1(1.91)		
<i>Situación laboral</i>				
Estudia/trabaja	24(58.52)	36(66.70)	$\chi^2=2.08$	.616
Incapacidad/subsidio	8(19.52)	5(9.33)		
No estudia/no trabaja	9(22)	13 (24.13)		
Otros	8(19.52)	5(9.31)		

### 5.2.2. Características de las variables clínicas y diagnósticas de la muestra

Tras contrastar las variables sociodemográficas se llevó a cabo un análisis descriptivo de las principales variables psicopatológicas, así como de los antecedentes psiquiátricos, considerados de relevancia para la valoración clínica de los participantes.

Téngase en cuenta que durante la evaluación basal se realizó una reevaluación del diagnóstico para confirmar su validez, se realizó a través de la entrevista SCID-I (Spitzer et al. 1992). De esta evaluación se excluyeron 4 pacientes por cumplir criterios para otros diagnósticos del Eje I (DSM-IV-TR, 2001) distintos a la esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo.

En la tabla 10 se muestra la distribución diagnóstica por grupos. El diagnóstico más frecuente tanto en el grupo control como en el grupo GNPT®-SM fue el de esquizofrenia paranoide, con una evolución media de 3 años desde el diagnóstico. La mayoría de los participantes mantenían en el momento de su inclusión al estudio tratamiento con antipsicóticos atípicos.

Tabla 10  
Características clínicas y diagnósticas de los grupos

	Grupo Control (n=41)	Grupo GNPT®-SM (n=54)		
Características clínicas	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)		
<i>Diagnóstico</i>				
Esquizofrenia			$\chi^2=4.889$	p.430
paranoide	31(76.64)	38(70.42)		
desorganizada	0(0)	2(3.72)		
indiferenciada	4(9.82)	2(3.71)		
T. esquizoafectivo			$\chi^2=1.125$	p.289
bipolar	5(12.22)	7(13)		
depresivo	1(2.41)	5(9.32)		
Años de evolución ( <i>media, DT</i> )	3.23(1.90)	2.60(1.90)	$t=-2.273$	p.026
Antipsicóticos típicos	0(0)	6(12)		
Antipsicóticos atípicos	41(100)	48(88.88)		

### 5.2.3. Características del patrón de consumo de sustancias de la muestra

Se analizó en primer lugar los antecedentes de consumo de sustancias, observándose un predominio de consumo de tóxicos para el grupo control en todas las variables estudiadas (ver tabla 11). Los porcentajes más elevados correspondieron a la historia de consumo de cánnabis tanto para el grupo control (50%) como para el grupo GNPT®-SM (46%).

Posteriormente se recogió el consumo de tóxicos en el momento de la evaluación basal. De forma inversa a la pauta descrita en los antecedentes, se observó una frecuencia más elevada de consumo en el grupo GNPT®-SM para la globalidad de las sustancias a excepción de la cocaína (ver tabla 11). Resultó relevante el patrón de consumo étlico reportado en el momento basal para ambos grupos, que fue del 7.42% para el control y 12.21% para el grupo GNPT®-SM.

Tabla 11  
*Características clínico-toxicológicas: antecedentes y consumo basal*

	Grupo control (n=41)	Grupo GNPT®-SM (n=54)		
Consumo de tóxicos	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)	<i>estadístico</i> ( $\chi^2$ )	<i>p</i>
<i>Antecedentes toxicológicos</i>				
Consumo alcohol	20(37)	12(29.31)	0.63	.284
Consumo cánnabis	27(50)	19(46.31)	0.12	.836
Consumo cocaína	8(14.83)	5(12.20)	0.13	.713
Consumo otros tóxicos	3(5.62)	1(2.43)	0.56	.454
<i>Consumo de sustancias basal</i>				
Consumo alcohol	4(7.42)	5(12.21)	0.62	.430
Consumo cánnabis	3(5.61)	3(7.31)	1.22	.727
Consumo cocaína	5(9.32)	0(0)	4.00	.045

#### 5.2.4. *Evaluación clínica y funcional basal de la muestra*

Las medidas de la psicopatología, que se recogieron tanto a nivel basal como longitudinal, se tomaron para controlar la interferencia y la varianza de ésta respecto a los resultados cognitivos.

La valoración del estado clínico de los pacientes englobó la sintomatología psicótica positiva y negativa, los síntomas depresivos, la sintomatología ansiosa, la actitud hacia la medicación y sus efectos secundarios. Asimismo se evaluó el nivel de funcionamiento social, la calidad de vida y el nivel de actividad global.

Conjuntamente con los resultados de cada escala se realizó un análisis comparativo entre grupos para estudiar la presencia de diferencias significativas entre las variables (ver tabla 12).

En referencia a las medias aritméticas obtenidas para cada una de las escalas clínicas, se observó puntuaciones globalmente más elevadas en el grupo control respecto al GNPT®-SM, especialmente en psicopatología general (PANSS-PG). A su vez se obtuvieron puntuaciones basales más bajas para el grupo control en funcionamiento social y en actividad global en su comparación con el grupo GNPT®-SM.

A nivel descriptivo se observó que en ambos grupos y en relación a los síntomas psicóticos, la puntuación basal fue más elevada para la sintomatología negativa, la cual ha sido tratada como covariable en todos los análisis de este trabajo.

En referencia a la calidad de vida, las puntuaciones más bajas se obtuvieron en las áreas de finanzas (QOLI-Sf), y de trabajo/escuela (QOLI-Sj), la más elevada fue para el área familiar (QOLI-Fr). El nivel de funcionamiento basal reportado fue moderado para ambos grupos (ver tabla 12).

Tabla 12  
Puntuaciones basales para sintomatología clínica y funcionamiento global

Escala	Basal		<i>t</i>	<i>p</i>
	Grupo Control n=41 <i>M(DT)</i>	Grupo GNPT®-SM n =54 <i>M(DT)</i>		
PANSS-P	11.34(4.06)	9.87(2.72)	-1.93	<b>.057</b>
PANSS-N	18.55(5.49)	15.87(5.06)	-2.42	<b>.018</b>
PANSS-PG	28.42(5.98)	25.21(5.57)	-2.74	<b>.007</b>
CALGARY	2.76(2.85)	2.54(1.88)	-0.44	.677
STAI	27.23(11.62)	28.96(10.64)	0.71	.479
DAI	16.37(2.22)	16.42(2.44)	0.10	.919
UKU	11.87(12.23)	10.94(8.84)	0.84	.684
SFS total	120.86(20.64)	137.02(24.53)	3.28	<b>.002</b>
QOLI-Gs	4.13(1.54)	4.2(1.57)	2.21	.833
QOLI-Ls	4.84(1.29)	5.3(2.48)	0.99	.321
QOLI-Dq	4.14(1.37)	4.84(2.37)	1.54	.126
QOLI-Fr	5.22(1.51)	5.37(1.67)	0.42	.678
QOLI-Sr	4.79(1.2)	5.19(2.03)	1.03	.303
QOLI-Sf	3.26(1.53)	3.97(2.52)	1.47	.146
QOLI-Sj	2.25(2.28)	3.72(3.28)	1.68	<b>.099</b>
QOLI-Sh	4.04(1.39)	4.31(1.95)	0.71	.483
EEAG	60.16(10.19)	65.02(10.81)	0.17	<b>.036</b>

*Nota.* PANSS: Escala para los síntomas positivos y negativos (PANSS-P: escala síntomas positivos; PANSS-N: escala síntomas negativos; PANSS-PG: escala sintomatología general); DAI: *Inventario de Actitudes hacia la Medicación*; UKU: *Escala UKU de efectos adversos*; Calgary: *Escala de depresión*; STAI-E: *Inventario de Ansiedad (ansiedad estado)*; SFS: *Escala de funcionamiento social*; QOLI: *Entrevista de calidad de vida-versión abreviada* (QOLI-Gs: Satisfacción general; QOLI-Ls: Lugar de residencia; QOLI-Dq: Actividades cotidianas; QOLI-Fr: Familia; QOLI-Sr: Relaciones sociales; QOLI-Sf: finanzas; QOLI-Sj: Trabajo y escuela; QOLI-Sh: Salud); EEAG: *Escala de evaluación de la actividad global*.

En la valoración basal se estimó el cociente intelectual premórbido (CI) a través de las escalas de Aritmética e Información del WAIS-III. El grupo control mostró un CI más elevado con una media de 87.91 (*DT* = 13.57), frente a la obtenida para el grupo GNPT®-SM que fue de 81.91 (*DT* = 11.88; *t* = 2.017, *p* = .047).

Asimismo en la valoración inicial se midió el nivel de funcionamiento global en los períodos vitales previos a la enfermedad, se evaluó a través de la escala de Ajuste Premórbido, PAS (Cannon-Spoor et al. 1982).

Se muestra a continuación (tabla 13) los valores medios de ajuste premórbido para cada una de las etapas vitales, así como la puntuación total.

Tabla 13  
Valoración basal. Nivel de ajuste premórbido para el grupo control y GNPT®-SM

Variable	Grupo	Grupo	<i>t</i>	<i>p</i>
	Control (n=41)	GNPT®-SM (n=54)		
	<i>M(DT)</i>	<i>M(DT)</i>		
PAS Infancia	.31(.22)	.32(.17)	.022	.060
PAS Adolescencia temprana	.39(.23)	.32(.16)	-1.67	.020
PAS Adolescencia tardía	.37(.25)	.31(.24)	-0.99	.215
PAS Edad adulta	.34(.31)	.27(.17)	-1.29	.000
PAS General	.99(1.73)	.60(.76)	-1.36	.032
PAS Total	1.21(2.06)	.73(1.14)	-1.34	.012

*Nota.* PAS: *Escala de Ajuste Premórbido*. Infancia: hasta los 11 años. Adolescencia temprana: entre los 12 y 15 años. Adolescencia tardía: entre los 16 y los 18 años. Edad adulta: desde los 19 años en adelante.

### 5.2.5. Evaluación neurocognitiva basal de la muestra

En la exploración basal se evaluaron los dominios cognitivos de memoria verbal y memoria visual (ver tabla 15), atención y velocidad de procesamiento (ver tabla 14), así como también de las funciones ejecutivas (ver tabla 16).

La exploración cognitiva se realizó a través de las escalas siguientes: la Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT, de Rey, 1964); la Wechsler Adult Intelligence Scale–3ª edición (WAIS-III, de Wechsler, 1997); el Trail Making Test (TMT, de Reitan, 1992) parte A y B; Continuous Performance Test (CPT, de Conners, 1995) y la Wechsler Memory Scale, 3ª edición (WMS-III, Wechsler, 1987).

En la evaluación basal, el análisis bivariado de las variables cognitivas se observó homogeneidad en las puntuaciones en ambos grupos. No obstante, se objetivó significación estadística a favor del grupo GNPT®-SM para algunas de las puntuaciones en los distintos dominios, especialmente para las funciones ejecutivas (ver tabla 16).

Respecto a las puntuaciones basales de atención, velocidad de procesamiento y habilidades viso-espaciales, el rendimiento fue superior para el grupo GNPT@-SM en el conjunto de los test. Tal y como se observa en la tabla siguiente (ver tabla 14), se obtuvieron diferencias significativas para la prueba TMT-parte A ( $p = .020$ ).

Tabla 14  
Puntuaciones basales en atención, velocidad de procesamiento y habilidades viso-espaciales

Ítems evaluados	Basal		<i>t</i>	<i>p</i>
	Grupo Control n=41	Grupo GNPT@-SM n=54		
	<i>M(DT)</i>	<i>M(DT)</i>		
<i>Atención</i>				
CPT <sup>1</sup> omisiones	5.71(8.02)	3.80(7.01)	-1.04	.290
CPT comisiones	15.89(7.76)	13.82(7.04)	-1.14	.256
CPT HRT <sup>2</sup>	401.90(60.66)	400.53(92.78)	-0.06	.945
CPT d' <sup>3</sup>	0.62(0.41)	0.75(0.53)	1.08	.282
CPT Perseveraciones	1.92(2.66)	1.46(2.62)	-0.71	.475
CPT HRT block change <sup>4</sup>	0.01(0.12)	0.10(0.52)	0.94	.346
<i>Velocidad de procesamiento</i>				
TMT <sup>5</sup> parte A	53.08(13.20)	39.52(17.32)	-2.37	<b>.020</b>
WAIS-III <sup>6</sup> Clave Números	53.08(13.20)	55.34(12.87)	0.79	.426
Stroop <sup>7</sup> - Palabra	86.23(22.31)	93.50(17.60)	1.62	.108
Stroop - Color	59.61(15.59)	63.41(10.85)	1.28	.203
<i>Habilidades viso-espaciales</i>				
WAIS-III Cubos	36.78(11.89)	41.65(11.62)	1.90	.317

*Nota.* <sup>1</sup>Continuous Performance Test, IP Version (Conners, 1995); <sup>2</sup>Tiempo de reacción (HRT) Continuous Performance Test, IP Version (Conners, 1995); <sup>3</sup>Detectability (d') Continuous Performance Test, IP Version (Conners, 1995); <sup>4</sup>Tiempo de reacción en cambio de bloque (HRT) Continuous Performance Test, IP Version (Conners, 1995); <sup>5</sup>Trail Making Test parte A (Reitan, 1992); <sup>6</sup>WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale – 3ª edición; <sup>7</sup>Stroop test (Golden 1994).

En relación a las puntuaciones basales para el dominio de memoria verbal, se obtuvieron diferencias significativas en su modalidad inmediata, diferida en la escala WMS-III ( $p = .027$ ), tal y como se observa en la tabla siguiente (15).

Tabla 15  
Puntuaciones basales en memoria verbal y memoria visual

Ítems evaluados	Basal		<i>t</i>	<i>p</i>
	Grupo Control (n=41) <i>M(DT)</i>	Grupo GNPT®-SM (n=54) <i>M(DT)</i>		
<i>Memoria verbal y aprendizaje</i>				
WAIS-III <sup>1</sup> Dígitos directos	7.69(2.12)	8.40(1.98)	1.54	.693
WMS-III Textos I (inmediata)	21.22(9.02)	26.19(10.59)	2.24	<b>.027</b>
WMS-III Textos I <sup>2</sup>	12.47(5.53)	15.02(7.18)	1.76	.082
WMS-III Porcentaje retención I	3.66(2.74)	4.15(2.35)	0.86	.390
WMS-III Textos II <sup>3</sup> (diferida)	11.55(5.65)	13.65(6.87)	1.48	.140
WMS-III Textos II reconocimiento	21.50(4.81)	22.5(3.51)	1.08	.281
WMS-III Porcentaje retención II	73.18(28.62)	69.01(22.01)	-0.72	.463
RAVLT memoria inmediata <sup>4</sup>	4.83(1.72)	5.4(1.68)	1.72	.089
RAVLT aprendizaje <sup>5</sup>	40.11(11.25)	44.08(11.06)	1.63	.989
RAVLT interferencia <sup>6</sup>	7.59(3.18)	8.36(3.26)	1.08	.284
RAVLT diferida libre <sup>7</sup>	7.36(3.51)	7.79(3.58)	0.54	.583
RAVLT reconocimiento	12.75(2.10)	13.08(1.90)	0.75	.452
<i>Memoria visual y aprendizaje</i>				
WMS-III Dibujos I (inmediata)	77.47(20.33)	83.55(13.74)	1.60	.111
WMS-III Dibujos II (diferida)	50.94(26.37)	53.36(24.14)	0.42	.674
WMS-III Dibujos (reconocimiento)	42.70(3.86)	44.72(9.39)	1.04	.291

*Nota.* <sup>1</sup>WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale – 3ª edición; <sup>2</sup>recuerdo verbal diferido Wechsler Memory Scale, 3ª edición (Wechsler, 1987); <sup>3</sup>memoria verbal a largo plazo; <sup>4</sup>memoria verbal inmediata-recuerdo libre, ensayo 1 de la RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; <sup>5</sup>aprendizaje verbal (ensayos 1-5) RAVLT; <sup>6</sup>memoria verbal diferida-post interferencia RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; <sup>7</sup>memoria largo plazo-recuerdo libre RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test.

Respecto a la valoración basal de las funciones ejecutivas, se observaron diferencias significativas para las puntuaciones de localización espacial ( $p=.060$ ) de la WMS-III, en la prueba TMT-parte B ( $p =.033$ ), en dígitos inversos del WAIS-III ( $p =.024$ ), en la fluencia verbal para el test PMR ( $p =.01$ ) y en algunas subescalas del WCST (ver tabla 16).

Tabla 16  
Puntuaciones basales en funciones ejecutivas

Ítems evaluados	Grupo Control	Grupo GNPT®-SM	<i>t</i>	<i>p</i>
	(n=41)	(n=54)		
	<i>M(DT)</i>	<i>M(DT)</i>		
<i>Funciones ejecutivas</i>				
<i>Memoria de trabajo</i>				
WAIS-III <sup>1</sup> Dígitos inversos	5.00(1.70)	5.89(1.79)	2.29	<b>.024</b>
WMS-III Local. espacial (directo) <sup>2</sup>	7.88(1.92)	8.30(1.79)	1.00	.060
WMS-III Local. espacial (inverso) <sup>3</sup>	6.62(2.00)	7.36(1.81)	1.74	.086
TMT parte B <sup>4</sup>	123.96(68.73)	97.39(39.27)	-2.17	<b>.033</b>
TMT B-A <sup>5</sup>	76.60(55.70)	58.72(31.81)	-1.80	.075
<i>Fluencias</i>				
Fonética (PMR) <sup>6</sup>	28.44(89.4)	34.13(11.08)	2.44	<b>.017</b>
Semántica (Animales) <sup>7</sup>	16.58(4.77)	16.71(4.62)	.012	.903
<i>Planificación</i>				
TOL <sup>8</sup> Movimientos	40.11(19.46)	37.51(17.45)	0.63	.527
TOL Correctas	3.31(1.92)	3.10(1.88)	.048	.631
TOL Tiempo inicio	52.17(45.06)	47.04(38.47)	-0.55	.581
TOL Tiempo ejecución	327.11(170.85)	274.53(100.96)	-1.74	.085
TOL Tiempo resolución tarea	380.62(188.80)	321.42(106.98)	-1.79	.076
TOL Violación I	0.80(1.32)	1.65(6.89)	0.72	.470
TOL Violación tiempo	1.02(1.86)	0.75(1.18)	-0.80	.423
<i>Razonamiento y resolución de problemas</i>				
WCST <sup>9</sup> Total Errores	35.68(23.38)	25.25(17.94)	-2.03	<b>.046</b>
WCST Respuestas Perseverantes	23.62(18.09)	14.02(12.57)	-2.51	<b>.014</b>
WCST Errores Perseverantes	21.24(16.56)	12.11(10.36)	-2.68	<b>.009</b>
WCST Errores no Perseverantes	16.89(16.75)	12.33(8.63)	-1.41	.161
WCST Categorías	4.78(1.83)	5.02(1.72)	0.54	.591
WCST Intento 1 Categoría	20.96(27.02)	24.20(30.66)	0.43	.664
WCST Fallo Set <sup>10</sup>	1.14(1.17)	1.08(1.42)	-0.16	.872
Stroop <sup>11</sup> Palabra-Color	36.44(10.91)	40.50(9.14)	1.80	.075
Stroop Interferencia	2.13(7.33)	2.47(7.70)	0.19	.843

*Nota.* <sup>1</sup>Escala Wechsler de Inteligencia para adultos, 3ªedición-revisada (WAIS-III-R, Wechsler, 1997); <sup>2</sup>Localización espacial orden directo-Escala Wechsler de memoria, 3ªedición (WMS-III, Wechsler, 1987); <sup>3</sup>Localización espacial orden inverso-WMS-III; <sup>4</sup>Trail Making Test-parte B (Reitan, 1992); <sup>5</sup>Trail Making Test-índice B-A (Reitan, 1992); <sup>6</sup>Fluencia verbal-fonética (Spreen and Strauss, 1991); <sup>7</sup>Fluencia verbal-semántica (Spreen and Strauss, 1991); <sup>8</sup>Test Torre de Londres (TOL, Shallice 1982); <sup>9</sup>Wisconsin Card Sorting Test (WCST, Grag and Berg, 2003); <sup>10</sup>WCST-fallo en mantener el set (Grag and Berg, 2003); <sup>11</sup>Stroop test (Golden 1994).

### 5.3. EFECTIVIDAD DE LA INTERVENCIÓN GNPT®-SM Y EVOLUCIÓN DEL GRUPO CONTROL

Para la evaluación del efecto de la intervención sobre las medidas de resultado tanto clínicas, como neuropsicológicas y de la funcionalidad se realizó un análisis estadístico basado en el Modelo Lineal General de Medidas Repetidas (MANOVA)<sup>1</sup>. Se aplicó el análisis pre-post en 61 pacientes, y se estudió el efecto del tiempo y a su vez la interacción tiempo y grupo. Téngase en cuenta que debido al alto porcentaje de abandono en el seguimiento, se realizó un análisis por intención de tratar con los 48 pacientes que completaron el estudio (ver apartado de seguimiento).

En el modelo se incluyeron como covariables la psicopatología (Calgary, STAI y escala negativa de la PANSS), los años evolución de la enfermedad, la dosis de tratamiento con antipsicóticos, el cociente intelectual (CI) y el total de horas de intervención realizadas. Nótese que las dosis de medicación neuroléptica fueron transformadas en dosis de clorpromacina (mg/día) (Beers y Berkow, 1999).

Referente a las horas de intervención realizadas, el grupo control (n=41) cumplió con una media de 24.4 horas ( $DT = 13.2$ ) frente al grupo GNPT®-SM (n=53) que realizó una media de 20.2 horas de rehabilitación cognitiva ( $DT = 15.54$ ).

En el análisis pre-post se observó una mejoría global para ambos grupos, existiendo diferencias significativas a favor del grupo GNPT®-SM para diversas variables psicopatológicas, de la funcionalidad y neurocognitivas (ver tablas 17, 18, 19 y 20, respectivamente).

Se presentan a continuación los resultados del efecto de la intervención sobre las diferentes medidas estudiadas.

---

<sup>1</sup> Los tamaños del efecto ( $\eta$ ) se calcularon según *eta al cuadrado parcial*

5.3.1. Efectividad sobre las variables psicopatológicas y de funcionalidad global

En el análisis pre-post se observó una mejoría clínica para la globalidad de las variables examinadas tanto en el grupo control como en el grupo GNPT®-SM. En la tabla siguiente (tabla 17) se resumen los resultados de efectividad para las escalas clínicas, de calidad de vida y de funcionalidad en ambos grupos.

Tabla 17  
Resultados entre-grupos para las variables clínicas y de funcionalidad global

Escalas	Basal		<i>p</i>	Post-intervención		<i>F</i>	<i>p</i>
	Grupo Control	Grupo GNPT®-SM		Grupo Control	Grupo GNPT®-SM		
	n=41	n=54		n=23	n=38		
	<i>M(DT)</i>	<i>M(DT)</i>		<i>M(DT)</i>	<i>M(DT)</i>		
PANSS-P	11.34(4.06)	9.94(2.74)	.057	8.96(2.27)	8.53(2.25)	0.35	.552
PANSS-N	18.55(5.49)	15.84(4.97)	.018	16.67(3.7)	13.68(5.15)	0.10	.741
PANSS-PG	28.42(5.98)	25(5.61)	.007	26.33(5.81)	23(5.45)	0.44	.515
Calgary	2.76(2.85)	2.54(1.88)	.677	2.71(3.01)	1.45(2.01)	6.15	<b>.016</b>
STAI	27.23(11.62)	28.96(10.64)	.479	24.61(12.56)	23.47(11.4)	7.65	<b>.008</b>
SFS	120.86(20.64)	137(24.53)	.002	128.91(24.70)	142.70(21.87)	6.62	<b>.013</b>
QOLI-Gs	4.13(1.54)	4.2(1.57)	.833	4.5(1.52)	4.6(1.57)	0.51	.443
QOLI-Ls	4.84(1.29)	5.3(2.48)	.321	5.3(0.92)	6.64(4.26)	2.61	.113
QOLI-Dq	4.14(1.37)	4.84(2.37)	.126	4.52(1.52)	7.10(6.18)	1.97	.165
QOLI-Fr	5.22(1.51)	5.37(1.67)	.678	5.52(1.22)	6.26(2.32)	1.88	.175
QOLI-Sr	4.79(1.2)	5.19(2.03)	.303	4.81(1.40)	6.60(4.24)	3.09	.084
QOLI-Sf	3.26(1.53)	3.97(2.5)	.146	3.55(1.77)	5.12(4.80)	1.25	.264
QOLI-Sj	2.25(2.28)	3.72(3.28)	.099	3.02(2.12)	5.3(5.78)	0.00	.995
QOLI-Sh	4.04(1.39)	4.31(1.95)	.481	4.04(1.57)	6.12(4.32)	3.79	<b>.054</b>
EEAG	60.16(10.19)	65.02(10.81)	.036	63.13(8.05)	70.10(14.89)	8.75	<b>.005</b>

*Nota.* PANSS: Escala para los síntomas positivos y negativos (PANSS-P: escala síntomas positivos; PANSS-N: escala síntomas negativos; PANSS-PG: escala sintomatología general); DAI: *Inventario de Actitudes hacia la Medicación*; UKU: *Escala UKU de efectos adversos*; Calgary: *Escala de depresión*; STAI-E: *Inventario de Ansiedad* (ansiedad estado); SFS: *Escala de funcionamiento social*; QOLI: *Entrevista de calidad de vida-versión abreviada* (QOLI-Gs: Satisfacción general; QOLI-Ls: Lugar de residencia; QOLI-Dq: Actividades cotidianas; QOLI-Fr: Familia; QOLI-Sr: Relaciones sociales; QOLI-Sf: finanzas; QOLI-Sj: Trabajo y escuela; QOLI-Sh: Salud); EEAG: *Escala de evaluación de la actividad global*.

En relación a la sintomatología psicótica, las diferencias observadas en la valoración basal (ver tabla 17) no se mantienen en el post-tratamiento. Tras la intervención ambos grupos mostraron una disminución global en las puntuaciones, es decir, para los síntomas psicóticos positivos (PANSS-P), los síntomas psicóticos negativos (PANSS-N) y para la psicopatología general (PANSS-PG). En la figura

siguiente (figura 3) se ilustra la evolución de ambos grupos para el conjunto de los síntomas psicóticos.

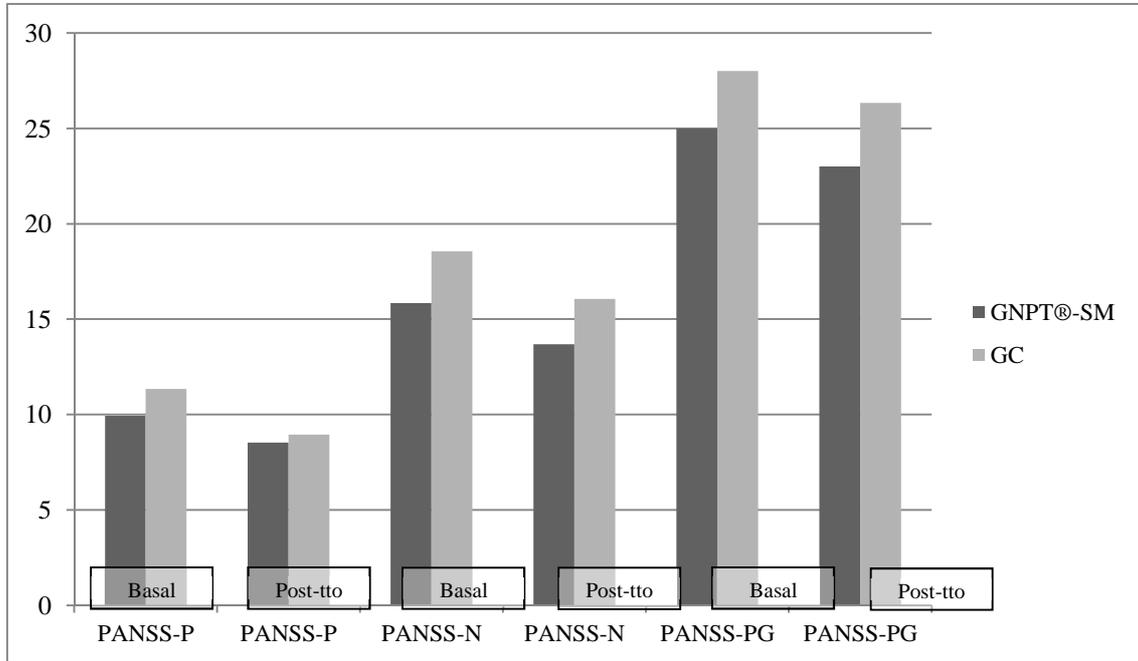


Figura 3. Puntuaciones basales y post-intervención para los síntomas psicóticos (PANSS).

Respecto a los síntomas ansiosos y depresivos, tras la intervención se detectaron diferencias significativas a favor del grupo GNPT®-SM para ambas variables (ver tabla17). Si bien la disminución en las puntuaciones se observaron tanto para el GC como para el grupo GNPT®-SM, la diferencia fue especialmente notable para el grupo intervención.

En la figura siguiente (ver figura 4) se muestran los resultados de efectividad para los síntomas ansiosos evaluados a través del STAI ( $F = 7.65, p = .008$ ).

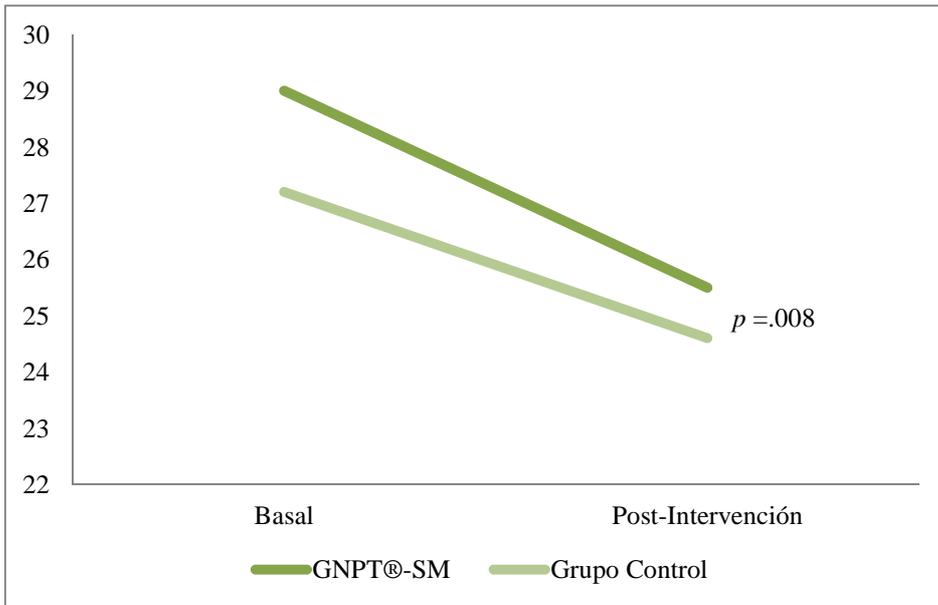


Figura 4. Puntuaciones basales y post-intervención para los síntomas ansiosos (STAI).

En la figura siguiente (figura 5) se observa la disminución de la sintomatología depresiva en su valoración a través de la escala Calgary ( $F = 6.15, p = .016$ ).

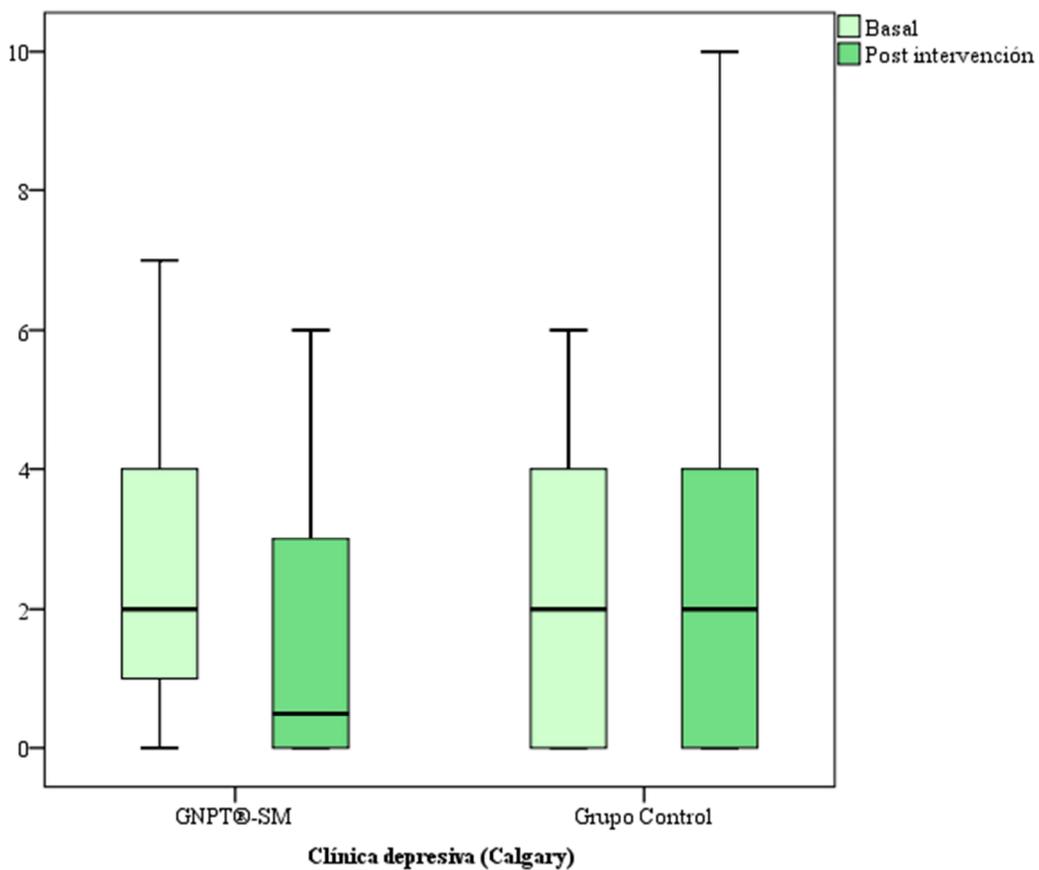


Figura 5. Puntuaciones basales y post-intervención para los síntomas depresivos (Calgary).

El análisis pre-post mostró un aumento significativo a favor del grupo GNPT®-SM para las puntuaciones de funcionalidad global en su evaluación a través del EEAG ( $F = 8.75, p = .005$ ). Se ilustra a continuación la evolución para ambos grupos (figura 6).

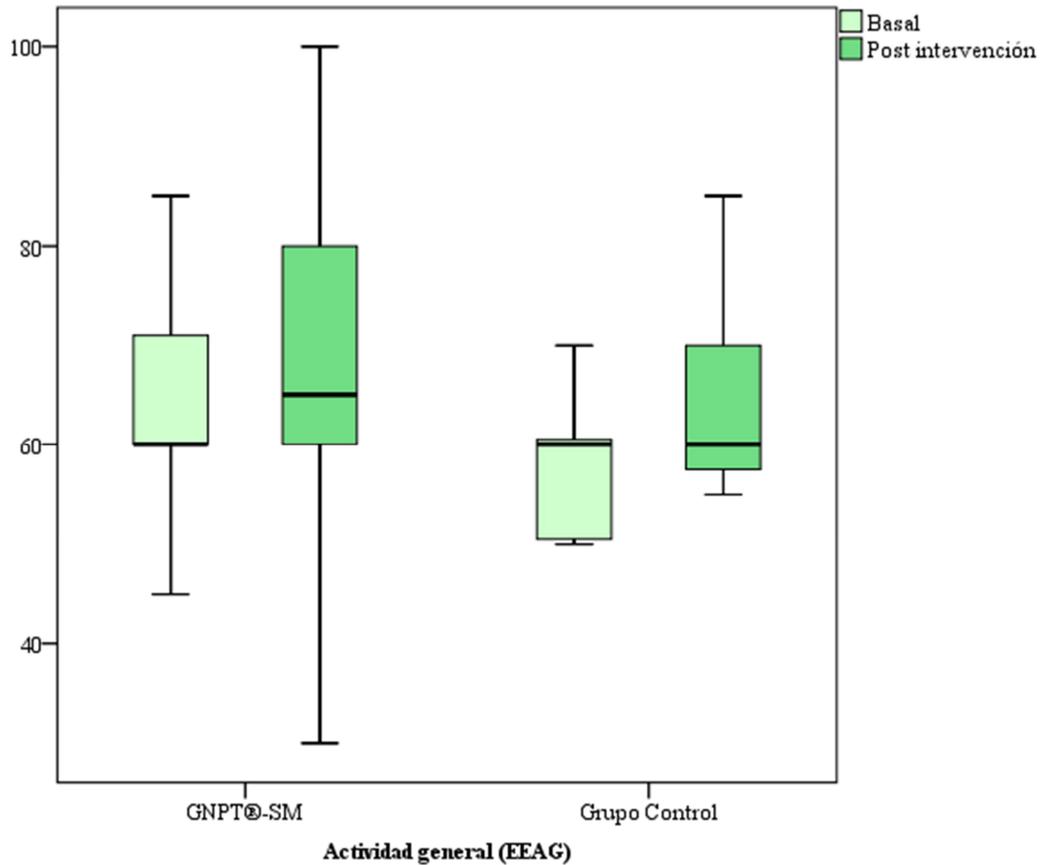


Figura 6. Puntuaciones basales y post-intervención para la actividad general (EEAG).

En relación a la calidad de vida, y tal y como se observa en la tabla inicial de este apartado (ver tabla 17), el análisis mostró un aumento a favor del grupo GNPT®-SM para la subescala “salud”, valorada a través de la QOLI ( $F = 3.79, p = .054$ ).

Las diferencias observadas en la valoración basal para el funcionamiento social (SFS) mantuvieron significación estadística tras la intervención (ver tabla 17). En la figura siguiente (figura 7) se representan los resultados de efectividad a favor del GC para este dominio en su valoración a través de la escala SFS ( $F = 6.6, p = .013$ ).

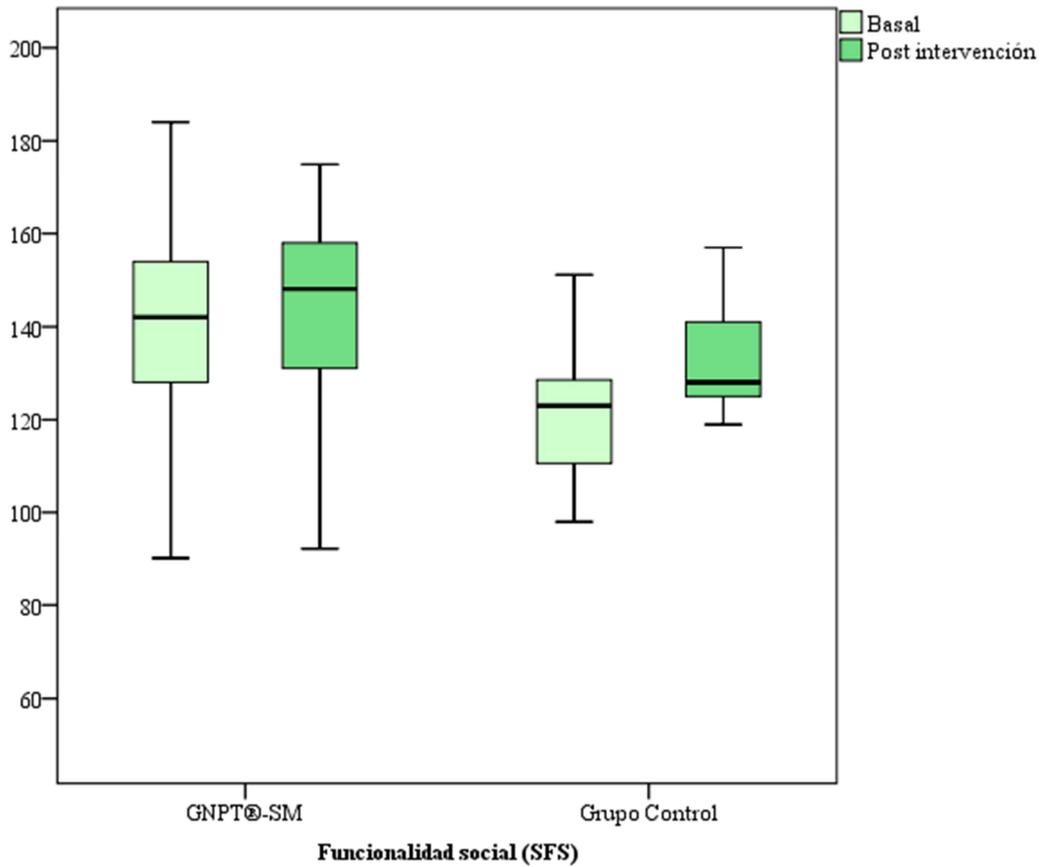


Figura 7. Puntuaciones basales y post-intervención para el funcionamiento social (SFS).

### 5.3.2. Efectividad sobre las variables cognitivas

En el análisis de medidas repetidas pre-post (MANOVA) se observó mejoría global en la neurocognición tanto para el grupo control como para el grupo GNPT®-SM.

Inicialmente se obtuvo significación estadística para seis valores representativos de los dominios cognitivos de memoria de trabajo y de memoria verbal, valorados a través de las escalas WAIS-III, WMS-III, RAVLT y TMT-parte B.

Posteriormente y con el fin de conocer a qué se atribuye la significación, se aplicaron a estos resultados las covariables que se estimaron podrían influir en las variables. Se consideró la sintomatología psicótica, la clínica afectiva, los años de evolución de la enfermedad, la dosis de tratamiento con antipsicóticos, el CI premórbido y las horas de intervención realizadas.

Resulta necesario en este momento recuperar las diferencias que se detectaron en la valoración basal y que han sido comentadas en el capítulo anterior. Destacaron en primer lugar las diferencias que se observaron en el dominio de atención, para su valoración en el test TMT-parte A (tabla 14). En segundo lugar y respecto a la memoria verbal, se observaron diferencias para el recuerdo diferido a través de la prueba textos del WMS-III (tabla 15). Asimismo, y tal y como se mostró anteriormente en la tabla 16, se detectaron diferencias para varias de las escalas del dominio de funciones ejecutivas (dígitos inversos del WAIS-III, TMT-BA, PMR y WCST).

Regresando al capítulo actual, a lo largo del presente apartado se muestran los resultados de efectividad sobre las funciones neurocognitivas consideradas en el estudio. Se presentan agrupadas por dominios cognitivos, de modo que, en primer lugar se muestran los resultados para la atención y la velocidad de procesamiento, seguidamente para la memoria verbal y visual, y por último para las funciones ejecutivas.

5.3.2.1. Efecto de la intervención sobre la atención, la velocidad de procesamiento y las habilidades viso-espaciales.

El análisis de medidas repetidas no mostró diferencias significativas entre los grupos para los dominios de atención. Sin embargo se observó una mejora global del grupo GNPT®-SM para la mayoría de los test administrados, tal y como se puede observar en la tabla siguiente (tabla 18).

Tabla 18  
Resultados de la efectividad para atención, velocidad de procesamiento y habilidades viso-espaciales

Ítems evaluados	Basal		Post Intervención		F	p
	Grupo control (n=54)	Grupo GNPT®-SM (n=41)	Grupo control (n=23)	Grupo GNPT®-SM (n=38)		
	<i>M(DT)</i>	<i>M(DT)</i>	<i>M(DT)</i>	<i>M(DT)</i>		
<i>Atención</i>						
CPT <sup>1</sup> omisiones	5.26(7.82)	4.55(8)	9.05(16.27)	4.93(8.51)	0.92	.314
CPT comisiones	14.53(7.48)	13.72(7.63)	13.11(7.39)	14.17(7.07)	0.00	.325
CPT HRT <sup>2</sup>	410.6(52.66)	400.69(103.26)	422.95(65.59)	413.02(57.82)	0.32	1.00
CPT d <sup>3</sup>	0.68(0.41)	0.81(0.57)	0.77(0.45)	0.75(0.38)	0.25	.326
CPT Perseveraciones	2.42(3.08)	1.62(2.9)	4(11.8)	1.21(1.76)	1.81	.338
CPT HRT block change <sup>4</sup>	-0.01(0.14)	0.15(0.62)	0.05(0.09)	0.05(0.1)	1.11	.292
<i>Velocidad de procesamiento</i>						
TMT <sup>5</sup> parte A	51.13(20.75)	38.46(14.49)	42.22(17.27)	35.43(14.83)	5.79	.084
TMT parte A (errores)	0.43(0.91)	0.25(0.69)	0.09(0.29)	0.03(0.16)	1.18	.082
WAIS-III <sup>6</sup> CN	52.74(12.75)	53.45(11.56)	56.61(15.56)	56.11(11.99)	0.11	.649
Stroop <sup>7</sup> Palabra	81.95(21.31)	93.74(17.3)	91(16.03)	103.14(19.72)	6.85	.937
Stroop Color	57.5(13.02)	63.71(10.57)	61(12.98)	70(10.97)	6.53	.212
<i>Habilidades viso-espaciales</i>						
WAIS-III Cubos	35.7(12.68)	41.95(11.38)	36.52(14.77)	43.51(10.83)	0.10	.693

Nota. <sup>1</sup>Continuous Performance Test, IP Version (Conners, 1995); <sup>2</sup>Tiempo de reacción (HRT) Continuous Performance Test, IP Version (Conners, 1995); <sup>3</sup>Detectability (d') Continuous Performance Test, IP Version (Conners, 1995); <sup>4</sup>Tiempo de reacción en cambio de bloque (HRT) Continuous Performance Test, IP Version (Conners, 1995); <sup>5</sup>Trail Making Test parte A (Reitan, 1992); <sup>6</sup>WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale – 3ª edición; <sup>7</sup>Stroop test (Golden 1994).

En relación a la velocidad de procesamiento se obtuvo un mayor rendimiento, para el conjunto de los test administrados, aunque no se alcanzaron valores significativos (ver figura 8).

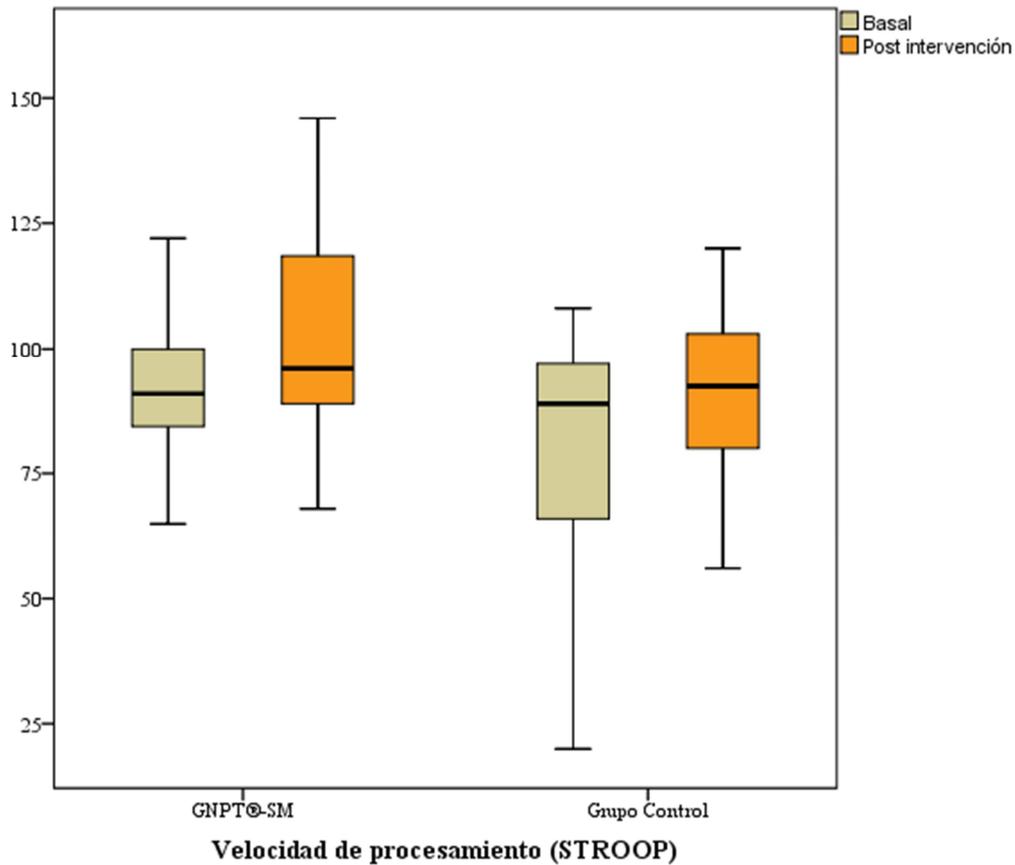


Figura 8. Evolución en la velocidad de procesamiento (Stroop, “palabra”).

Respecto al grupo control se observó menor rendimiento en las pruebas de atención, frente a mayores puntuaciones para la velocidad de procesamiento y habilidades viso-espaciales. En el test TMT-parte A (ver figura 9), se obtuvo una tendencia a la significación, asumiendo potencias observadas superiores a 0.25.

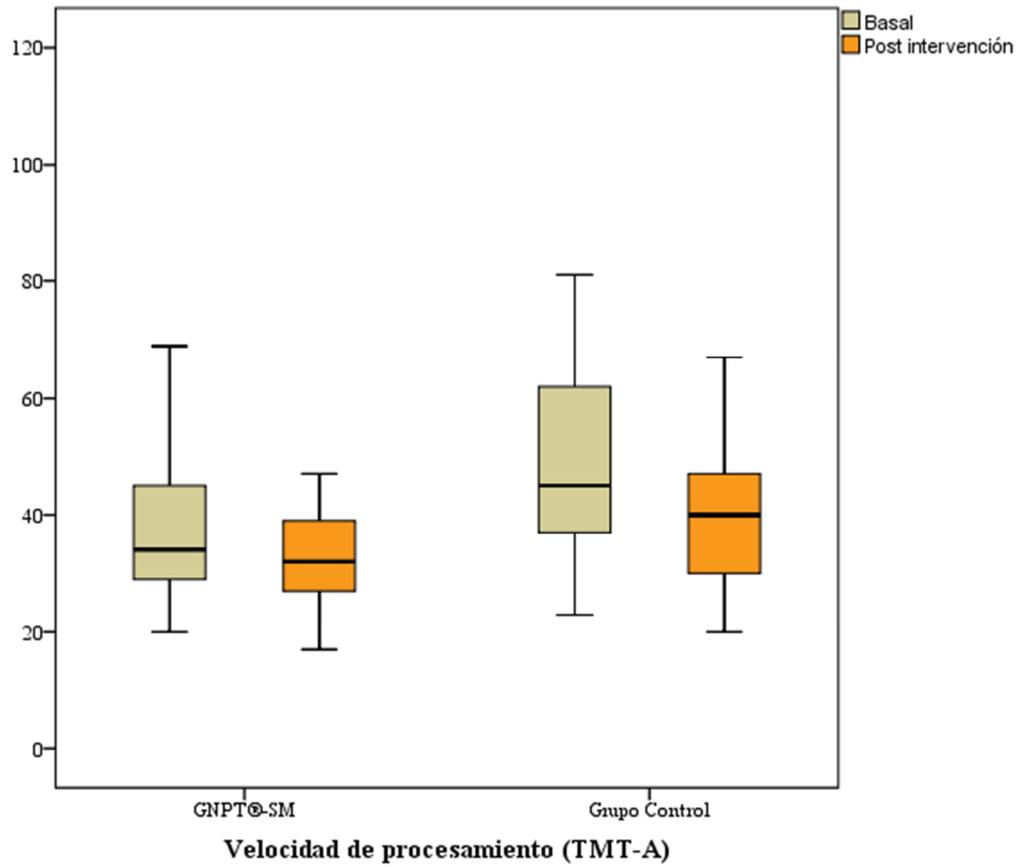


Figura 9. Puntuaciones basales y post-intervención en velocidad de procesamiento (TMT parte A).

La atención explicó un 19% de la varianza total y mostró una potencia observada moderada-alta ( $P$  0.415).

### ***Resumen de los resultados para el dominio cognitivo de atención***

El análisis pre-post no mostró diferencias significativas entre los grupos para las pruebas de atención, velocidad de procesamiento o habilidades viso-espaciales.

Tras la intervención, el grupo GNPT®-SM aumentó el rendimiento en el conjunto de los test administrados para cada dominio cognitivo.

En el grupo control se observó un menor rendimiento para el dominio de atención, frente a un aumento en las pruebas viso-espaciales y en la velocidad de procesamiento. Destaca la tendencia a la significación, a favor del grupo control, para el total de errores cometidos en la realización del TMT-parte A ( $p = .082$ ).

El dominio atencional explicó un 19% de la varianza total y la potencia observada fue moderada-alta ( $P 0.415$ ).

#### *5.3.2.2. Efecto de la intervención sobre la memoria verbal y la memoria visual*

En este apartado se presenta en primer lugar los resultados de efectividad para el dominio de memoria verbal, y seguidamente los correspondientes para la memoria visual.

Respecto a las variables de memoria verbal el análisis pre-post mostró mayor rendimiento global, tanto del grupo GNPT®-SM como del grupo control, para todas las pruebas administradas.

Se obtuvo significación estadística a favor del grupo GNPT®-SM para los índices de memoria verbal diferida (WMS-III y RAVLT) y para el reconocimiento verbal (WMS-III).

En la tabla siguiente (tabla 19) se resumen los resultados de efectividad para el dominio de memoria.

Tabla 19  
Resultados de la efectividad para memoria verbal y visual

Ítems evaluados	Basal		Post Intervención		F	p
	Grupo Control (n=54)	Grupo GNPT@-SM (n=41)	Grupo control (n=23)	Grupo GNPT@-SM (n=38)		
	<i>M(DT)</i>	<i>M(DT)</i>	<i>M(DT)</i>	<i>M(DT)</i>		
<i>Memoria verbal y aprendizaje</i>						
WAIS-III <sup>1</sup> Dígitos directos	7.3(1.72)	8.53(2.03)	7.43(1.88)	9.24(2.09)	9.97	.208
WMS-III Textos I (inmediata)	22.91(9.98)	26.37(11.15)	26.5(9.72)	33.94(11.47)	4.00	.071
WMS-III Textos I <sup>2</sup>	13.36(6.31)	15.49(7.37)	15.95(6.46)	19.54(7.65)	2.54	.316
WMS-III Porcentaje retención I	3.86(3.01)	4(2.25)	3.41(2.59)	5.49(3.13)	3.92	.058
WMS-III Textos II <sup>3</sup> (diferida)	11.64(5.7)	13.29(7.14)	14.23(5.68)	19.17(8.98)	3.18	<b>.026</b>
WMS-III Textos II reconocimiento	23.05(4.03)	22.4(3.52)	22.27(3.74)	24.14(2.98)	7.09	<b>.011</b>
WMS-III Porcentaje retención II	70.52(27.78)	67.65(23.68)	76.2(17.12)	76.17(25.14)	0.07	.703
RAVLT memoria inmediata <sup>4</sup>	5(1.6)	5.6(1.87)	4.87(2.05)	5.29(1.62)	1.68	.739
RAVLT aprendizaje <sup>5</sup>	40.11(11.25)	44.08(11.06)	41.26(11.69)	44.54(9.41)	1.12	.090
RAVLT interferencia <sup>6</sup>	7.78(3.18)	7.97(3.12)	8.39(3.74)	9.29(2.77)	0.48	.287
RAVLT diferida libre <sup>7</sup>	7.64(3.33)	7.37(3.4)	6.86(3.89)	8.14(3.42)	0.34	<b>.041</b>
RAVLT reconocimiento	12.95(2.01)	12.83(1.99)	12.77(2.78)	13.26(1.82)	1.19	.279
<i>Memoria visual y aprendizaje</i>						
WMS-III Dibujos I (inmediata)	79.1(22.07)	82.74(14.38)	81.81(18.49)	86.44(17.18)	0.79	.759
WMS-III Dibujos II (diferida)	50.38(29.6)	52.59(22.13)	62.48(24.86)	64.62(22.2)	0.12	.988
WMS-III Dibujos (reconocimiento)	43.16(3.78)	45.48(11.03)	44.79(2.62)	44.43(3.41)	0.39	.285

Nota. <sup>1</sup>WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale – 3ª edición; <sup>2</sup>recuerdo verbal diferido Wechsler Memory Scale, 3ª edición (Wechsler, 1987); <sup>3</sup>memoria verbal a largo plazo; <sup>4</sup>memoria verbal inmediata-recuerdo libre, ensayo 1 de la RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; <sup>5</sup>aprendizaje verbal (ensayos 1-5) RAVLT; <sup>6</sup>memoria verbal diferida-post interferencia RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; <sup>7</sup>memoria largo plazo-recuerdo libre RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test.

El análisis de medidas repetidas para la memoria diferida mostró diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo GNPT®-SM ( $F(3.18)$ ,  $p = .026$ ), en su valoración a través de la prueba de Textos-II de la WMS-III.

Tal y como se ilustra en la figura 10 se observó tras la intervención, un aumento en las puntuaciones para ambos grupos (WMS-III).

Los resultados mostraron una potencia moderada-alta ( $P 0.48$ ) con un tamaño del efecto también moderado ( $TE 0.016$ ) y explicó un 6% de la varianza total.

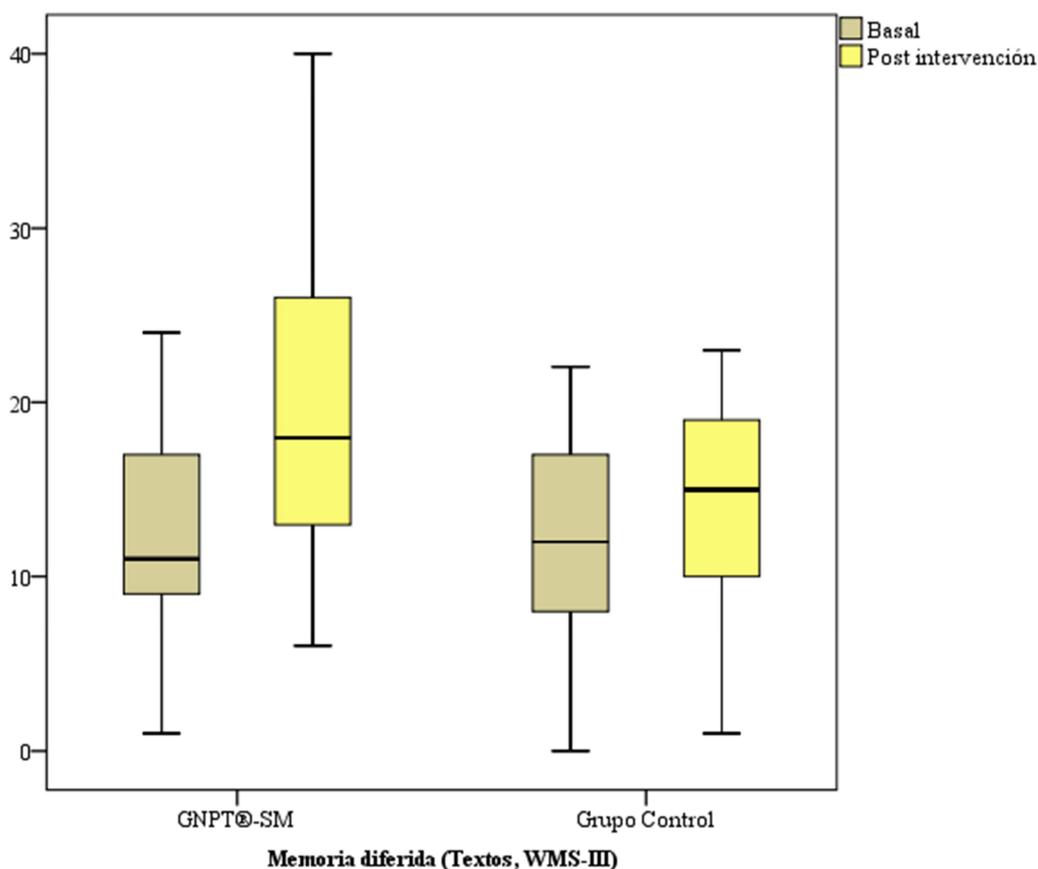


Figura 10. Efectividad de la intervención para memoria verbal diferida (WMS-III).

Téngase en cuenta que, a pesar de que el modelo lineal mostró esta significación al final de la intervención, se observó una clara influencia del cociente intelectual ( $F(7.14)$ ,  $p=.011$ ) y del nivel de ansiedad STAI, ( $F=4.38$ ,  $p=.050$ ) para la memoria diferida (Textos-II, WMS-III). De modo que, la influencia de la intervención tras incluir las covariables no resultó significativa ( $F=0.90$ ,  $p=.34$ ), no pudiéndose por lo tanto, atribuir el efecto a la intervención (grupo) para esta variable.

En el análisis pre-post para la memoria a largo plazo, evaluada a través de la RAVLT (ensayo 7), se obtuvo diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo GNPT®-SM ( $F(0.34)$ ,  $p = .041$ ).

Tal y como se puede observar en la tabla 19, en el grupo GNPT®-SM se observó un aumento de las puntuaciones tras la intervención, en cambio el grupo control mostró una disminución de las mismas respecto a las puntuaciones basales.

En la figura siguiente (figura 11) se ilustran los resultados para esta variable.

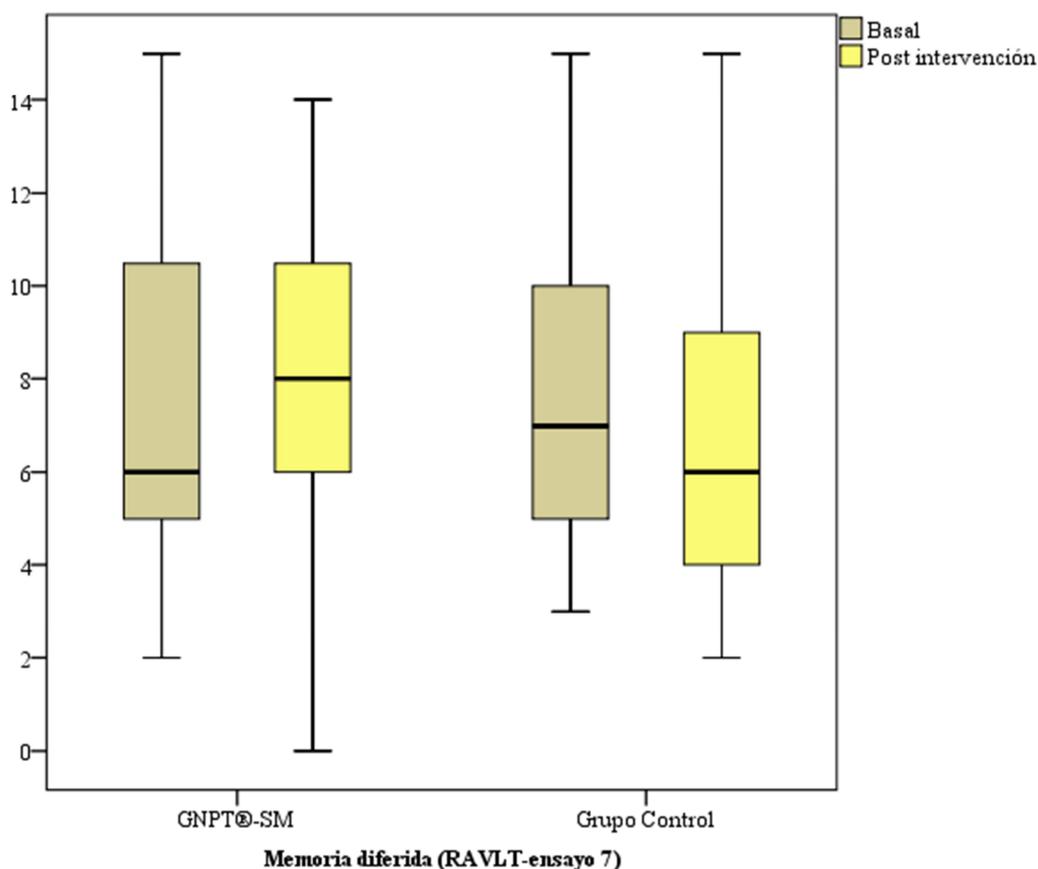


Figura 11. Efectividad de la intervención para memoria verbal a largo plazo (RAVLT).

El test RAVLT (ensayo 7) mostró una potencia moderada-alta ( $P 0.48$ ), un tamaño del efecto moderado ( $TE 0.53$ ) y explicó el 7% de la varianza total. Téngase en cuenta que los resultados para esta prueba, revelaron que el estado de ánimo, valorado a través de la Calgary, mostró influencia sobre el rendimiento entre los grupos ( $p = .010$ ). Por lo tanto, en este caso, no se puede atribuir el efecto a la variable grupo.

Respecto a las pruebas de reconocimiento verbal, el análisis estadístico mostró diferencias significativas a favor del grupo GNPT®-SM para la prueba Textos de la WMS-III ( $F(7.09)$ ,  $p=.011$ ).

Tal y como se muestra en la tabla 19, se observó incremento en las puntuaciones del grupo GNPT®-SM tras la intervención y una leve disminución para el grupo control.

En la figura siguiente (figura 12), se ilustran los resultados de efectividad para el reconocimiento verbal.

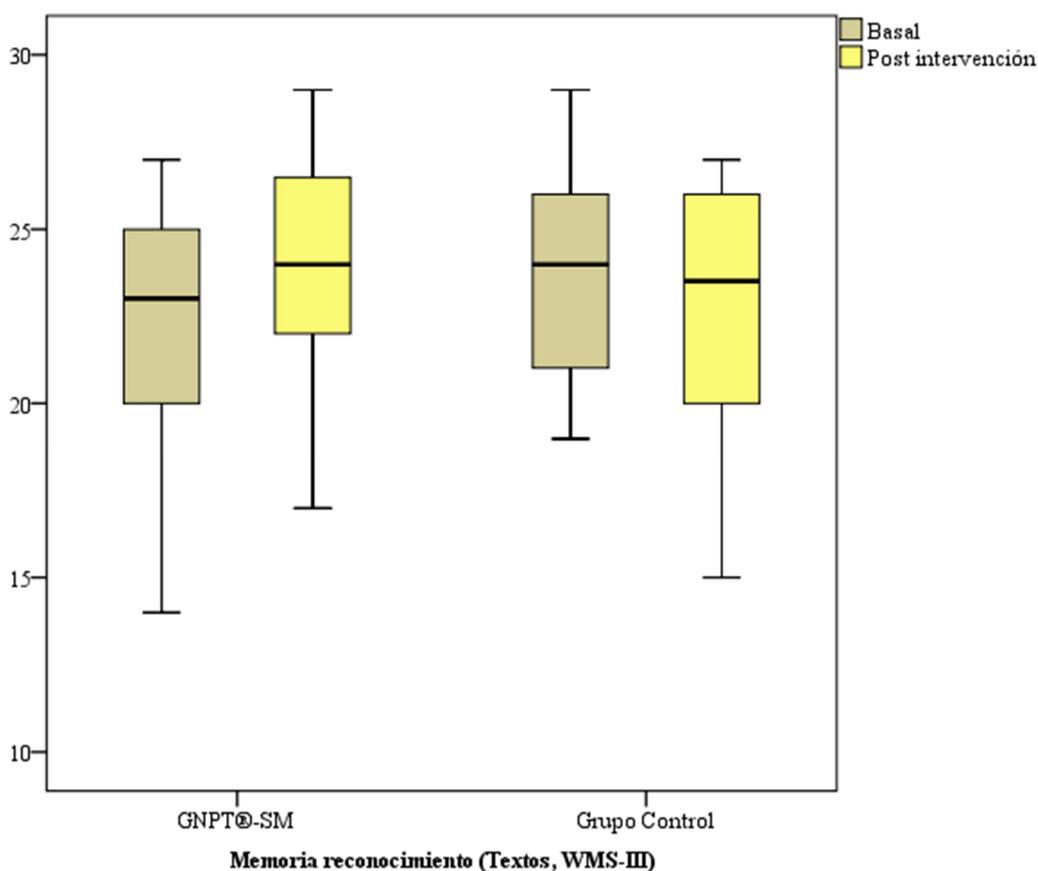


Figura 12. Efectividad de la intervención para reconocimiento verbal (WMS-III).

Esta prueba de reconocimiento verbal (WMS-III) mostró una alta potencia observada ( $P 0.739$ ) así como un alto tamaño del efecto ( $TE 0.71$ ), y explicó el 11% de la varianza total.

En ningún caso se observó influencia de las horas de tratamiento sobre el rendimiento en las pruebas de memoria ( $p =.97$ ), así como tampoco mostraron interferencia los años de evolución de la enfermedad, o el tratamiento antipsicótico. En

cambio sí se observó influencia del cociente intelectual ( $p = .12$ ) en el análisis intra-sujetos.

Respecto al grupo control el análisis multivariante de la covarianza indicó un aumento global en las puntuaciones de memoria verbal, tanto para las pruebas de memoria inmediata como para los resultados en memoria diferida. Sin embargo, tal y como se puede observar en la tabla 19, el análisis pre-post no mostró mejoría para las pruebas de reconocimiento verbal.

El estudio de efectividad para el dominio de memoria visual mostró una mejora global en las diferentes pruebas de recuerdo, tanto para el grupo GNPT®-SM como para el control (ver figura 13). A pesar del aumento en las puntuaciones tras la intervención, no se obtuvo significación estadística.

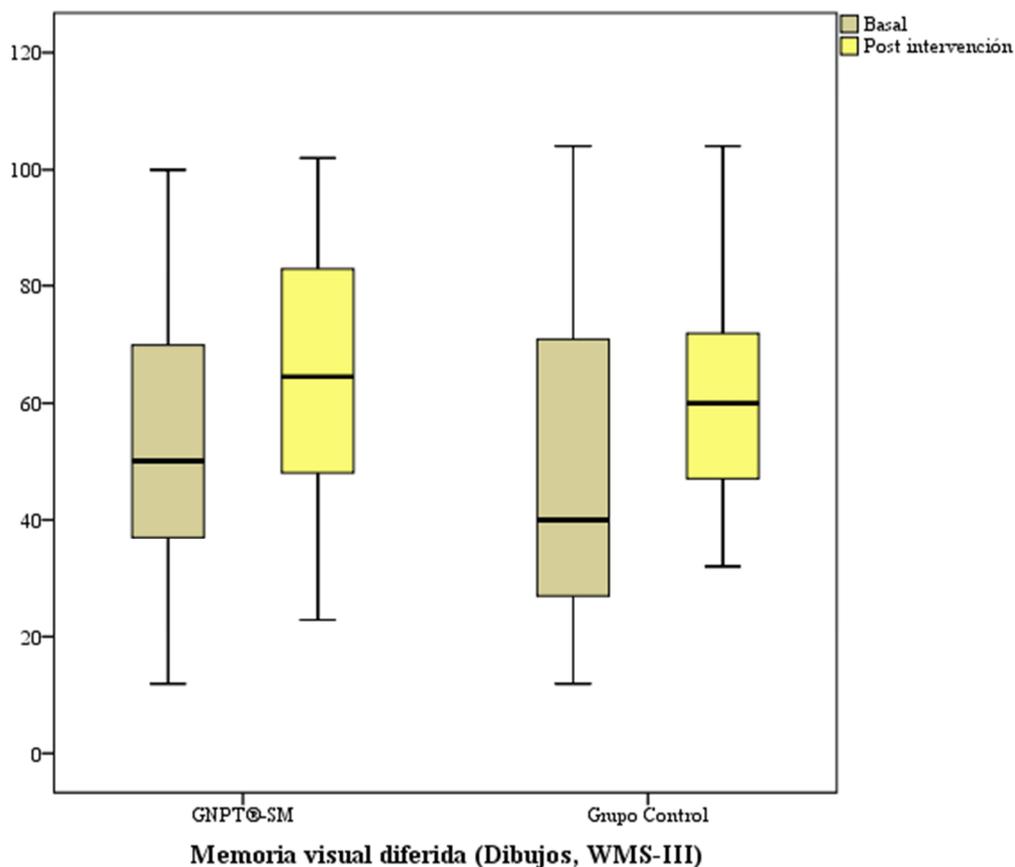


Figura 13. Evolución en la memoria visual diferida (WMS-III).

En relación al reconocimiento visual en el test WMS-III, el análisis pre-post no mostró diferencias significativas entre los grupos. Tal y como se observa en la tabla 19,

se observó una disminución en las puntuaciones para el grupo GNPT®-SM, frente a un aumento para el grupo control.

Debido a la pérdida muestral en el post-tratamiento (35.79%), se analizó la tendencia a la significación entre los grupos tras la intervención. En el porcentaje de retención de la memoria verbal (Textos-I del WMS-III), se observó una tendencia a la significación a favor del grupo GNPT®-SM asumiendo potencias observadas superiores a 0.25 ( $p = .058$ ).

### ***Resumen de los resultados para el dominio cognitivo de memoria***

Ambos grupos mostraron puntuaciones más elevadas en los test de memoria verbal a largo plazo y en memoria visual.

La memoria verbal explicó el 24% de la varianza, se obtuvo significación estadística a favor del grupo GNPT®-SM en el recuerdo diferido (WMS-III), y para el recuerdo a largo plazo en la escala RAVLT.

En las pruebas de reconocimiento verbal (WMS-III) se obtuvo significación estadística a favor del grupo GNPT®-SM, y se observó una disminución en las puntuaciones para el grupo control.

Respecto al dominio de memoria visual (WMS-III), ambos grupos mostraron mejores puntuaciones tras la intervención, pero el análisis pre-post no mostró diferencias significativas.

Para la prueba de reconocimiento visual (WMS-III), se obtuvo una disminución de las puntuaciones para el grupo GNPT®-SM, y se observó mayor rendimiento para el grupo control.

*5.3.2.3. Efecto de la intervención sobre las funciones ejecutivas*

El análisis multivariante de medidas repetidas mostró mejoría global para las funciones ejecutivas, tanto en el grupo control como en el grupo GNPT®-SM. Se detectaron diferencias significativas a favor del grupo intervención para los subtest de memoria de trabajo. En la tabla 20 se muestran las puntuaciones para el conjunto de los test administrados.

Tabla 20.  
Resultados de la efectividad para las funciones ejecutivas

Ítems evaluados	Basal		Post Intervención		F	p
	Grupo	Grupo	Grupo	Grupo		
	Control (n=41) M(DT)	GNPT®-SM (n=54) M(DT)	control (n=23) M(DT)	GNPT®-SM (n=38) M(DT)		
<i>Funciones ejecutivas</i>						
<i>Memoria de trabajo</i>						
WAIS-III <sup>1</sup> Dígitos inversos	5.13(1.89)	5.97(1.87)	4.7(1.55)	6.64(2.07)	9.32	<b>.012</b>
WMS-III Local. espacial (dir) <sup>2</sup>	7.73(2.07)	8.15(1.62)	7.77(1.85)	9(1.81)	0.47	.081
WMS-III Local. espacial (inv) <sup>3</sup>	6.41(1.99)	7.26(1.88)	6.82(2.34)	7.82(1.83)	3.54	.742
TMT parte B <sup>4</sup>	141.95(71.03)	99.03(35.97)	99.09(40.48)	89.49(34.58)	5.58	<b>.001</b>
TMT B-A <sup>5</sup>	92.18(56.08)	61.68(32.55)	57.23(27.47)	55.11(27.91)	4.65	<b>.003</b>
<i>Fluencias</i>						
Fonética (PMR) <sup>6</sup>	29.73(8.8)	35.18(10.74)	32.36(9.15)	37.15(12.65)	3.53	.766
Semántica (Animales) <sup>7</sup>	16.77(3.96)	17.03(4.75)	17.41(4.63)	17.24(3.74)	0.02	.719
<i>Planificación</i>						
TOL <sup>8</sup> Movimientos	38.32(22.18)	38.67(17.23)	30.73(19.86)	34.36(18.61)	0.20	.545
TOL Correctas	3.64(2.01)	3.09(1.84)	4.41(2.72)	4.43(2.25)	0.26	.341
TOL Tiempo inicio	60.5(53.24)	44.72(39.37)	55.55(63.17)	58.33(58.35)	0.23	.079
TOL Tiempo ejecución	327.64(167.01)	274.31(94.45)	292.68(137.29)	248.86(85.41)	3.19	.775
TOL Tiempo resolución tarea	388(193.52)	318.83(100.58)	344.32(150.11)	307.19(102.45)	2.97	.392
TOL Violación I	0.68(1.46)	0.82(1.87)	0.77(1.34)	0.41(0.99)	0.14	.349
TOL Violación tiempo	1.23(2.14)	0.82(1.24)	0.86(1.21)	0.62(0.92)	1.22	.741

-Resultados-

*Razonamiento y resolución de problemas*

WCST <sup>9</sup> Total Errores	35.24(24.91)	26.96(18.45)	27.81(18.47)	24.35(18.23)	1.18	.394
WCST Respuestas Perseverantes	23.67(19.77)	15.78(13.8)	15(11.7)	13.78(12.94)	1.36	.136
WCST Errores Perseverantes	20.62(17.76)	14(10.95)	13.38(9.38)	12.39(10.29)	1.42	.167
WCST Errores no Perseverantes	18(18.98)	12.96(8.64)	14.38(10.35)	11.91(8.8)	1.62	.570
WCST Categorías	4.86(1.77)	4.87(1.79)	4.71(2.03)	5.43(1.2)	0.68	.190
WCST Intento 1 Categoría	19.48(25.67)	24.35(29.57)	29.81(34.21)	19.48(17.2)	0.21	.182
WCST Fallo Set <sup>10</sup>	1.1(1.26)	1.26(1.48)	1.05(1.32)	1.22(1.13)	0.29	.993
Stroop <sup>11</sup> Palabra-Color	35.86(10.41)	39.46(8.47)	39.86(9.63)	42.74(10.61)	1.77	.739
Stroop Interferencia	2.82(7.75)	1.39(7.09)	3.73(6.5)	1.04(8.81)	0.37	.544

*Nota.* <sup>1</sup>Escala Wechsler de Inteligencia para adultos, 3ªedición-revisada (WAIS-III-R, Wechsler, 1997); <sup>2</sup>Localización espacial orden directo-Escala Wechsler de memoria, 3ªedición (WMS-III, Wechsler, 1987); <sup>3</sup>Localización espacial orden inverso-WMS-III; <sup>4</sup>Trail Making Test-parte B (Reitan, 1992); <sup>5</sup>Trail Making Test-índice B-A (Reitan, 1992); <sup>6</sup>Fluencia verbal-fonética (Spreen and Strauss, 1991); <sup>7</sup>Fluencia verbal-semántica (Spreen and Strauss, 1991); <sup>8</sup>Test Torre de Londres (TOL, Shallice 1982); <sup>9</sup>Wisconsin Card Sorting Test (WCST, Grag and Berg, 2003); <sup>10</sup>WCST-fallo en mantener el set (Grag and Berg, 2003); <sup>11</sup>Stroop test (Golden 1994).

El análisis pre-post mostró diferencias significativas para la prueba de dígitos inversos del WAIS-III ( $F(9.32)$ ,  $p = .012$ ). Esta prueba reveló una potencia observada moderada-alta ( $P = 0.69$ ) así como un elevado tamaño del efecto ( $TE = 0.724$ ), y explicó el 11% de la varianza total.

La significación observada para este test (dígitos inversos, WAIS-III) se atribuye al efecto de la intervención ( $F(6.26)$ ,  $p = .016$ ), pues el tamaño del efecto no mostró influencia por ninguna de las covariables ( $p > .05$ ). En la figura siguiente (figura 14) se ilustra los resultados para la efectividad en la memoria de trabajo.

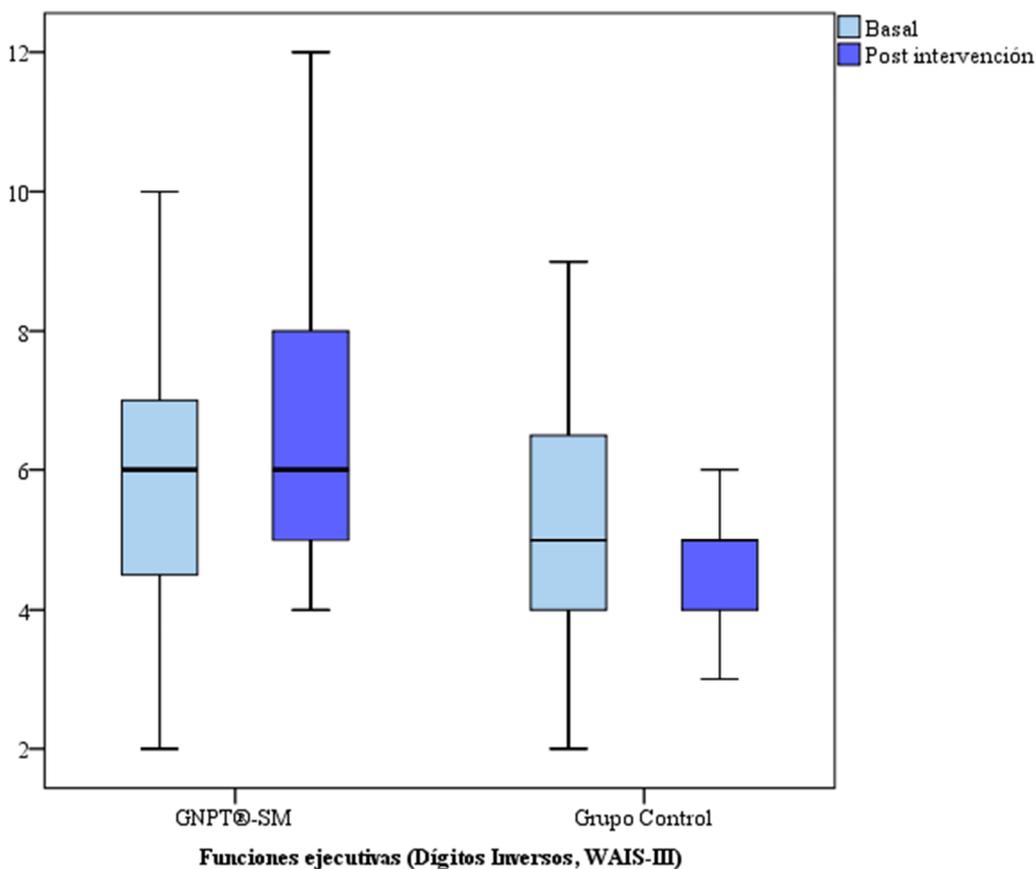


Figura 14. Efectividad de la intervención para memoria de trabajo (WAIS-III).

Se obtuvieron diferencias significativas a favor del grupo GNPT®-SM para el test TMT-B ( $F(5.58)$ ,  $p = .001$ ). Esta prueba mostró una alta potencia observada ( $P = 0.75$ ) así como un elevado tamaño del efecto ( $TE = 0.932$ ) y explicó el 12% de la varianza total.

El análisis que incluyó las covariables mostró que el efecto fue debido tanto al tratamiento en sí ( $F(7.42)$ ,  $p = .009$ ) como al total de horas de intervención recibidas ( $F(9.48)$ ,  $p = .043$ ).

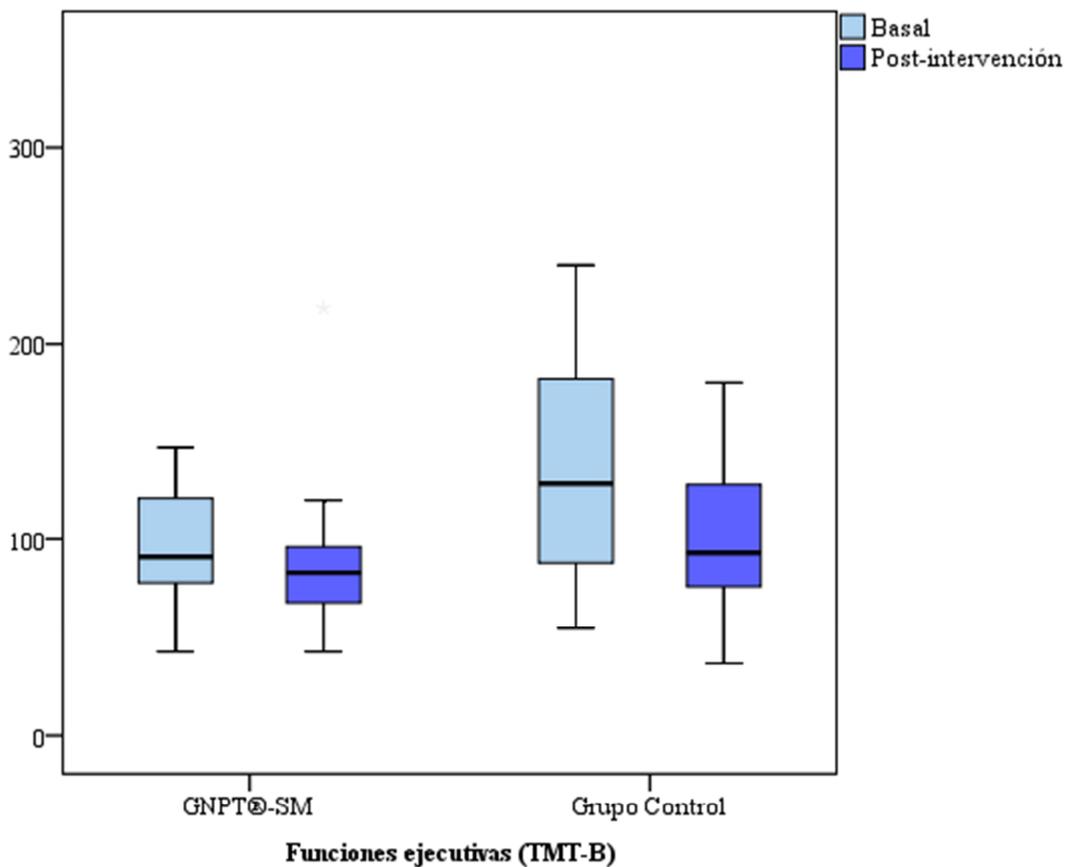


Figura 15. Efectividad de la intervención para memoria de trabajo (TMT parte B).

Asimismo se observaron diferencias significativas para la medida del TMT B-A ( $F(4.65)$ ,  $p = .003$ ), con una potencia moderada-alta ( $P = 0.70$ ) y un tamaño del efecto también moderado-alto ( $TE = 0.859$ ). Esta medida explicó el 11% de la varianza total.

El análisis con las covariables atribuyó la significación tanto a la intervención en sí ( $F(6.1)$ ,  $p = .018$ ) como a las horas de tratamiento recibidas ( $F(4.79)$ ,  $p = .034$ ) sin objetivarse interferencia del resto de variables.

Respecto a las pruebas de fluencia verbal tanto el grupo control como el GNPT®-SM mostraron, tras la intervención, puntuaciones más elevadas aunque estadísticamente no significativas. Tal y como se observa en la tabla 20, el aumento en las puntuaciones se obtuvo tanto en el test de fluencia semántica (animales) como también para las fluencias fonéticas (PMR).

Debido a las limitaciones de la pérdida muestral en el post-tratamiento (35.79%), se analizó la tendencia a la significación entre los grupos tras la intervención.

Se presentan a continuación aquellas variables para las que se observó una tendencia a la significación asumiendo potencias observadas superiores a 0.25.

Referente al test TOL, se obtuvo tendencia a la significación para la variable “tiempo de inicio” ( $p = .07$ ). Tal y como se ilustra en la figura 16, mientras el grupo GNPT®-SM mostró un aumento en las puntuaciones tras la intervención, en el grupo control se observó una disminución.

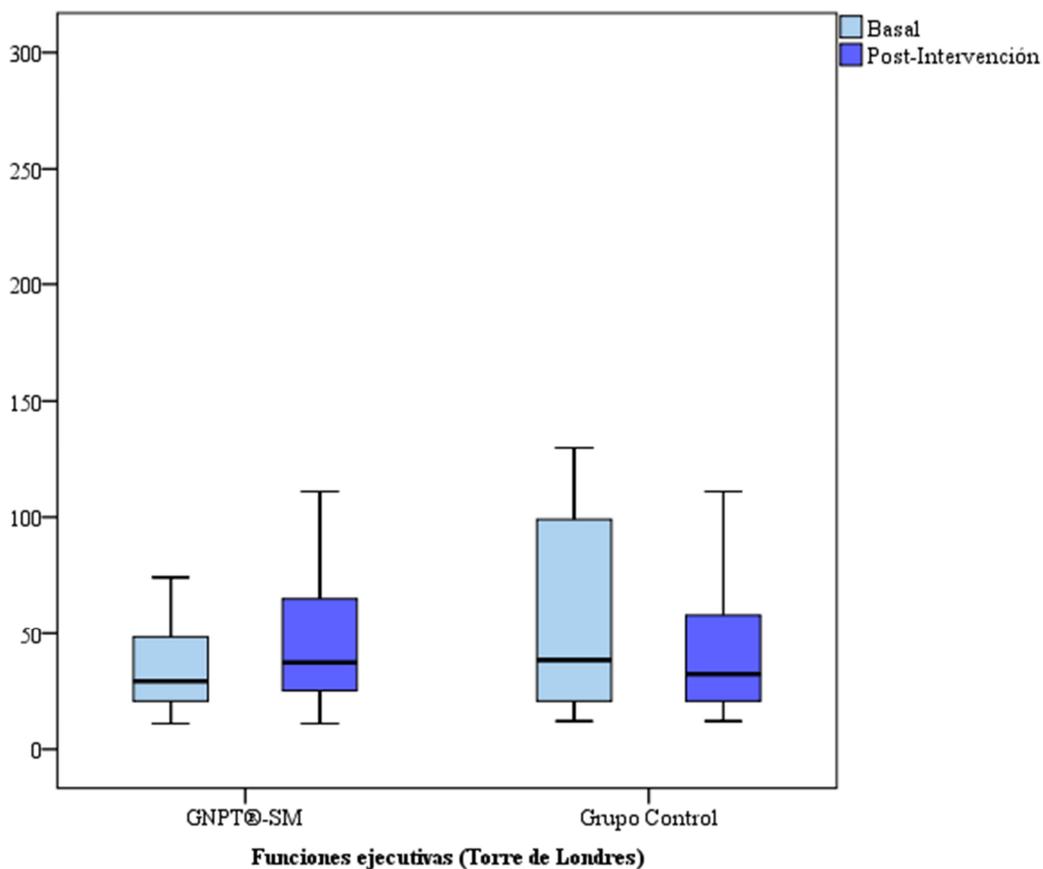


Figura 16. Evolución en el tiempo de inicio para la prueba TOL.

Para la realización de esta prueba, se detectaron resultados similares para el total de violaciones cometidas durante la ejecución.

Referente al test WCST, se observó tendencia positiva a favor del grupo GNPT@-SM para varios de sus ítems, entre los que destacan los errores de respuesta, las perseveraciones o para la categorización.

Para el test Stroop, y tal y como se muestra en la tabla 20, se observó un aumento en las puntuaciones de ambos grupos tras la intervención, a excepción de la variable “interferencia”. Si bien el grupo GNPT@-SM mostró menor nivel de interferencia tras la intervención, en el grupo control se observó un aumento de ésta. En la figura siguiente (figura 17) se ilustran los resultados para esta variable.

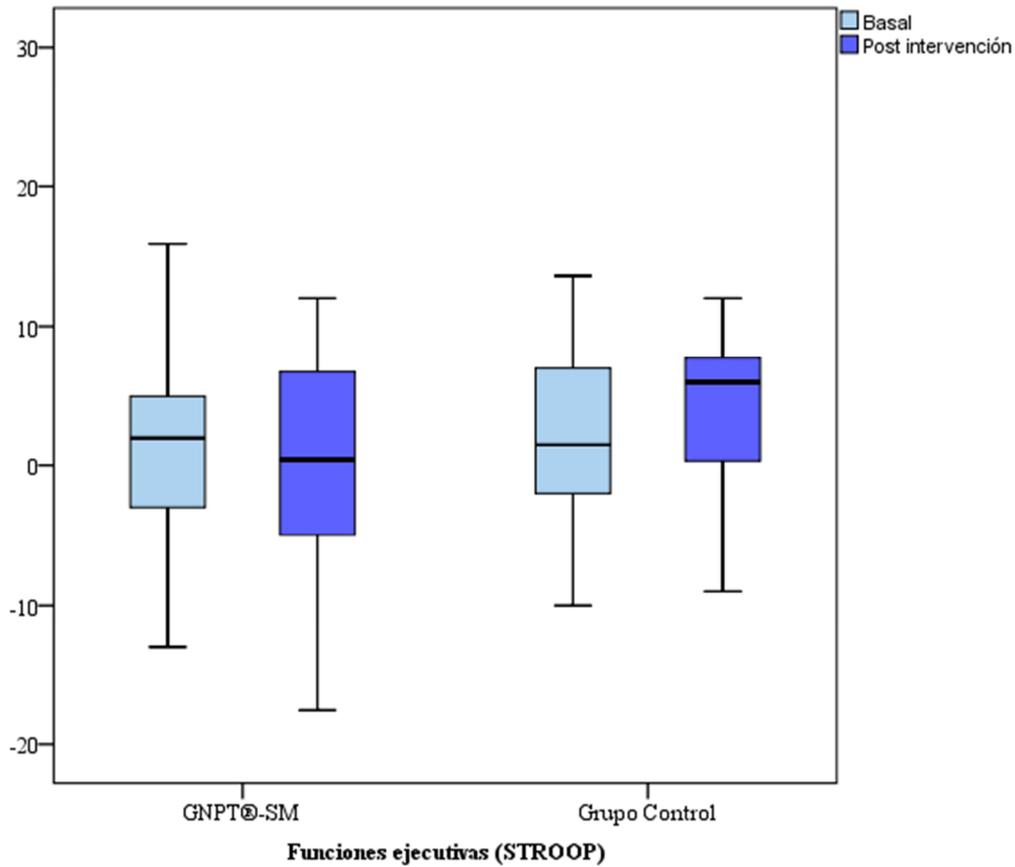


Figura 17. Evolución de la interferencia para la prueba STROOP.

Para concluir este apartado destacar que el análisis mostró influencia del CI para la evolución intra-grupos en el test TMT-B ( $p = .03$ ) y para el valor TMT B-A ( $p = .06$ ). Asimismo en la prueba dígitos inversos se detectó cierta tendencia a la influencia del CI sobre el efecto intra-grupo, con un grado de interferencia en la evolución del propio sujeto de  $p = .025$ .

***Resumen de los resultados para el dominio cognitivo de funciones ejecutivas***

Se observó un mayor rendimiento global de las funciones ejecutivas para ambos grupos. El análisis pre-post mostró significación estadística a favor del grupo GNPT®-SM para la memoria de trabajo en las escalas de dígitos inversos (WAIS-III) y TMT-B.

El modelo lineal de medidas repetidas atribuyó la varianza observada en el dominio de la memoria de trabajo al tratamiento sin mediación de las covariables analizadas y con una alta potencia observada.

Las mejoras observadas en el dominio de funciones ejecutivas explicaron un 70% de la varianza total (23% explicado por la memoria de trabajo), con niveles de potencia altos.

Téngase en cuenta que la sintomatología negativa fue tratada como covariable en todos los análisis, sin objetivarse una interferencia sobre la rehabilitación y observándose una mejoría en ambos grupos tras los tratamientos aplicados.

### ***Resumen del capítulo de efectividad***

Para finalizar este apartado y a modo de resumen, destacar que la intervención GNPT®-SM mostró efectividad tanto a nivel clínico, como en la funcionalidad y en la calidad de vida. Asimismo se obtuvieron resultados de efectividad para las variables neurocognitivas.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo GNPT®-SM para la sintomatología ansiosa (STAI) y depresiva (Calgary) así como para la funcionalidad global (EEAG) o la calidad de vida (QOLI). En el grupo control se obtuvieron diferencias significativas para el nivel de funcionamiento social (SFS).

Referente a las medidas de resultado neurocognitivas, y teniendo en cuenta las covariables que se incluyeron en el análisis, se observaron diferencias significativas a favor del grupo GNPT®-SM para la memoria verbal diferida (Textos, WMS-III y RAVLT), y para el reconocimiento verbal (WMS-III). En relación a las funciones ejecutivas se obtuvo significación estadística a favor del grupo GNPT®-SM para la memoria de trabajo (Dígitos inversos, TMT parte B, TMT B-A) sin observarse relevancia estadística en fluencias, planificación, categorización o inhibición.

Estos resultados sugieren que, generalmente, mientras el grupo control mostró un patrón de evolución del rendimiento similar al basal en la mayoría de las áreas, el grupo experimental obtuvo una mejoría significativa en memoria verbal, y en memoria de trabajo.

#### **5.4. ANÁLISIS DEL MANTENIMIENTO DEL EFECTO A LOS TRES MESES**

El análisis del seguimiento del efecto a los tres meses se realizó a través de pruebas no paramétricas para muestras independientes (prueba U de Mann-Whitney). Se realizó este análisis debido a que la pérdida muestral (del 10% para el seguimiento), limitó la aplicación del modelo lineal de medidas repetidas para esta fase. Téngase en cuenta que la muestra en la valoración del seguimiento a los tres meses quedó compuesta por un total de 48 pacientes (GC n= 15 vs GNPT®-SM n=33).

Se presenta a continuación los resultados obtenidos en el mantenimiento del efecto sobre las diferentes medidas estudiadas. Se presenta en primer lugar las variables clínicas y de la funcionalidad. Seguidamente se muestran de los resultados para los distintos dominios neurocognitivos.

##### *5.4.1. Mantenimiento del efecto sobre las variables psicopatológicas y de la funcionalidad global*

El análisis del mantenimiento de la efectividad a los tres meses mostró una disminución global para las puntuaciones de las variables clínicas, tanto para el grupo control como para el grupo GNPT®-SM. Se obtuvo un aumento en los índices de la funcionalidad y de la calidad de vida. En la tabla siguiente se muestran las puntuaciones para las distintas escalas (ver tabla 21).

Tabla 21  
 Mantenimiento del efecto para las variables clínicas y de funcionalidad global

Escala	Post-intervención		Seguimiento tres meses		U	p
	Grupo Control	Grupo GNPT®-SM	Grupo Control	Grupo GNPT®-SM		
	n=23	n=38	n=15	n=33		
	<i>M(DT)</i>	<i>M(DT)</i>	<i>M(DT)</i>	<i>M(DT)</i>		
PANSS-P	8.96(2.27)	8.53(2.25)	8.43(1.54)	8.53(2.20)	270.50	.733
PANSS-N	16.67(3.7)	13.68(5.15)	15.25(4.73)	12.57(4.20)	354.00	.054
PANSS-PG	26.33(5.81)	23(5.45)	25.31(5.27)	22.03(4.23)	359.00	.042
Calgary	2.71(3.01)	1.45(2.01)	1.56(1.54)	1.18(1.84)	330.00	.134
STAI	24.61(12.56)	23.47(11.4)	19.06(9.96)	22.06(11.38)	197.50	.405
SFS	128.91(24.70)	142.70(21.87)	138.13(19.32)	146.35(21.30)	155.50	.071
QOLI-Gs	4.5(1.52)	4.6(1.57)	5.16(1.12)	5.05(1.30)	238.50	.886
QOLI-Ls	5.3(0.92)	6.64(4.26)	5.78(0.92)	7.46(4.63)	218.50	.742
QOLI-Dq	4.52(1.52)	7.10(6.18)	5.02(1.15)	8.20(7.17)	215.50	.689
QOLI-Fr	5.52(1.22)	6.26(2.32)	6.03(0.69)	6.8(2.58)	192.00	.333
QOLI-Sr	4.81(1.40)	6.60(4.24)	5.02(1.02)	7.47(5.17)	189.00	.305
QOLI-Sf	3.55(1.77)	5.12(4.80)	4.23(1.61)	6.21(5.72)	227.00	.897
QOLI-Sj	3.02(2.12)	5.3(5.78)	3.9(2.36)	5.16(6.40)	47.00	.762
QOLI-Sh	4.04(1.57)	6.12(4.32)	4.42(1.30)	6.87(4.24)	155.50	.071
EEAG	63.13(8.05)	70.10(14.89)	65.93(10.20)	73.82(14.44)	163.50	.030

*Nota.* PANSS: Escala para los síntomas positivos y negativos (PANSS-P: escala síntomas positivos; PANSS-N: escala síntomas negativos; PANSS-PG: escala sintomatología general); DAI: *Inventario de Actitudes hacia la Medicación*; UKU: *Escala UKU de efectos adversos*; Calgary: *Escala de depresión*; STAI-E: *Inventario de Ansiedad (ansiedad estado)*; SFS: *Escala de funcionamiento social*; QOLI: *Entrevista de calidad de vida-versión abreviada* (QOLI-Gs: Satisfacción general; QOLI-Ls: Lugar de residencia; QOLI-Dq: Actividades cotidianas; QOLI-Fr: Familia; QOLI-Sr: Relaciones sociales; QOLI-Sf: finanzas; QOLI-Sj: Trabajo y escuela; QOLI-Sh: Salud); EEAG: *Escala de evaluación de la actividad global*.

Respecto a la sintomatología psicótica (PANSS) los resultados mostraron una disminución en ambos grupos para el conjunto de los síntomas. Es decir, para los síntomas psicóticos positivos, negativos y en psicopatología general (ver tabla 21).

Tal y como se observa en la figura siguiente (figura 18), el análisis mostró significación estadística a favor del grupo GNPT®-SM ( $p = .042$ ) para la subescala de psicopatología general (PANSS-PG).

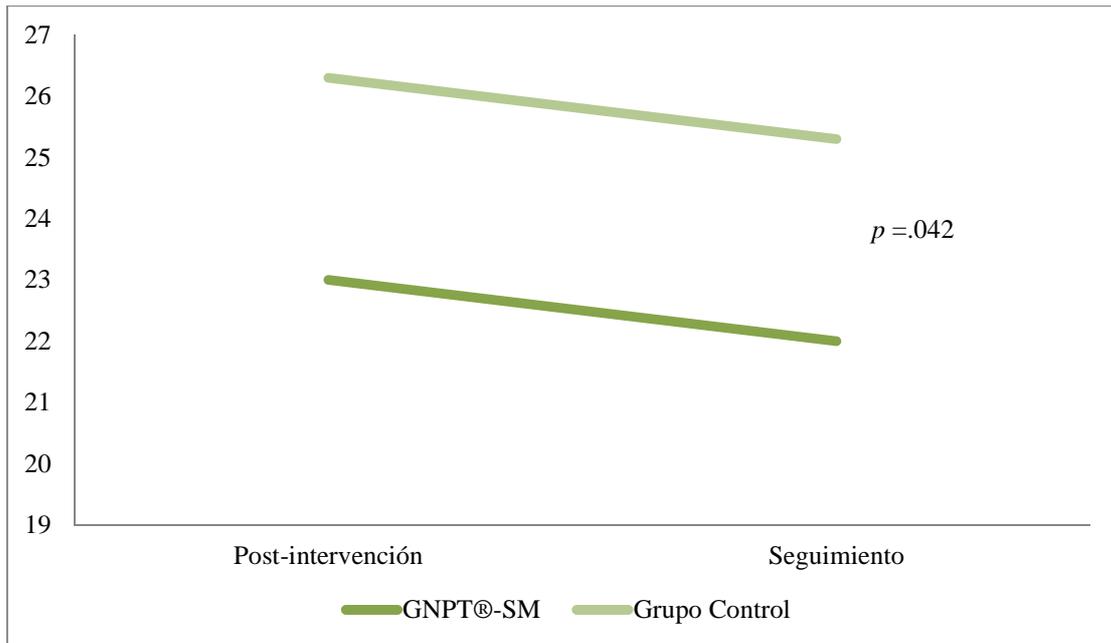


Figura 18. Mantenimiento del efecto en la psicopatología general (PANSS-PG).

En relación a los síntomas depresivos (Calgary), el análisis post-tres meses mostró disminución en las puntuaciones tanto para el grupo control como para el grupo GNPT®-SM. Aunque ambos mostraron menor sintomatología, no se alcanzó significación estadística (ver tabla 21).

Resultados similares se obtuvieron para los síntomas ansiosos (STAI). El análisis del mantenimiento del efecto mostró una disminución de las puntuaciones para ambos grupos. Tal y como se observa la tabla 21, la disminución fue más acusada para el grupo control.

Respecto a los valores para la calidad de vida (QOLI) y para la funcionalidad social (SFS), se observó un aumento sin significación estadística de las puntuaciones medias, tanto para el grupo control como para el grupo GNPT®-SM. En la tabla 21 se presentan los resultados para estas variables.

Por último destacar que en la valoración de la actividad general (EEAG) el análisis post-tres meses mostró significación estadística a favor del grupo GNPT®-SM ( $p = .030$ ). Tal y como se ilustra en la figura siguiente (ver figura 19), ambos grupos mostraron un aumento de las puntuaciones en la valoración a los tres meses.

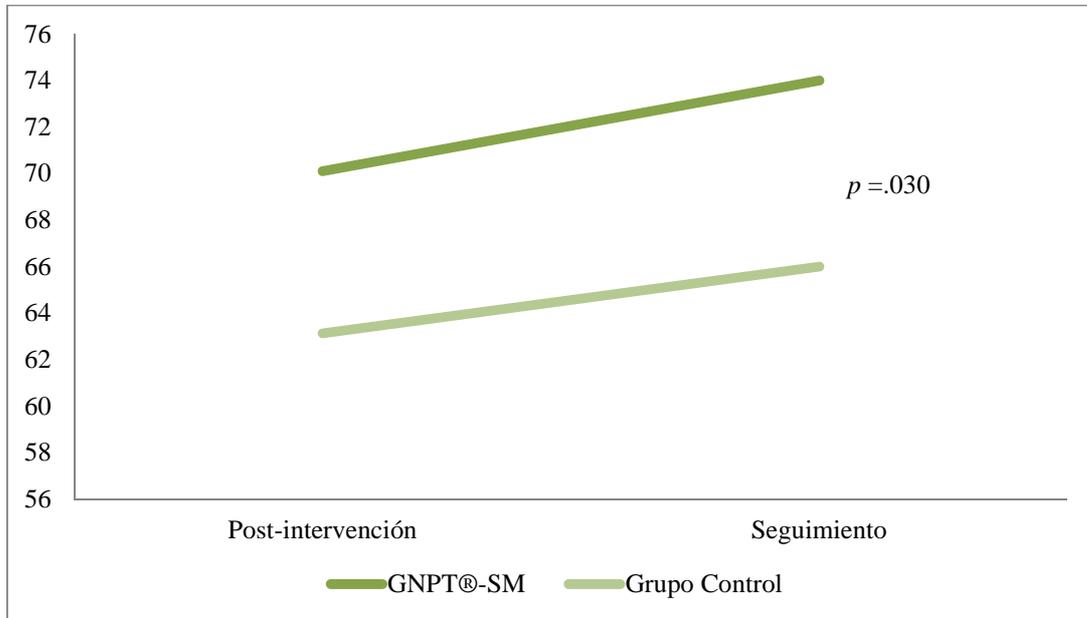


Figura 19. Mantenimiento del efecto en actividad global (EEAG).

***Resumen de los resultados para el mantenimiento de la efectividad en las variables clínicas, calidad de vida y funcionalidad***

El análisis del mantenimiento del efecto, en su valoración a los tres meses, mostró una disminución global en las puntuaciones de sintomatología psicótica, ansiosa y depresiva para ambos grupos.

Se obtuvo significación estadística a favor del grupo GNPT®-SM, para la variable de psicopatología general (PANSS-PG). Las diferencias significativas observadas en el análisis post-intervención para las escalas de ansiedad (STAI) y depresión (Calgary) no se mantuvieron para el análisis a los tres meses.

Se obtuvieron mayores puntuaciones en las escalas de funcionalidad y calidad de vida tanto para el grupo control como para el grupo GNPT®-SM. Los resultados mostraron diferencias significativas a favor del grupo GNPT®-SM, para el nivel de actividad global (EEAG).

#### *5.4.2. Mantenimiento del efecto sobre las variables cognitivas*

En la evaluación de seguimiento se observó mantenimiento global de las puntuaciones para la mayoría de las funciones cognitivas estudiadas. A continuación se muestran los resultados del mantenimiento de la efectividad a los tres meses sobre las medidas neurocognitivas estudiadas.

##### *5.4.2.1. Mantenimiento del efecto sobre la atención, la velocidad de procesamiento y las habilidades viso-espaciales*

En el análisis del mantenimiento del efecto se observó un aumento global de las puntuaciones para el dominio de atención, tanto para el grupo control como para el grupo GNPT®-SM (ver tabla 22).

Respecto a la velocidad de procesamiento, se observó tendencia al mantenimiento, sin alcanzarse significación estadística, tanto en el grupo control como en el grupo GNPT®-SM. Se obtuvieron resultados similares para el dominio de habilidades viso-espaciales (ver tabla 22).

Tabla 22  
Mantenimiento del efecto para atención, velocidad de procesamiento y las habilidades viso-espaciales

Ítems evaluados	Post Intervención		Seguimiento 3 meses		U	p
	Grupo	Grupo	Grupo	Grupo		
	Control (n=41)	GNPT@-SM (n=54)	Control (n=15)	GNPT@-SM (n=33)		
	M(DT)	M(DT)	M(DT)	M(DT)		
<i>Atención</i>						
CPT <sup>1</sup> omisiones	9.05(16.27)	4.93(8.51)	3.36(6.16)	3.28(5.75)	205.00	.641
CPT comisiones	13.11(7.39)	14.17(7.07)	13.21(6.52)	13.84(7.68)	217.00	.867
CPT HRT <sup>2</sup>	422.95(65.59)	413.02(57.82)	396.79(39.72)	410.6(106.89)	228.00	.924
CPT d' <sup>3</sup>	0.77(0.45)	0.75(0.38)	0.75(0.3)	1.7(5.37)	208.00	.702
CPT Perseveraciones	4(11.8)	1.21(1.76)	3(6.04)	0.75(1.5)	290.00	.077
CPT HRT block change <sup>4</sup>	0.05(0.09)	0.05(0.1)	0.62(2.41)	0.02(0.07)	147.00	.065
<i>Velocidad de procesamiento</i>						
TMT <sup>5</sup> parte A	42.22(17.27)	35.43(14.83)	30.8(10.11)	33.97(12.46)	216.00	.483
TMT parte A (errores)	0.09(0.29)	0.03(0.16)	0.06(0.35)	0.27(0.46)	304.00	<b>.018</b>
WAIS-III <sup>6</sup> Clave Números	56.61(15.56)	56.11(11.99)	63.13(15.24)	60.7(12.76)	273.50	.563
Stroop <sup>7</sup> Palabra	91(16.03)	103.14(19.72)	98.87(14.37)	105.39(24.67)	230.00	.697
Stroop Color	61(12.98)	70(10.97)	64.53(10.28)	70.67(13.52)	183.00	.151
<i>Habilidades viso-espaciales</i>						
WAIS-III Cubos	36.52(14.77)	43.51(10.83)	37.8(15.37)	43.73(11.69)	196.00	.252

Nota. <sup>1</sup>Continuous Performance Test, IP Version (Conners, 1995); <sup>2</sup>Tiempo de reacción (HRT) Continuous Performance Test, IP Version (Conners, 1995); <sup>3</sup>Detectability (d') Continuous Performance Test, IP Version (Conners, 1995); <sup>4</sup>Tiempo de reacción en cambio de bloque (HRT) Continuous Performance Test, IP Version (Conners, 1995); <sup>5</sup>Trail Making Test parte A (Reitan, 1992); <sup>6</sup>WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale – 3ª edición; <sup>7</sup>Stroop test (Golden 1994).

En el análisis del mantenimiento de la efectividad para el test TMT-A, y tal y como se observa en la tabla anterior (tabla 22), se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo control ( $p = .018$ ) en relación al total de errores cometidos.

Respecto a la velocidad de procesamiento se observó un aumento global de las puntuaciones tanto en el grupo control, como en el grupo GNPT®-SM (ver figura 20).

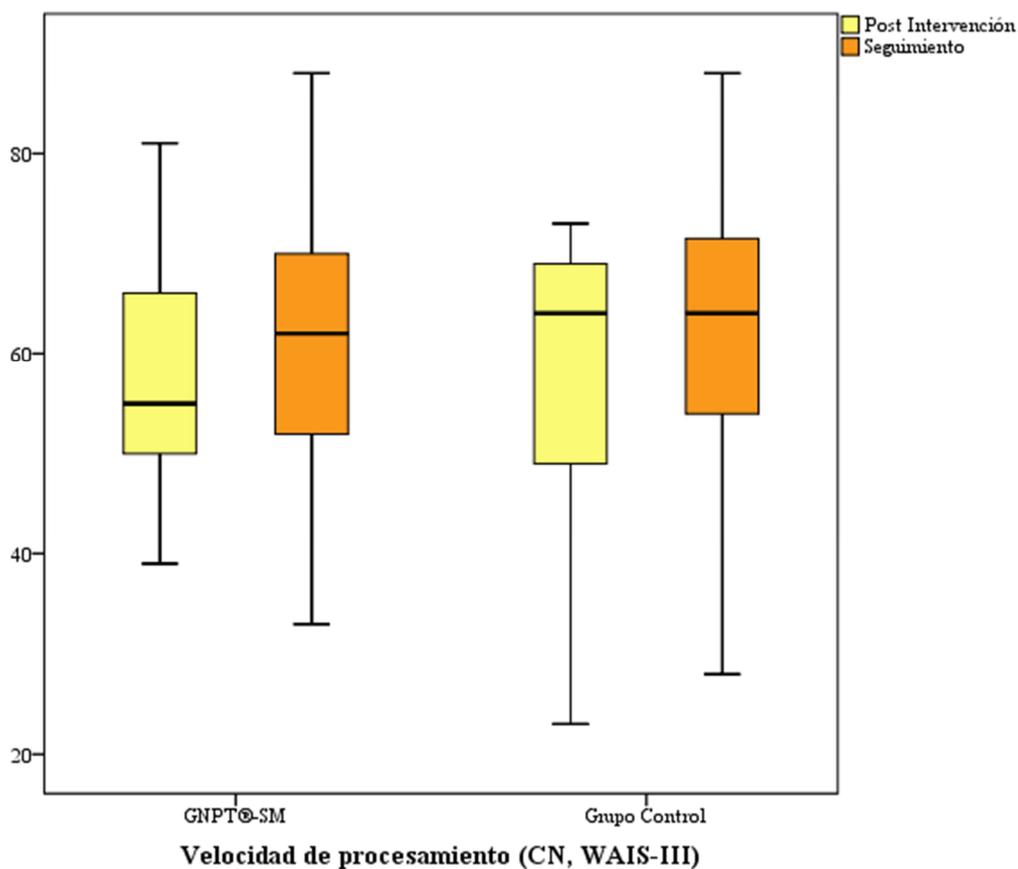


Figura 20. Mantenimiento del efecto en la velocidad de procesamiento (CN, WAIS-III).

#### *5.4.2.2. Mantenimiento del efecto sobre la memoria verbal y memoria visual*

En el análisis post-tres meses se observó una tendencia general al mantenimiento de las puntuaciones de memoria para el grupo GNPT®-SM. Tal y como se observa en la tabla 23, se detectó una leve disminución para las escalas de memoria verbal, y tendencia al aumento para las pruebas de memoria visual.

En cambio para el grupo control el análisis de seguimiento mostró un aumento de las medias para la mayoría de las escalas de memoria verbal y una tendencia a la disminución en los test de memoria visual (ver tabla 23).

A continuación se muestran con mayor detalle los resultados obtenidos para el mantenimiento del efecto en ambos dominios cognitivos.

Tabla 23  
Mantenimiento del efecto para memoria verbal y visual.

Ítems evaluados	Post Intervención		Seguimiento 3 meses		U	p
	Grupo Control	Grupo GNPT®-SM	Grupo Control	Grupo GNPT®-SM		
	(n=41)	(n=54)	(n=15)	(n=33)		
	M(DT)	M(DT)	M(DT)	M(DT)		
<i>Memoria verbal y aprendizaje</i>						
WAIS-III <sup>1</sup> Dígitos directos	7.43(1.88)	9.24(2.09)	7.73(2.05)	9.06(2.44)	170.00	.080
WMS-III Textos I (inmediata)	26.5(9.72)	33.94(11.47)	30.47(11.1)	34.15(10.88)	203.50	.327
WMS-III Textos I <sup>2</sup>	15.95(6.46)	19.54(7.65)	18.6(7.33)	20.45(6.9)	217.50	.504
WMS-III Porcentaje retención I	3.41(2.59)	5.49(3.13)	3.93(2.96)	3.58(2.68)	257.50	.823
WMS-III Textos II <sup>3</sup> (diferida)	14.23(5.68)	19.17(8.98)	17.73(9)	18.36(8.64)	236.50	.806
WMS-III Textos II reconocimiento	22.27(3.74)	24.14(2.98)	22.6(3.14)	24.3(3.2)	175.50	.107
WMS-III Porcentaje retención II	76.2(17.12)	76.17(25.14)	76.1(22.79)	72.95(22.72)	264.50	.656
RAVLT memoria inmediata <sup>4</sup>	4.87(2.05)	5.29(1.62)	4.87(1.81)	6(1.66)	154.50	<b>.036</b>
RAVLT aprendizaje <sup>5</sup>	41.26(11.69)	44.54(9.41)	44(11.62)	46.81(9.83)	208.00	.379
RAVLT interferencia <sup>6</sup>	8.39(3.74)	9.29(2.77)	8.73(3.69)	9.09(2.94)	227.50	.655
RAVLT diferida libre <sup>7</sup>	6.86(3.89)	8.14(3.42)	8.67(3.98)	8.06(3.4)	270.00	.615
RAVLT reconocimiento	12.77(2.78)	13.26(1.82)	13.47(1.85)	12.91(2.07)	291.00	.321
<i>Memoria visual y aprendizaje</i>						
WMS-III Dibujos I (inmediata)	81.81(18.49)	86.44(17.18)	82.07(17.87)	87.84(13.66)	204.50	.417
WMS-III Dibujos II (diferida)	62.48(24.86)	64.62(22.2)	61.67(27.78)	72.06(22.95)	186.50	.222
WMS-III Dibujos (reconocimiento)	44.79(2.62)	44.43(3.41)	44.13(3.34)	44.84(3.28)	200.00	.442

Nota. <sup>1</sup>WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scale – 3ª edición; <sup>2</sup>recuerdo verbal diferido Wechsler Memory Scale, 3ª edición (Wechsler, 1987); <sup>3</sup>memoria verbal a largo plazo; <sup>4</sup>memoria verbal inmediata-recuerdo libre, ensayo 1 de la RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; <sup>5</sup>aprendizaje verbal (ensayos 1-5) RAVLT; <sup>6</sup>memoria verbal diferida-post interferencia RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; <sup>7</sup>memoria largo plazo-recuerdo libre RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test.

Para la prueba de dígitos directos (WAIS-III), si bien se observaron diferencias significativas en la evaluación post-intervención ( $p = .003$ ) éstas no se mantuvieron en la valoración a los tres meses ( $p = .080$ ), en la cual el grupo control aumentó las puntuaciones frente al mantenimiento de las mismas para el grupo GNPT®-SM.

En el test Textos, para su forma de recuerdo diferido (WMS-III), las diferencias significativas observadas en la evaluación post-intervención a favor del grupo GNPT®-SM ( $p = .026$ ) no se mantuvieron en la valoración a los tres meses ( $p = .327$ ). Tal y como se muestra en la figura siguiente (ver figura 21), se observó un aumento de las puntuaciones para el grupo control frente al mantenimiento del grupo GNPT®-SM.

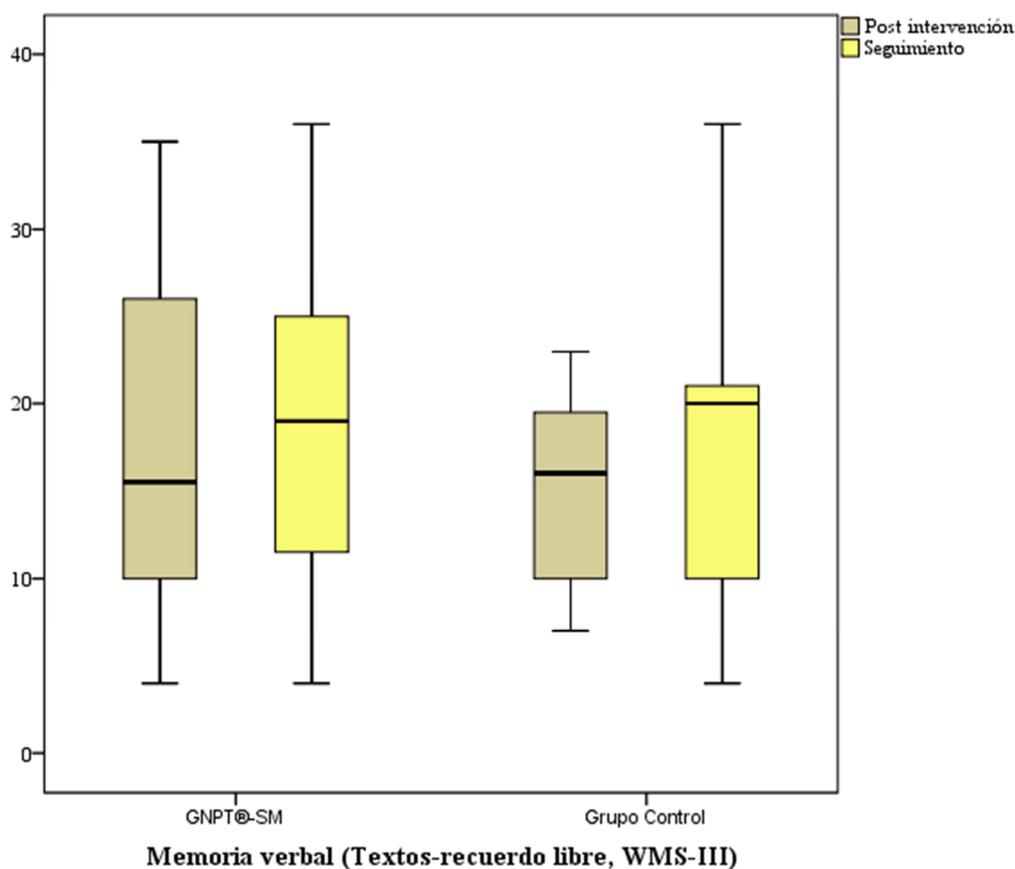


Figura 21. Mantenimiento del efecto en la memoria verbal diferida (Textos Recuerdo WMS-III).

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo GNPT®-SM ( $p = .036$ ) para la memoria verbal inmediata, evaluada a través de la prueba RAVLT-ensayo 1.

Tal y como se observa en la figura siguiente (figura 22) se observó un aumento de las puntuaciones para el grupo GNPT®-SM frente al mantenimiento del rendimiento para el grupo control.

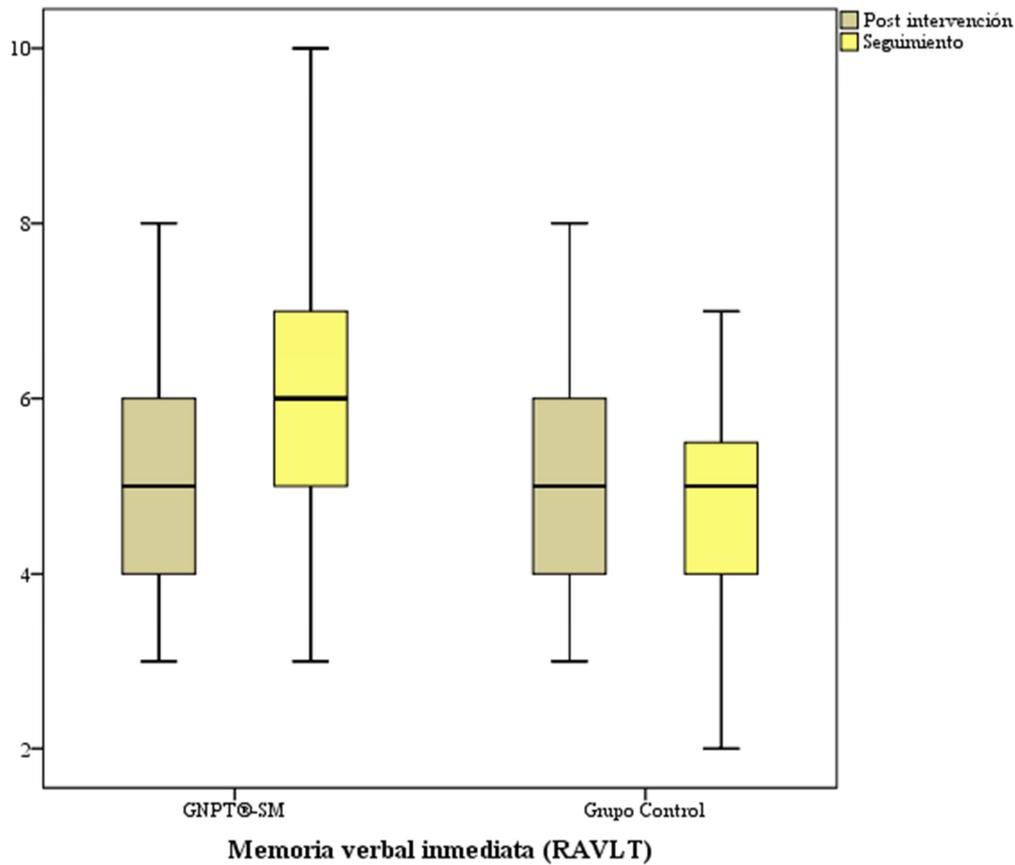


Figura 22. Mantenimiento del efecto sobre la memoria verbal inmediata (RAVLT, ensayo 1).

Sin embargo, en la evaluación del recuerdo verbal diferido para la prueba RAVLT-ensayo-7, la significación estadística que se observó en el análisis post-intervención ( $p = .041$ ), no se mantuvo para el análisis a los 3 meses ( $p = .753$ ).

#### *5.4.2.3. Mantenimiento del efecto sobre las funciones ejecutivas*

El análisis post-tres meses para las funciones ejecutivas reveló en el grupo GNPT®-SM tendencia global al mantenimiento de las puntuaciones. En cambio, tal y como se muestra en la tabla siguiente (tabla 24), para el grupo control se observó un aumento para las pruebas aunque no se obtuvo significación estadística. A continuación se exponen los resultados para el dominio de funciones ejecutivas.

Tabla 24  
Mantenimiento del efecto para funciones ejecutivas

Ítems evaluados	Post Intervención		Seguimiento 3 meses		U	p
	Grupo	Grupo	Grupo	Grupo		
	Control (n=41) M(DT)	GNPT@-SM (n=54) M(DT)	Control (n=15) M(DT)	GNPT@-SM (n=33) M(DT)		
<i>Funciones ejecutivas</i>						
<i>Memoria de trabajo</i>						
WAIS-III <sup>1</sup> Dígitos inversos	4.7(1.55)	6.64(2.07)	5.27(1.75)	6.48(2.32)	168.50	.075
WMS-III Local. espacial <sup>2</sup> (dir)	7.77(1.85)	9(1.81)	7.73(2.15)	9.13(1.66)	153.50	<b>.043</b>
WMS-III Local. espacial <sup>3</sup> (inv)	6.82(2.34)	7.82(1.83)	6.4(1.8)	7.59(1.74)	152.00	<b>.040</b>
TMT parte B <sup>4</sup>	99.09(40.48)	89.49(34.58)	82(54.14)	89.45(32.15)	201.50	.306
TMT B-A <sup>5</sup>	57.23(27.47)	55.11(27.91)	51.33(58.01)	58.15(28.04)	96.50	.446
<i>Fluencias</i>						
Fonética (PMR) <sup>6</sup>	32.36(9.15)	37.15(12.65)	35.43(9.99)	36.64(11.25)	217.50	.753
Semántica (Animales) <sup>7</sup>	17.41(4.63)	17.24(3.74)	17(3.55)	17.12(3.4)	22.50	.842
<i>Planificación</i>						
TOL <sup>8</sup> Movimientos	30.73(19.86)	34.36(18.61)	27.57(22.59)	33.34(19.56)	186.00	.364
TOL Correctas	4.41(2.72)	4.43(2.25)	6.57(4.73)	4.22(2.38)	295.00	.087
TOL tiempo inicio	55.55(63.17)	58.33(58.35)	45.86(39.22)	71.19(59.37)	162.00	.139
TOL tiempo ejecución	292.68(137.29)	248.86(85.41)	238.07(164)	246.13(140.57)	177.50	.267
TOL tiempo resolución tarea	344.32(150.11)	307.19(102.45)	283.93(158.26)	317.31(168.41)	164.00	.152
TOL Violación I	0.77(1.34)	0.41(0.99)	0.14(0.53)	0.5(0.76)	166.00	.072
TOL Violación tiempo	0.86(1.21)	0.62(0.92)	1(1.75)	0.63(1.5)	248.00	.502

-Resultados-

*Razonamiento y resolución de problemas*

WCST <sup>9</sup> Total Errores	27.81(18.47)	24.35(18.23)	22.64(19.63)	27.17(25.3)	187.50	.688
WCST Respuestas Perseverantes	15(11.7)	13.78(12.94)	11(7.85)	13.86(13.54)	184.00	.620
WCST Errores Perseverantes	13.38(9.38)	12.39(10.29)	10(7.03)	12.03(10.98)	187.50	.685
WCST Errores no Perseverantes	14.38(10.35)	11.91(8.8)	12.64(12.93)	15.14(17.88)	192.00	.775
WCST Categorías	4.71(2.03)	5.43(1.2)	5(1.92)	4.76(1.88)	225.00	.510
WCST Intento 1 Categoría	29.81(34.21)	19.48(17.2)	30.36(39.81)	19.79(23.93)	192.00	.769
WCST Fallo Set <sup>10</sup>	1.05(1.32)	1.22(1.13)	0.79(1.19)	0.83(1.23)	194.50	.805
Stroop <sup>11</sup> Palabra-Color	39.86(9.63)	42.74(10.61)	38.87(8.41)	44.58(11.7)	177.00	.116
Stroop Interferencia	3.73(6.5)	1.04(8.81)	-0.08(4.55)	2.59(8.67)		

*Nota.* <sup>1</sup>Escala Wechsler de Inteligencia para adultos, 3ªedición-revisada (WAIS-III-R, Wechsler, 1997); <sup>2</sup>Localización espacial orden directo-Escala Wechsler de memoria, 3ªedición (WMS-III, Wechsler, 1987); <sup>3</sup>Localización espacial orden inverso-WMS-III; <sup>4</sup>Trail Making Test-parte B (Reitan, 1992); <sup>5</sup>Trail Making Test-índice B-A (Reitan, 1992); <sup>6</sup>Fluencia verbal-fonética (Spreen and Strauss, 1991); <sup>7</sup>Fluencia verbal-semántica (Spreen and Strauss, 1991); <sup>8</sup>Test Torre de Londres (TOL, Shallice 1982); <sup>9</sup>Wisconsin Card Sorting Test (WCST, Grag and Berg, 2003); <sup>10</sup>WCST-fallo en mantener el set (Grag and Berg, 2003); <sup>11</sup>Stroop test (Golden 1994).

El análisis post-tres meses para la escala dígitos inversos (WAIS-III) no mostró significación estadística ( $p = .075$ ), de modo que las diferencias observadas en la valoración post-intervención ( $p = .012$ ) no se mantuvieron para el análisis de seguimiento.

Tal y como se observa en la figura siguiente (figura 23) el grupo control mostró un leve aumento en las puntuaciones frente al mantenimiento de las mismas para el grupo GNPT®-SM.

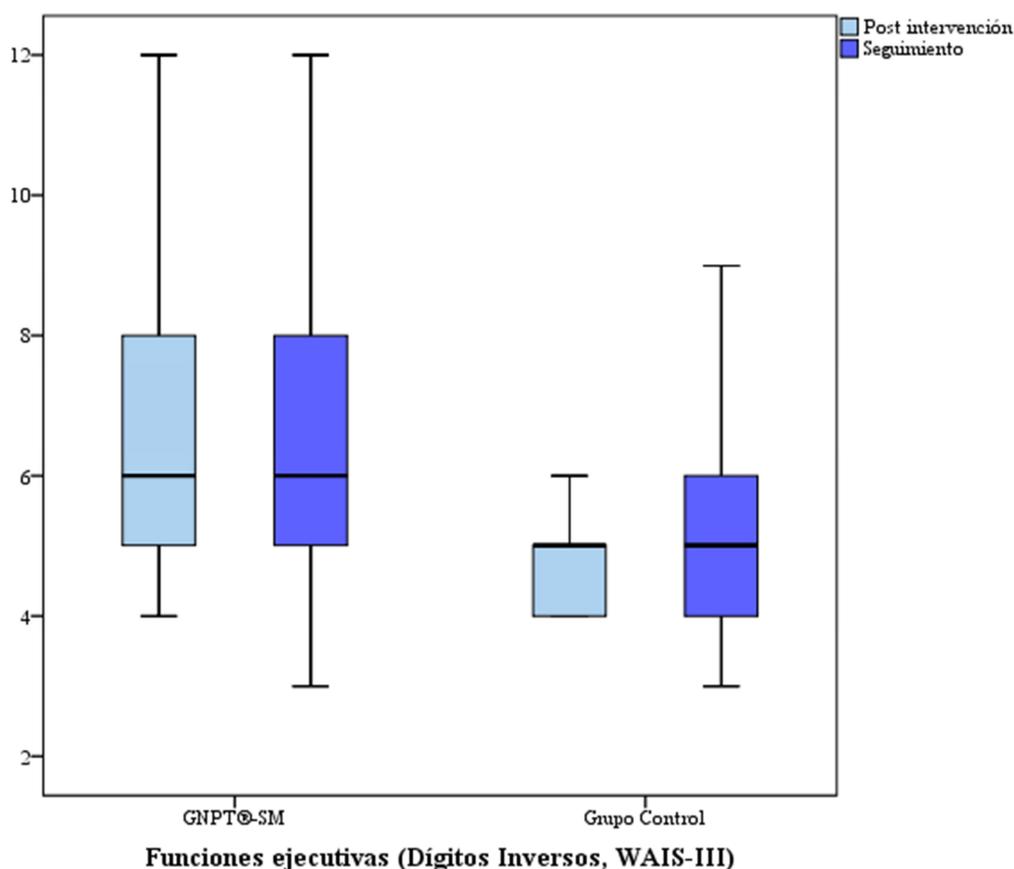


Figura 23. Mantenimiento del efecto sobre la memoria de trabajo (dígitos inversos, WAIS-III).

Para la prueba TMT-parte B y para el índice TMT B-A se obtuvieron resultados similares, tal y como se muestra en la tabla 24. Si bien ambas puntuaciones mostraron diferencias significativas en su valoración post-intervención ( $p = .001$  y  $p = .003$ , respectivamente), éstas no se mantuvieron en el seguimiento a los tres meses ( $p = .306$  y  $p = .446$ , respectivamente).

Para finalizar, añadir que en el análisis post-tres meses se observaron diferencias estadísticamente significativas, para la prueba de localización espacial (WMS-III), tanto en su formato de orden directo ( $p = .043$ ), como en su versión orden inverso ( $p = .040$ ). Tal y como se observa en la figura siguiente (figura 24), en la versión orden directo se detectó un aumento de las puntuaciones para el grupo GNPT®-SM y mantenimiento de las mismas para el grupo control. En cambio, en su formato orden indirecto se observó disminución de las puntuaciones para el grupo control frente a un mantenimiento del rendimiento para el grupo GNPT®-SM (ver figura 24).

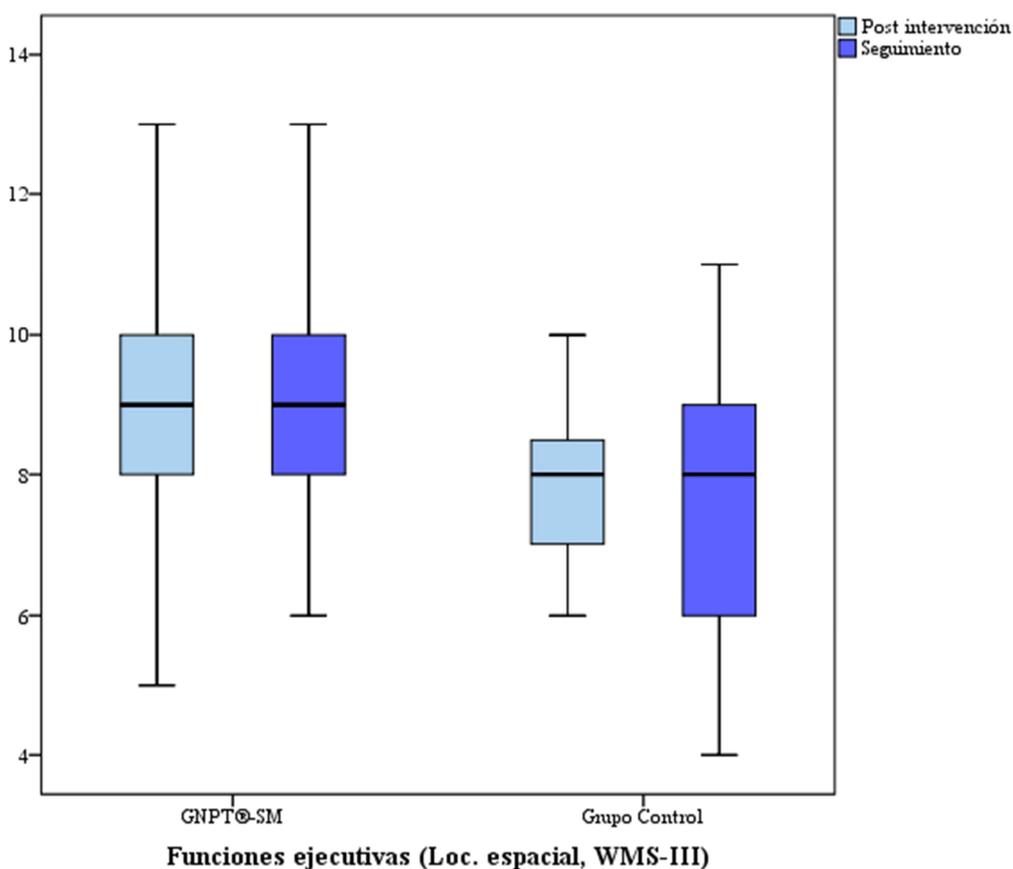


Figura 24. Mantenimiento del efecto sobre la memoria de trabajo (localización esp., WMS-III).

***Resumen de los resultados para el mantenimiento de la efectividad en las variables neurocognitivas***

En el análisis de seguimiento se observó una tendencia al mantenimiento de la efectividad para la mayoría de los dominios cognitivos.

Para las variables de atención se detectó un aumento global de las puntuaciones tanto para el grupo control como para el grupo GNPT®-SM. Se obtuvieron diferencias significativas, a favor del grupo control para la prueba TMT-A en relación al total de errores cometidos. Respecto a la velocidad de procesamiento y habilidades visoespaciales, se observó mantenimiento de las puntuaciones en ambos grupos.

El análisis para la memoria verbal reveló tendencia al mantenimiento del efecto para el grupo GNPT®-SM, y aumento de las puntuaciones para el grupo control. Se detectaron diferencias significativas, a favor del grupo control para la memoria inmediata en su evaluación con el test RAVLT. En relación a la memoria visual se observó tendencia al mantenimiento del efecto para el grupo control y un leve aumento en las puntuaciones para el grupo intervención.

Respecto al dominio cognitivo de funciones ejecutivas, el análisis mostró tendencia global al mantenimiento del efecto para ambos grupos. No obstante, se observó cierta disminución en las puntuaciones del grupo GNPT®-SM para algunas subescalas de memoria de trabajo y fluencias, frente a las mayores puntuaciones obtenidas para el grupo control. Se detectaron diferencias significativas, a favor del grupo GNPT®-SM para la prueba localización espacial (WMS-III) en su formato de orden directo, y asimismo en su versión de orden inverso .

### ***Resumen del capítulo de mantenimiento del efecto***

Para concluir este capítulo destacar que el análisis de seguimiento a los tres meses mostró tendencia al mantenimiento del efecto para diversas variables clínicas, así como para la funcionalidad y las variables neurocognitivas.

En el análisis post-tres meses se observó una disminución de la sintomatología clínica en general, tanto para el grupo control como para el grupo GNPT®-SM. Se detectó significación estadística a favor del grupo intervención, para la variable de psicopatología general (PANSS-PG).

El estudio del mantenimiento del efecto para las escalas de funcionalidad y calidad de vida reveló mayores puntuaciones en ambos grupos. Se obtuvieron diferencias significativas a favor del grupo GNPT®-SM para el nivel de actividad global (EEAG).

Se observó mantenimiento de la efectividad para varios dominios neurocognitivos, obteniéndose significación estadística para las siguientes escalas:

- en el dominio de atención se obtuvieron diferencias significativas para la prueba TMT-A (índice de errores cometidos), a favor del grupo control
- respecto a la memoria verbal se detectó significación estadística a favor del grupo control en su formato de memoria inmediata (RAVLT)
- en el análisis de las funciones ejecutivas, concretamente para la memoria de trabajo, se obtuvieron diferencias significativas a favor del grupo GNPT®-SM en la prueba localización espacial, en su versión de orden directo, y del mismo modo para su formato de orden inverso.

## CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad del GNPT®-SM en la rehabilitación de la neurocognición para las fases iniciales de la esquizofrenia y trastorno esquizoafectivo. Para ello se realizó un estudio de intervención y su posterior análisis para el mantenimiento del efecto a los tres meses. A lo largo de este capítulo se exponen y se debaten los principales hallazgos del trabajo.

### 6.1. MUESTRA Y EVALUACIÓN BASAL

El estudio partió de una muestra de 95 sujetos con una pérdida en el post-tratamiento cerca del 36%. En la evaluación de seguimiento, a los tres meses desde la finalización de la intervención, la tasa de abandono se incrementó en aproximadamente el 30%, quedando compuesta finalmente por 48 pacientes.

En su mayor parte los abandonos del estudio se debieron a la agudización de los síntomas psicóticos o por recaída (n=10), requiriendo en estos casos de ingreso psiquiátrico (n=6) y/o reajuste del tratamiento de base. El segundo motivo más común de abandono fue por la baja adherencia a la intervención (n=7), que se estableció para aquellos casos que no superaron las 15 horas de tratamiento.

El elevado porcentaje de abandono obtenido en este trabajo es similar a otros estudios previos. En la esquizofrenia, que es reconocida como una de las enfermedades con mayor índice de abandono del tratamiento, la falta de *insight* y la baja adherencia terapéutica suelen ser las principales causas atribuidas a este fenómeno (Grech, 2002; González-Blanch, Álvarez-Jiménez, Rodríguez-Sánchez, Pérez-Iglesias, Vázquez-Barquero, Crespo-Facorro, 2006).

Debe considerarse que a esta elevada propensión al bajo insight, se suma una dificultad añadida en el presente trabajo, por tratarse éste de una intervención clínica. Teniendo en cuenta las características de la población diana, su realización supuso un gran reto. Esta intervención requirió del desplazamiento de los pacientes al centro hospitalario varias veces a la semana, y a lo largo de un período de aproximadamente cinco meses. Como era esperable, resultó especialmente desafiante para aquellos casos

con mayor presencia de síntomas psicóticos negativos, por los trastornos de la volición asociados, y en aquellos con elevados niveles de reticencia en la aceptación del diagnóstico.

Téngase en cuenta que, este estudio se enmarca en las fases iniciales de la esquizofrenia, período habitualmente caracterizado por cursar con falta de conciencia de enfermedad y por presentar frecuentemente resistencia entorno al diagnóstico. Ambos factores dificultan la adherencia a los tratamientos, por lo que es habitual observar durante los primeros 5 años desde el inicio de la enfermedad elevadas tasas de abandono y recaídas (Ruiz-Iriondo, Salaberria y Echeburua, 2013). Este contexto y en consonancia con nuestros resultados, la baja adherencia al tratamiento y la elevada tendencia al abandono del mismo, se reafirman como importantes retos para las intervenciones en los primeros episodios de la esquizofrenia.

Regresando al motivo de este capítulo, en el marco del protocolo de evaluación se incluyó la entrevista semiestructurada SCID-I (First et al. 1997) para corroborar la estabilidad del diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Se excluyeron un total de 29 casos por presentar otros trastornos del Eje I (DSM-IV, 2002) distintos a éstos, tales como trastorno por abuso de sustancias o trastornos afectivos asociados. Entre otros motivos de exclusión destacaron, las puntuaciones elevadas para los síntomas psicóticos positivos (PANSS-P >4), o dificultades en la comprensión del idioma. La exclusión del estudio de aquellos casos que presentaron dificultades en el conocimiento del idioma, se justificó por no poder considerarse con fiabilidad los resultados cognitivos. Como ya se deduce, esto es debido a la elevada interferencia que el lenguaje ejerce en el rendimiento de la exploración neuropsicológica del presente trabajo.

Con el fin de conocer el grado de deterioro basal de los participantes, se evaluó el nivel premórbido a través de la escala PAS (Birchwood et al. 1990). La PAS permitió estudiar el nivel de funcionamiento y de ajuste global en el año previo al inicio de los síntomas. Tanto en el grupo control como en el grupo GNPT®-SM el nivel máximo de ajuste premórbido se alcanzó durante la adolescencia temprana (entre los 12 y los 15 años), es decir, los primeros síntomas aparecieron durante la adolescencia tardía (entre

los 16 y 18 años). De modo que, se observó un declive en las puntuaciones de la edad adulta (desde los 19 años en adelante), coincidiendo en tiempo para la mayoría de los pacientes con el diagnóstico de esquizofrenia (APA, 2000).

En referencia a las características sociodemográficas, la distribución desproporcional del género, con una amplia representación masculina, así como la edad media en ambos grupos, fueron esperables. Teniendo presente que el estudio se enmarca en las fases iniciales de la esquizofrenia, estas características son similares a la mayoría de los trabajos que valoran estas etapas de la enfermedad (Norman et al. 2001).

Aunque por el tipo de diseño aleatorio se preveía una distribución muy homogénea de las variables tras la asignación, se decidió comprobar que las diferencias en las variables exploradas no tuvieran significación estadística. No se observaron diferencias significativas entre los grupos para las variables sociodemográficas evaluadas, a excepción del nivel académico alcanzado, que sí mostró significación estadística ( $p = .023$ ). Los estudios de bachillerato resultaron los más representativos en ambos grupos, seguido de los secundarios. En el momento de la inclusión al estudio, la mayoría de los participantes estudiaban o se mantenían en activo laboralmente (62%).

## **6.2. EL IMPACTO DE LA INTERVENCIÓN vs. LA EVOLUCIÓN DEL GRUPO CONTROL**

Los pacientes con diagnóstico reciente de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo fueron asignados aleatoriamente a recibir un máximo de 45 horas de RC a través del programa GNPT®-SM o, aleatorizados a un grupo control, consistente en tareas informatizadas y material audiovisual. Las medidas de efectividad se registraron a través escalas de evaluación clínica, funcional, de calidad de vida y un extenso protocolo de exploración neuropsicológica.

Los hallazgos empíricos del presente ensayo multicéntrico demostraron que la intervención GNPT®-SM, permite una mejora en la neurocognición de los pacientes con diagnóstico reciente de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo. Asimismo, indicaron que los beneficios se extienden al estado clínico y a la funcionalidad.

Es importante tener en cuenta que las diferencias localizadas en la evaluación basal, las cuales ocurrieron tras la asignación aleatoria, podrían limitar el tamaño del efecto del tratamiento. Entre ellas destacamos que el grupo intervención obtuvo mejores puntuaciones en las medidas cognitivas basales y, en el grupo control se detectó mayor nivel de CI premórbido.

### **6.2.1. Psicopatología y funcionalidad**

El programa GNPT®-SM mostró que la RC incide beneficiosamente sobre la autonomía funcional y la sintomatología global del paciente, aunque debe tenerse en cuenta que en el presente trabajo los resultados de efectividad para la sintomatología psicótica en concreto, fueron débiles. A pesar de que se observó una reducción de los síntomas psicóticos positivos, de los síntomas negativos y de la psicopatología general, no se logró alcanzar significación estadística.

Se hallan en la literatura numerosas publicaciones que ya revelan la dificultad en la extensión de los beneficios de la RC a los síntomas psicóticos (McGurk et al. 2007; Wykes et al. 2011). Destaca el reciente metanálisis de Mohammadi et al. (2014), en el que alertan de la falta de efectividad de los programas informatizados para la mejora de los síntomas psicóticos. Sin embargo, trabajos previos como el de Twamley, Jestey y Bellack (2003), aportan resultados positivos en la efectividad de la RC sobre la sintomatología psicótica. Del mismo modo, la CET ha demostrado en numerosas ocasiones evidencia en la mejora clínica, especialmente para los síntomas negativos (Eack et al. 2009; Eack et al. 2010; Eack et al. 2011). Las discrepancias en los resultados puede deberse a la falta de homogeneidad en las características clínicas de las muestras. Mientras algunos trabajos incluyen pacientes en estabilidad psicopatológica, otras intervenciones se llevan a cabo en las unidades de hospitalización. Asimismo, de forma frecuente se observan intervenciones en poblaciones que se extienden más allá de los primeros episodios de la esquizofrenia, incluyendo fases crónicas de la enfermedad.

A pesar de estos discretos resultados para los síntomas psicóticos, el presente trabajo demostró que la intervención GNPT®-SM genera mejoras relevantes en la clínica ansiosa y en la sintomatología depresiva. Los efectos positivos se muestran en consonancia con trabajos previos como el de Vita et al. (2011a) o el metanálisis de

McGurk et al. (2007), en los que se señalan los beneficios que la RC ejerce para la clínica ansioso-depresiva.

Tras la intervención GNPT®-SM se observó mejora, aunque con tamaños del efecto medios, para la calidad de vida, así como también sobre la funcionalidad social y en el nivel de actividad global. Los beneficios en la calidad de vida incluyeron ámbitos relevantes para las AVD, tales como la calidad de las actividades cotidianas, la calidad de las relaciones familiares y sociales, o la atribuida al trabajo. El mayor aumento logrado tras la intervención, para esta variable, correspondió a la mejora en el nivel de salud autoreportado por los pacientes. La intervención GNPT®-SM ofreció, asimismo, beneficios sobre el nivel de funcionalidad social y al mismo tiempo, aumentó significativamente el nivel de actividad general. En esta línea, son varias las publicaciones previas que recogen la extensión de los beneficios de la RC sobre variables como la calidad de vida o el funcionamiento global (Poletti et al. 2010; Vita et al. 2011a; Wykes et al. 2007). Es posible que la mejoría cognitiva observada en el grupo GNPT®-SM permita una valoración más adecuada de su salud mental en general, y al mismo tiempo, es probable que la RC refuerce los beneficios obtenidos del resto de opciones terapéuticas (psicoterapia individual, grupal, farmacológica, etc.).

Téngase en cuenta, no obstante, que los resultados obtenidos en esta tesis han sido débiles respecto a la generalización del efecto en la cotidianidad. Probablemente, y tal y como señalan varios trabajos en el ámbito, este hecho responda a la necesidad de complementar la GNPT®-SM con otras rehabilitaciones, como por ejemplo de tipo laboral, u ocupacional. Son numerosas las publicaciones que demuestran que los tamaños del efecto se ven notablemente aumentados en aquellas intervenciones de RC que se complementan con otros soportes. Destacan en esta línea los metanálisis de McGurk et al. (2007) y Wykes et al. (2011), o la revisión de Medalia et al. (2013).

### **6.2.2. Neurocognición**

El presente trabajo aporta evidencia empírica sobre la efectividad de la GNPT®-SM en el rendimiento cognitivo global de los primeros episodios de la esquizofrenia. Los beneficios fueron especialmente notorios para las funciones ejecutivas y para la memoria verbal. Sin embargo, a pesar de observarse mejoras en el rendimiento para el

conjunto de los test, se detectó ausencia de cambio para la memoria visual, la atención y la velocidad del procesamiento. Estos datos contrastan con estudios previos en los cuales se reporta evidencia de efectividad de la RC para prácticamente todas las medidas cognitivas (Bellucci et al. 2003; Cavarallo, 2009; Wykes et al. 2001; Kurtz et al. 2015).

#### *Rehabilitación cognitiva y memoria visual*

Tras la intervención GNPT®-SM se observó un mayor rendimiento en las pruebas de evaluación de la memoria visual inmediata y diferida, a pesar de que no se alcanzó significación estadística.

La memoria visual se trata de un dominio cognitivo que ha mostrado resultados controvertidos en las distintas publicaciones. En consonancia con nuestros resultados, la falta de efectividad para la memoria visual ha sido reportada previamente en intervenciones de tipo informatizadas como el RehaCom (Amato et al. 2011; Mak et al. 2013). Resultados que contrastan con otras intervenciones realizadas, pues programas telemáticos tales como del NEAR (Redoblado et al. 2010; Ikezawa et al. 2012; Ikezawa et al. 2012) o del BrainStim (Penner et al. 2007; Hubacher et al. 2013), sí han demostrado resultados positivos de su efectividad para la memoria visual. Es posible que la falta de homogeneidad en los resultados se deba al uso de distintos instrumentos de medida para este dominio cognitivo.

En esta línea, debe considerarse que la falta de significación obtenida en nuestro trabajo para los resultados de memoria visual, responda a la dificultad que conlleva la evaluación del dominio en sí. Por un lado, y tal y como señalan Lezak et al. (2012), habitualmente los test disponibles requieren de la implicación de un conjunto de otras habilidades, como por ejemplo de tipo visomotor, que dificultarían la interpretación de los errores en su ejecución. De modo que un bajo rendimiento para estas pruebas podría deberse a alteraciones en la construcción, en la memoria visoespacial, a la combinación de ambas u otras habilidades implicadas. Del mismo modo sucede con las pruebas de reconocimiento visual, pues podrían deberse a un déficit en la percepción o por inatención visoespacial.

### *Rehabilitación cognitiva y atención*

Respecto a los efectos para el dominio de atención, téngase en cuenta que, a pesar de que no se obtuvieron resultados de efectividad, el rendimiento del grupo GNPT®-SM fue superior para la atención sostenida y para la atención dividida tras el tratamiento. Se obtuvieron mejores puntuaciones en los resultados para el CPT, así como también para las pruebas TMT-parte A y para algunas subescalas del WCST. Estos datos contrastan con publicaciones previas como la de Poletti et al. (2010), en la que se demuestra la efectividad que programas como la CRT ofrecen sobre el dominio atencional, o la revisión de Katsumi et al. (2015), en la que señalan la efectividad de los CARC sobre las variables atencionales.

En nuestro trabajo, y tal y como sucede con la memoria visual, a pesar de obtenerse un aumento del rendimiento para las pruebas de atención, estas mejoras no se generalizaron por no alcanzar niveles de significación. Estos datos se muestran en concordancia con el metanálisis de Wykes et al. (2011), en el que se reportan tamaños del efecto significativos para la globalidad de las funciones cognitivas a excepción de los dominios de memoria visual y de atención. Tal y como se ha referido, una posible respuesta a estas discrepancias se vincula directamente a los test seleccionados y a la dificultad inherente en la evaluación del dominio cognitivo en sí. De modo que algunas de las pruebas, entre las que destaca el CPT, implican en su ejecución muchos más procesos cognitivos que la atención.

### *Rehabilitación cognitiva y memoria verbal*

En relación a la memoria verbal, el presente trabajo demuestra la efectividad del programa GNPT®-SM para la memoria a largo plazo y para las tareas de reconocimiento. Tras la intervención, los pacientes mostraron un aumento significativo del rendimiento para las pruebas de recuerdo diferido, beneficios que se observaron tanto en los ensayos de evocación libre (WMS-III), como para la lista de palabras (RAVLT). Los efectos de efectividad de la intervención GNPT®-SM se extendieron, asimismo, a la capacidad de reconocimiento verbal.

En consonancia con nuestros resultados, la efectividad de la RC sobre la memoria verbal ha sido específicamente mencionada en trabajos previos como el de Chan et al. (2010), o en el reciente trabajo de Katsumi et al. (2015). Se trata de un dominio cognitivo que, con frecuencia, se sitúa entre las principales medidas de resultado para las intervenciones de RC. Es especialmente destacable la efectividad alcanzada para la memoria verbal en la aplicación de programas como la CRT (Wykes et al. 2007) e IPT (Vita et al. 2011a).

Nuestros resultados revelaron una mayor capacidad de aprendizaje para el grupo GNPT®-SM, siendo mayor su consolidación, y menor la afectación de la interferencia. Del mismo modo, tras la intervención, los pacientes mostraron mayor rendimiento para las pruebas de memoria verbal inmediata, aunque no se lograron alcanzar valores significativos en estas variables. Los modestos resultados obtenidos en esta tesis para el aprendizaje verbal, contrastan con los reportados en otras intervenciones de RC. Aunque se trata de un dominio infrecuentemente referenciado en las publicaciones, programas como el RehaCom han demostrado efectividad para las medidas de aprendizaje en la esquizofrenia (Cochet et al. 2006).

Una posible explicación a nuestros débiles resultados se menciona en el metanálisis de McGurk et al. (2007). Los autores indican que el aprendizaje verbal se trata de un dominio sensible al método, y que el grado de alcance de la RC para el mismo, se relacionan directamente con las horas de intervención y con el uso de ejercicios y prácticas en contextos cotidianos. Dado que nuestros datos muestran una tendencia a la mejora del aprendizaje verbal, sería necesario aumentar el número de horas de intervención para comprobar la significación, o en su defecto, combinar la GNPT®-SM con otras modalidades de intervención.

#### *Rehabilitación cognitiva y funciones ejecutivas*

Respecto a las funciones ejecutivas, el grupo GNPT®-SM mostró una mejora global del rendimiento para todas sus medidas, especialmente en la memoria de trabajo, para la que los tamaños del efecto obtenidos fueron elevados. En la línea de nuestros resultados, estas mejoras ya han sido señaladas en publicaciones previas (Grynszpan et

al. 2011; Poletti et al. 2010), y son consideradas el dominio más sensible a la RC para los primeros episodios (Wykes et al. 2007).

Los beneficios obtenidos en la prueba TOL y Stroop muestran que el GNPT®-SM genera mayor planificación y capacidad resolutive en la realización de los ejercicios. Asimismo, el grupo intervención mostró un aumento de la capacidad de inhibición, con una mayor resistencia a la interferencia de los estímulos. A estos beneficios se añaden las mejoras obtenidas en los test WCST o TMT-B, que sumadas a las anteriores, revelan mayor flexibilidad cognitiva, aumento en el uso de estrategias y en el mantenimiento de éstas. Añadir que el grupo GNPT®-SM mostró un aumento de la fluencia verbal, mayor rapidez en la ejecución de las tareas, y disminución de la impulsividad.

Resultados similares a los obtenidos en esta tesis han sido reportados tras la aplicación de otros programas de RC como son el RehaCom (Cochet et al. 2006); el Cogpack (Sartory et al. 2005); el BrainStim (Hubacher et al. 2013; Penner et al. 2007) o la IPT (Vita et al. 2011a). Del mismo modo, Wykes et al. (2007), señalan que la intervención a través de la CRT genera buenos resultados para la memoria de trabajo y para la flexibilidad cognitiva, siendo el efecto moderado en ese caso para la planificación (Wykes et al. 2007).

Tal y como se concluye en la revisión de Katsumi et al. (2015), la evidencia científica señala a los CACR como generadores de buenos resultados para el razonamiento, memoria de trabajo y la resolución de problemas.

#### *Otras variables en la rehabilitación cognitiva*

Referente a las variables de control para este estudio, entre las que destacan la sintomatología psicótica negativa, la ansiedad o el tratamiento farmacológico, téngase en cuenta que ninguna de ellas mostró interferencia sobre los resultados de efectividad para la neurocognición. La relación entre estas variables para los programas de RC ha sido estudiada previamente, ofreciendo resultados similares a los obtenidos en el presente trabajo. Destaca la investigación de Heydebrand et al. (2004), en la que se apunta a la falta de interacción entre los síntomas negativos y la cognición.

Respecto al tratamiento farmacológico, la mayoría de los metanálisis recuperados no revelan influencia de la medicación sobre los resultados de efectividad (Medalia, et al. 2013; McGurk et al. 2007; Mueser, 2007; Krabbendam y Aleman, 2003), a excepción de la publicación de Wykes et al. (2007) en la que detectan interferencia sobre algunas variables cognitivas como es el caso de la planificación.

Del mismo modo, y tal y como sucede en las otras investigaciones, el presente trabajo evidencia que las horas de tratamiento realizadas no influyen en la cantidad de mejora cognitiva global (Medalia, et al. 2013; McGurk et al. 2007; Krabbendam y Aleman, 2003), así como tampoco se ha observado influencia de los años de evolución de la enfermedad para los resultados de efectividad.

Sin embargo, como era esperable, se ha detectado influencia del CI para algunas variables neurocognitivas y ésta se ha mantenido de forma constante para la evolución intrasujetos. La interferencia del CI ha sido reportada previamente en estudios de cognición para los primeros episodios de la esquizofrenia, autores como Kontis et al. (2013) asocian el CI premórbido con un mayor rendimiento para las pruebas de memoria de trabajo.

### **6.2.3. La evolución del grupo control**

Este estudio solventa uno de los clásicos problemas metodológicos observados en los ensayos sobre RC. Nos referimos a las diferencias metodológicas que habitualmente existen entre el grupo control y el grupo intervención, y las cuales pueden interferir en el análisis de los resultados (Kurtz et al. 2007; Mogami et al. 2011). Para evitar estas limitaciones metodológicas se consideró un grupo control que recibió estimulación cognitiva, a través de una serie de ejercicios propuestos en un índice de navegación libre por internet, y se desarrolló bajo las mismas condiciones que el grupo GNPT®-SM. De modo que, ambos recibieron el mismo número de sesiones, y contaron con una supervisión terapéutica directa. De hecho, de la elevada estructuración metodológica del grupo control, se deriva una intervención que ha demostrado resultados positivos.

Tras la intervención, se observó una mejoría en términos globales, aunque siendo ésta menor respecto al grupo GNPT®-SM. Se observaron cambios tanto a nivel clínico, funcional, como también de la neurocognición. Aquellos detectados para las funciones cognitivas se atribuyen directamente al diseño de la intervención, pues el grupo control recibió estimulación cognitiva aunque, no obstante, ésta fue de carácter inespecífico. Respecto a las mejoras obtenidas para el estado clínico y funcional, éstas podrían deberse en su mayor parte al efecto que el grupo ejerce sobre los participantes, pues como es sabido, la participación activa en un grupo puede aportar aspectos beneficiosos en la evolución de los pacientes con trastornos mentales. Debido a la elevada estructuración del grupo control, los resultados positivos en ambos grupos eran esperables (Kurtz et al 2007). Téngase en cuenta que, a pesar de que el tipo de diseño puede limitar observar grandes diferencias en las varianzas, así como moderar los tamaños del efecto, ofrece unos resultados más fieles a la realidad en la efectividad del GNPT®-SM como herramienta de neurorehabilitación.

A modo de conclusión, destacar que el presente trabajo demuestra que la RC es posible en el contexto terapéutico habitual, pues se muestra compatible con el resto de tratamientos para los trastornos esquizofrénicos, y al mismo tiempo ofrece evidencia empírica sobre la efectividad del programa GNPT®-SM en la RC para los primeros episodios de la enfermedad. Los datos refuerzan los resultados de otras investigaciones en las que se demuestra la efectividad que este tipo de intervenciones ejercen en la esquizofrenia (Saperstein y Kurtz, 2013; McGurk et al. 2007; Wykes et al. 2011).

Los datos obtenidos son globalmente alentadores y se mantienen en consonancia con numerosos trabajos previos, pues además de los beneficios para la cognición, ofrece mejoras sobre los síntomas, así como también para la calidad de vida y el funcionamiento global (Eack et al. 2010; Katsumi et al. 2015; Mihalopoulou et al. 2013; McGurk et al. 2007b; McGurk y Mueser, 2008; Poletti et al. 2010; Wykes et al. 2011, 2007, 2009). No obstante, se requiere aumentar la investigación en el ámbito, especialmente para el estudio específico de la efectividad de este tipo de intervenciones sobre la sintomatología psicótica.

Los resultados de la presente tesis se destilan de un diseño muy potente respecto al grupo control, con más de 600 variables analizadas y controladas. Se trata de una de las escasas investigaciones en el campo que considera, como variables de estudio, una serie de conceptos que ejercen gran relevancia en el análisis de la efectividad de la RC en la esquizofrenia. Nos referimos a la inclusión de las variables clínicas, de la actividad general y de los resultados para el funcionamiento psicosocial. Más allá del análisis de la sintomatología psicótica, que ha sido reportada en varios estudios previos, este trabajo incluye, además, los síntomas de ansiedad y depresión. Tal y como se ha reflejado a lo largo del marco conceptual de esta tesis, se trata de un conjunto de síntomas de gran notabilidad en los primeros episodios de la esquizofrenia y que se vinculan directamente al rendimiento cognitivo en los trastornos estudiados. Asimismo, en esta investigación se han considerado medidas de resultado aspectos tan relevantes como la calidad de vida y la funcionalidad. A pesar de que de forma reiterada se señala en los distintos trabajos de revisión y metanálisis, a la necesidad de que la efectividad de estas intervenciones comprenda su medida en la cotidianidad, son escasos los trabajos de RC que las incluyen como variables de resultado. La potencia de esta tesis se ve apoyada, al mismo tiempo, por controlar en el análisis realizado otros aspectos significativos en la esquizofrenia, como son el tratamiento farmacológico, los años de evolución de la enfermedad o el total de horas de tratamiento recibidas.

### **6.3. EL MANTENIMIENTO DEL EFECTO**

El presente proyecto evidencia que algunas de las mejoras obtenidas tras la intervención GNPT®-SM se mantienen en el tiempo. De los datos de esta tesis se desprende el mantenimiento en las mejoras para la clínica, la funcionalidad y la neurocognición.

A los tres meses tras finalizar el tratamiento, se mantuvieron estables los beneficios en la sintomatología psicótica en su valoración general (PANSS-PG), así como también las ganancias para el nivel de actividad global (EEAG). Sin embargo, no se mantuvo el efecto de la efectividad sobre la sintomatología ansiosa ni para la clínica depresiva. En esta línea aportan resultados más positivos trabajos como el de McGurk et al. (2007), en el que demuestran el mantenimiento de los beneficios de la RC sobre los síntomas depresivos; o los obtenidos para la CET, en el mantenimiento del efecto para los síntomas psicóticos negativos (Eack et al. 2009; Eack et al. 2011).

Respecto a la neurocognición, se observó en términos generales una tendencia a la estabilidad para los distintos dominios cognitivos. Se mantuvo el efecto de la intervención para la memoria verbal inmediata, sin mantenerse los beneficios para el reconocimiento verbal. La ausencia de cambio se detectó para el conjunto de las funciones ejecutivas, sin embargo, el análisis reveló disminución en el rendimiento para la prueba de localización espacial (orden inverso).

Nuestros datos se muestran en consonancia con publicaciones previas, no obstante son más débiles y no generalizables. Aunque son escasos los estudios de RC que ofrecen datos longitudinales, destacan los resultados positivos obtenidos a través de la CRT (Poletti, et al, 2010), la CET (Eack et al. 2011; Eack et al. 2010) y el TSWP (McGurk et al. 2007).

Regresando a nuestro proyecto, es necesario mencionar que, sorprendentemente, el grupo control también mostró estabilidad de la neurocognición e incluso se detectó una mejoría en el rendimiento de algunas variables estudiadas. Entre éstas, destacó significativamente el test TMT-parte A, pues en su evaluación a los tres meses se observó menor número de errores en la realización de la prueba. El conjunto de las ganancias obtenidas para el grupo control probablemente respondan a la estimulación cognitiva derivada del tipo diseño aplicado.

Así pues, y a pesar de que el mantenimiento del efecto no se hizo extensivo a la globalidad de los ítems estudiados, las puntuaciones mostraron que a los tres meses tras la finalización del tratamiento, el rendimiento para la mayoría de las pruebas se mantuvo estable. Téngase en cuenta que, probablemente el reducido tamaño de la muestra para el estudio de seguimiento haya interferido en los resultados de efectividad obtenidos.

Dado que la tendencia observada es positiva, probablemente en muestras de mayor tamaño se hubiese logrado obtener resultados de efectividad positivos. O teniendo en cuenta las conclusiones de trabajos como el de McGurk et al. (2007), o Krabbendam y Aleman (2003), si se hubiesen considerado un mayor número de horas

de tratamiento, quizás los resultados hubiesen sido mejores. Tal y como se reflexiona en ambos trabajos, la cantidad de RC aplicada aunque no se relaciona con la suma de mejora cognitiva obtenida, sí se vincula al mantenimiento de los cambios en el tiempo.

#### **6.4. LIMITACIONES**

El trabajo presentado cuenta con diversas limitaciones, las cuales se describen a continuación.

En primer lugar, deben tenerse en consideración diversos aspectos de la muestra que conforma esta investigación. Por un lado, su reducido tamaño, pues podría influenciar en el hecho de no haber logrado mayores tamaños del efecto. La tendencia a la significación observada, conlleva a la reflexión de que, un mayor tamaño muestral hubiese contribuido a la significación en la efectividad del tratamiento. Por otro lado, debe tenerse en cuenta, las diferencias manifiestas entre ambos grupos en las evaluaciones basales. Aunque éstas se detectaron una vez asignada la aleatorización, podrían sesgar el tamaño del efecto del tratamiento.

Otra limitación del presente trabajo se refiere a los diagnósticos de los participantes, pues se combinan primeros episodios de la esquizofrenia, junto a pacientes con diagnóstico reciente de trastorno esquizoafectivo. Aunque existe evidencia de que ambos trastornos no son distinguibles en el patrón cognitivo, la presencia de controversia entre las publicaciones existentes, requiere de su control para futuros análisis de efectividad.

En esta tesis ha supuesto una limitación la elección de la intervención del grupo control, pues probablemente haya influido y de forma notable, en los resultados de efectividad del GNPT®-SM. A pesar de que es deseable disponer de un grupo control para los ensayos de efectividad, debería garantizarse que éste fuese suficientemente distinto al programa evaluado, para evitar así posibles efectos positivos sobre la neurocognición. Por otro lado, el presente estudio no incluyó un grupo control de sujetos sanos, por lo que no es posible analizar las posibles diferencias entre éste y el grupo GNPT®-SM, así como tampoco determinar si la mejoría observada en el grupo GNPT®-SM es superior a la esperable por el efecto aprendizaje.

El exhaustivo protocolo de evaluación neuropsicológica ha sido una de las limitaciones más relevantes en el estudio, que ha afectado tanto sobre el paciente y al profesional, como al análisis de efectividad. A pesar de que una evaluación neuropsicológica exhaustiva ofrece valiosa información sobre la neurocognición, su extensión requirió de gran esfuerzo por parte del paciente y del profesional, e implicó una elevada inversión de tiempo. A su vez, el disponer de distintas puntuaciones para un mismo dominio cognitivo, conllevó una limitación metodológica en el análisis para la efectividad de la intervención. Esta limitación se vincula a las diferencias existentes entre los distintos test, pues es conocido éstos a menudo implican varios procesos neurocognitivos en la ejecución de los mismos. Hecho que se traduce en resultados de efectividad que no siempre se muestran homogéneos para una misma función cognitiva.

A pesar de que la tendencia a la recuperación funcional ha sido positiva, la escasa significación alcanzada entre los grupos podría deberse a que la intervención fue breve (cinco meses), o bien, a que no contiene específicamente estrategias de generalización. Se hubiese requerido de una intervención más prolongada en el tiempo que hubiese permitido valorar si la intensidad y/o duración fueron insuficientes.

Aspectos no cognitivos como la anosognosia o el curso del trastorno (recaídas o reagudizaciones) han supuesto sin duda una importante limitación en el presente estudio. Su influencia directa en la baja tolerancia a la frustración y en la baja motivación de los participantes supone un reto con el que lidiar en este tipo de intervenciones. Debe tenerse en cuenta, asimismo, que la práctica repetida en las pruebas cognitivas ha sido una observación generalizada en los participantes. A pesar de que el programa GNPT®-SM cuenta con una amplia oferta de ejercicios de entrenamiento, las inquietudes e intereses de una muestra joven como es la población diana de la presente tesis, supone de una ambiciosa diversidad.

Por último, añadir que el elevado porcentaje de abandono en el período de seguimiento a los 3 meses supone, sin duda, un impacto para los resultados de efectividad y el tipo de análisis que es factible realizar con este tamaño muestral.

Motivo por lo que fue necesario realizar un análisis por intención a tratar con el objetivo de paliar posibles distorsiones.

## CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES Y PROSPECTIVA

A continuación se presentan las conclusiones de este proyecto en relación a los objetivos inicialmente planteados. Por tratarse este trabajo de una tesis con mención internacional al título de doctor, el siguiente apartado se presenta escrito en lengua inglesa.

*Project conclusions, in relation to the initial goals, are presented below.*

### **Objective 1.**

**Design, development and evaluation of a new rehabilitation program effectiveness, the Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental, on patients with early diagnosis of schizophrenia and schizoaffective disorder (first 5 years since diagnosis).**

The first step related to the main study's objectives was the adaptation of a previous cognitive training program, named PREVIRNEC®. This program was initially developed for acquired brain injury patients; however we made the necessary adjustments and tailored this (program) for individuals with early onset schizophrenia and/or schizoaffective disorder. Initially, a review of the scientific literature within this field was performed, allowing the framing of the neuropsychological profile. All the tasks proposed on the previous program version (PREVIRNEC®) were reviewed. After a comprehensive examination on the previous program, several exercises were modified. Changes included: modification of the instructions and adding different levels of complexity in various exercises. Furthermore new tasks for several different cognitive domains were added (e.g., *cubos, número y días, or número y meses*). Changes in the program were made based in accordance with early onset psychosis patient's needs. Once all the modifications were done, a new intervention program was created: the Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental (GNPT®-SM). The GNPT®-SM is a computerized cognitive rehabilitation program that aimed to meet early onset psychotic patients' needs, accordingly to their neuropsychological profile.

**Objective 2.**

**Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental effectiveness on neurocognitive function compare to the control group.**

The Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental revealed a global neurocognitive improvement in individuals with a recent onset of schizophrenia or schizoaffective disorder. Enhancement was detected within all cognitive domains. Regarding the effectiveness of the GNPT®-SM, the results showed statistical significant differences in executive functioning, in particular a marked increase in working memory. Furthermore, improvements on verbal memory were detected for delayed trials and verbal recognition outcomes.

**Objective 3.**

**Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental effectiveness evaluation on clinical status compare to the control group.**

Patients in the Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental group showed a notorious decrease in their anxiety and depressive symptoms as well as a statistical significant improvement on the global clinical status outcomes at the post-treatment assessment point, although not in the 3 month follow-up.

**Objective 4.**

**Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental quality of life effectiveness evaluation in comparison to a control group.**

The Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental showed improvements on the quality of life assessment. The major improvement was related to the self-reported global health scores.

**Objective 5.**

**Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental effectiveness evaluation on psychosocial functioning compare to the control group.**

Improvements on both psychosocial functioning and enhancement on the global activity scores were observed upon completing the Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental treatment.

**Objective 6.**

**Three month-follow up assessment evaluation of the Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental's effectiveness results in comparison to the control group.**

The GNPT®-SM program showed treatment effects retention over time for neurocognitive, clinical, and functional outcomes. At this assessment point, both psychotic symptoms and global activity improvements, gained from the post-treatment, remained. However, the results did not extend to the anxiety or the depressive symptoms. The Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental longitudinal assessment remained stable for neurocognition, specifically on verbal memory span. These results did not generalize to the rest of the cognitive domains.

### **Consideraciones finales y prospectiva**

El presente trabajo demuestra evidencia de la eficacia del programa Guttman NeuropersonalTrainer®-Salud Mental (GNPT®-SM) como técnica de RC en los primeros episodios de la esquizofrenia, aunque, debe tenerse en cuenta que las medias del tamaño del efecto obtenidas en nuestro estudio fueron entre moderadas y bajas. Estos resultados se mantienen en la línea de otras investigaciones de RC para la esquizofrenia, como los metanálisis de Grynspan et al. (2011), o el de McGurk, Twamley, Sitzer, McHugo y Mueser (2007). Entre los diversos beneficios obtenidos tras la intervención, merece mencionarse la eficacia que la GNPT®-SM ha mostrado para la memoria de trabajo, que la define como la función ejecutiva más susceptible de mejora en las fases iniciales la esquizofrenia, alusión que ya se publica en trabajos previos como el de Urben (2012) o Lee (2013). A pesar de que los resultados obtenidos son favorables, es importante tener en cuenta que la mejora no ha sido generalizable a la neurocognición en su conjunto. En dominios tales como la velocidad de procesamiento o el aprendizaje, a pesar de existir aumento del rendimiento tras la intervención, éste no ha sido significativo. Autores como D'amato et al. (2011) o Dickinson (2010) ya mostraron resultados similares para estas mismas variables cognitivas.

Respecto a la sintomatología y a la funcionalidad, la GNPT®-SM generó mejoras del estado clínico global. Sin embargo, tal y como sucedió con la cognición, los beneficios no fueron extensibles a la globalidad de las variables. En consonancia a nuestros resultados, y tal y como se ha referenciado en diversas ocasiones a lo largo del trabajo, son varios los estudios de RC en la esquizofrenia que tras demostrar un efecto positivo para la cognición global, presentan importantes limitaciones en la generalización de los resultados para la sintomatología. Un patrón similar se observa para el funcionamiento global, condicionando por lo tanto su transferencia a la cotidianidad. En esta línea se debe prestar especial atención a la potencia que estos programas muestran en la traducción de los beneficios logrados a las AVD. A pesar de que la tendencia científica de la última década considera la transmisión de las mejoras obtenidas a la cotidianidad, como una de las medidas de resultado principales en los estudios de eficacia de la RC, debe atenderse especialmente a su evaluación. La atención debe centrarse en que, con frecuencia, este tipo de investigaciones entre la que se contextualiza el presente trabajo, habitualmente pretenden trasladar de forma directa

las mejoras alcanzadas en beneficios del ajuste sociolaboral. Pero tal y como indican Paúl-Lapedriza, Bilbao-Bilbao y Ríos-Lago (en Bruna, Roig, Puyuelo, Junqué y Ruano, 2011), esta relación no es de tipo directa, y se trata de una expectativa irreal asumir que la generalización se produce de modo inmediato y espontáneo. Se trata de un campo de estudio novedoso y amplio, el cual requerirá de investigaciones futuras por su relevancia para este tipo de intervenciones.

Nuestro trabajo demuestra que la GNPT®-SM es una plataforma de RC que ofrece resultados esperanzadores, tanto por su poder rehabilitador como por la posibilidad de mantener las ganancias a lo largo del tiempo. No obstante, la eficacia mostrada para el mantenimiento del efecto ha sido sutil para la mayoría de las variables consideradas. A raíz de estas conclusiones, que son habitualmente compartidas en los distintos trabajos del ámbito, en los últimos años se apuesta por el desarrollo de programas de intervención individualizados y de carácter integrador, que generen contextos comprensivos para el paciente. Se ha establecido consenso en la consideración de una RC que debe incorporar estrategias compensatorias que permitan trabajar las ganancias en el propio contexto del paciente (Wykes, 2011). Para la consecución de dicho objetivo, se requieren intervenciones individualizadas basadas en las habilidades preservadas y en las deficiencias detectadas en cada individuo. Estas necesidades toman especial relevancia para la esquizofrenia, por su conocida heterogeneidad y por no haberse podido establecer hasta la fecha un perfil cognitivo exclusivo de su déficit (Zandio, Hidalgo, Zarzuela, Peralta y Cuesta, en Tirapu, Ríos y Maestú, 2008; Balanza-Martinez et al. 2005). El diseño del programa GNPT®-SM tiene en cuenta la individualización del paciente pues es el neuropsicólogo quien, en base al perfil neurocognitivo obtenido, programa las sesiones de RC. Se trata por lo tanto de una intervención que incorpora las diferencias interindividuales, permitiendo establecer un plan terapéutico apropiado a cada paciente, y a su vez ajustando de forma constante y directa el nivel de dificultad para cada tarea. Sin embargo, se requiere de nuevos estudios que permitan analizar su eficacia en diseños de tipo longitudinal para observar datos más consistentes en el mantenimiento de la rehabilitación.

Otra de las líneas de investigación futuras se basa en explorar si los beneficios de la RC obtenidos en el presente trabajo, se extienden a la globalidad de los primeros episodios psicóticos. Dado que el perfil de paciente seleccionado para la presente tesis

ha sido cuidadosamente delimitado, resulta tan interesante como necesario, conocer si la efectividad se hace extensible a aquellos pacientes cercanos a la realidad clínica de las unidades terapéuticas. Supone una necesidad de futuro observar si el GNPT®-SM muestra efectividad independientemente del nivel de gravedad de los pacientes o de su fase de evolución. Es decir, si se trata de una herramienta de intervención efectiva ante la amplia heterogeneidad tanto clínica como cognitiva existente en la esquizofrenia. Este hecho deduce su aplicación más allá de los exhaustivos criterios de exclusión establecidos para esta investigación, y en los que la motivación entorno al tratamiento no resulte un elemento central. Del mismo modo, y con el fin de alcanzar mayor significación, se requerirá de investigaciones más prolongadas en el tiempo que permitan evaluar la exigencia de mayor intensidad y duración de la intervención.

Trabajos como el presente aportan otra evidencia más sobre la eficacia de la RC en la esquizofrenia. Este trabajo demuestra que la intervención individualizada a través del GNPT®-SM ofrece resultados prometedores sobre la RC informatizada, no obstante, se requieren futuras investigaciones en salud mental que permitan aumentar el tamaño de las muestras para los trastornos esquizofrénicos. Esta necesidad corresponde al hecho de que no se localizan estudios publicados que hayan demostrado, tras un tratamiento de RC, una íntegra recuperación cognitiva que permita lograr niveles de rendimiento esperables según el grupo de población de referencia (Twamley y cols., 2003). Una posible explicación se refiere a la temporalidad, es decir, es probable que se requieran intervenciones más prolongadas en el tiempo para alcanzar la remisión completa. En cambio, una postura más drástica lleva a considerar que este tipo de intervenciones ejercen un efecto techo en los pacientes con esquizofrenia que limitarían el proceso rehabilitador (Carter, 2006).

Comentado ya en el capítulo anterior, nuestro estudio del seguimiento a los tres meses estuvo condicionado por el elevado porcentaje de abandonos. Aunque esperable por el perfil de la población diana y por las características asociadas al estudio de intervención, trabajos más amplios sobre la eficacia del GNPT®-SM para el mantenimiento del efecto en el tiempo serán necesarios. Del mismo modo será, sin duda, objeto de estudio su análisis en seguimientos longitudinales a más largo plazo.

Definitivamente una de las líneas de investigación futura se referirá a la combinación del GNPT®-SM con un entrenamiento social o rehabilitación psiquiátrica para la esquizofrenia. Tal y como se ha reflejado en este trabajo, son numerosos las revisiones y los metanálisis que demuestran que dicha complementación contribuiría de forma significativa a la obtención de mayores tamaños del efecto, así como a la promoción de la transferencia del entrenamiento cognitivo (Wykes, Huddy, Cellard, McGurk y Czobor, 2011; McGurk, Twamley, Sitzler, McHugo y Mueser, 2007; Vita et al. 2011b). La búsqueda de mayor efectividad en las intervenciones de RC, pasa por la complementación de éstas con otros soportes, de tipo laboral u ocupacional, que permitirán maximizar los resultados para la generalización. Del mismo modo, la RC intensiva debería complementarse de un entrenamiento de mantenimiento que permitiese garantizar la estabilidad de las ganancias en el tiempo.

## 8. REFERENCIAS

Addington, J., Addington, D. (2002). Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 27, 188–92.

Addington, D., Addington, J., & Schissel, B. (1990). A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 3, 247-251.

Andreasen, N. C. (2010). The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 409-15.

Andriopoulos, I., Ellul, J., Skokou, M., & Beratis, S. (2011). Suicidality in the "prodromal" phase of schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 52(5), 479-485. doi: 10.1016/j.comppsy.2010.10.011.

Angst, J. (1966). *Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen. Eine genetische, soziologische und klinische Studie*. New York: Springer.

Amato, T., Batio, R., Cochet, A., Jalenques, I., Galland, F., Giraud-Baro, E.... Brunelin, J. (2011). A randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 125(2-3), 284-290.

American Psychiatric Association (2000). *DSM-IV-TR*. Washington.

American Psychiatric Association. (2002). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. (4a Ed.). Barcelona: Masson.

Arango-Lasprilla, J. C., Ojeda, N., Peña, J., Sánchez, P., Bengoetxea, E., Elizagárate, E., Ezcurra, J., & Gutiérrez Fraile, M. (2012). Efficiency of cognitive rehabilitation with REHACOP in chronic treatment resistant Hispanic patients. *NeuroRehabilitation*, 30(1), 65-74.

Awad, A. G., & Lakshmi, N. P. (2012). Measuring quality of life in patients with schizophrenia. An update. *Pharmacoeconomics*, 30(3), 183-195.

Baddeley, A. D., Hitch, & G. J. (1974). In Bower, G. (1982). *The psychology of learning and cognition*. New York: Academic Press.

Baddeley, A. D., & Wilson, B. B. (1988). Frontal amnesia and dysexecutive syndrome. *Brain and Cognition*, 7, 212-30.

Balanza-Martinez, V., Tabarés-Seisdedos, R., Seva-Vera, G., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Salazar-Fraile, J., ...Gómez-Beneyto, M. (2005). Persistent cognitive dysfunction in bipolar I and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 74, 113-119.

Barder, H. E., Sundet, K., Rund, B. R., Evensen, J., Haahr, U., Hegelstad, W. T. ...Friis, S. (2013). Ten year neurocognitive trajectories in first-episode psychosis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 643-654.

Barlatti, S., Deste, G., DePeri, L., Ariu, C., & Vita, A. (2013). Cognitive remediation in schizophrenia: current status and future perspectives. *Schizophrenia Research and Treatment*, ID 156084. Recovered from <http://dx.doi.org/10.1155/2013/156084>

Barnes, T. R., Hutton, S. B., Chapman, M. J., Mutsatsa, S., Puri, B. K., & Joyce, E. M. (2000). West London first-episode study of schizophrenia. Clinical correlates of duration of untreated psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 177, 207-211.

Barnes, T., Mutsatsa, S., Hutton, S., Watt, H., & Joyce, E. (2006). Comorbid substance use and age at onset of schizophrenia. *The British Journal Of Psychiatry: The Journal Of Mental Science*, 188, 237-42.

Becker, M., & Diamond, R. (1999). Wisconsin quality of life index (W-QLI): A multidimensional model for measuring quality of life. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60(3), 29-31.

Beiser, M., Erickson, D., Fleming, J. A., & Iacono, W. G. (1993). Establishing the onset of psychotic illness. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1349-1354.

Bell, M. D., & Mishara, A. L. (2006). ¿Does negative symptom change relate to neurocognitive change in schizophrenia? Implications for targeted treatments. *Schizophrenia Research*, 81(1), 17-27.

Bellack, A. S., Gold, J. M., & Buchanan, R.W. (1999). Cognitive Rehabilitation for Schizophrenia: Problems, Prospects, and Strategies. *Schizophrenia Bulletin*, 25(2), 257-274.

Benedict, R. H., Harris, A. E., Markow, T., McCormick, J. A., Nuechterlein, K. H., & Asarnow, R. F. (1994). Effects of attention training on information processing in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20(3), 537–546.

Ben-Yishag, Y., Diller, L., Rattok, J., Ross, B., Schaier, A., & Scherger, P. (1979). Working approach remediation of cognitive deficits in brain damaged. Nueva York: Supplement to Seventh Annual Workshop for Rehabilitation Professionals Department of Behavioral Science, Institute of Rehabilitation Medicine.

Birchwood, M., Fowler, D., & Jackson, C. (2000). *Early intervention in psychosis. A guide to Concepts, Evidence and Interventions*. Chichester: John Wiley & Sons.

Birchwood, M., Smith, J., Cochrane, R., Wetton, S., & Copestake, S. (1990). The social functioning scale. The development and validation of a new scale of social adjustment programmes with schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*, 157, 853-859.

Birchwood, M., & Spencer, E. (2001). Early intervention in psychotic relapse. *Clinical Psychology Review*, 21, 1211-1226.

Birchwood, M., Todd, P., & Jackson, C. (1998). Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *British Journal of Psychiatry*, 172, 53-59.

Bleuler, E. (1911). Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. In A. Aschaffenburg G. (Eds.), *Han- dbuch der Psychiatrie, Spezieller Teil* (4). Leipzig: Deutike.

Bobes, J., González, M. P., & Bousoño, M. (1995). *Calidad de vida en las esquizofrenias*. Barcelona: Prous.

Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *The British Journal of Psychiatry*, 195(6), 475-482. DOI: 10.1192/bjp.bp.108.055731

Bowie, C. R., Grossman, M., Gupta, M., Oyewumi, L. K., & Harvey, P. D. (2014). Cognitive remediation in schizophrenia: efficacy and effectiveness in patients with early versus long-term course of illness. *Early Intervention in Psychiatry*, 8(1), 32-38.

Braw, Y., Bloch, Y., Mendelovich, S., Ratzoni, G., Gal, G., Harari, H., Tripto, A., & Levkovitz, Y. (2008). Cognition in Young Schizophrenia Outpatients: Comparison of First-Episode with Multiepisode Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 544-554. doi:10.1093/schbul/sbm115.

Brenner, H. D., Hirsbrunner, M. A., & Heimberg, M. A. (1996). Integrated Psychological Therapy Program: Training in cognitive and social skills for schizophrenic patients. In Corrigan, P. W., & Yudofsky, S. C. (Eds.), *Cognitive Rehabilitation for Neuropsychiatric Disorders* (pp. 329-349). Washington, DC: American Psychiatric Press.

Brenner, H. D., Hodel, B., Roder, V., & Corrigan, P. (1992). Integrated psychological therapy for schizophrenic patients (IPT): Basic assumptions, current status and future directions. In Ferrero, F. P., Haynal, A. E., & Sartorius, N. (Eds.), *Schizophrenia and affective psychoses: Nosology in contemporary psychiatry* (pp. 201-209). London: John Libbey.

Brenner, H. D., Hodel, B., Roder, V., & Corrigan, P. (1994). *Integrated Psychological Therapy for Schizophrenic Patients*. Toronto: Hogrefe and Huber.

Bruna, O., Roig, T., Puyuelo, M., Junqué, C., & Ruano, Á. (2011). *Rehabilitación neuropsicológica*. Barcelona: Elsevier Masson.

Buchanan, R. W., & Carpenter, W. T. (1994). Domains of psychopathology: An approach to the reduction of heterogeneity in schizophrenia. *Journal of Nervous & Mental Disease, 182*(4).

Casanova, M. F. (2009). La esquizofrenia como condición neurológica debida a un fallo en la lateralización del cerebro: Observaciones macro y microscópicas. *Revista de Neurología, 49*(3), 136-142.

Calman, K. (1984). Quality of life in cancer patients--an hypothesis. *Journal of Medical Ethics, 10*(3), 124-127.

Carter, C. S. (2006). Understanding the glass ceiling for functional outcome in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry, 163*, 356-358.

Chan, J. Y., Hirai, H. W., & Tsoi, K- K. (2015). Can computer-assisted cognitive remediation improve employment and productivity outcomes of patients with severe mental illness? A meta-analysis of prospective controlled trials. *Journal of Psychiatric Research, 68*, 293-300.

Chang, W. C., Hui, C. L., Tang, J.Y., Wong, G. H., Chan, S. K., Lee, E. H., & Chen, E. Y. (2013). Impacts of duration of untreated psychosis on cognition and negative symptoms in first-episode schizophrenia: a 3-year prospective follow-up study. *Psychological Medicine, 43*(9), 1883-1893.

Chan, C., Ngai, E., Leung, P., & Wong, S. (2010). Effect of the adapted virtual reality cognitive training program among Chinese older adults with chronic schizophrenia: a pilot study. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 25*, 643- 649.

Chambers, L., Sackett, D., Goldsmith, C., Macpherson, A., & McAuley, R. (1976). Development and application of an index of social function. *Health Services Research, 11*(4), 430-441.

Chen, C., Jiang, W., Zhong, N., Wu, J., Jiang, H., Du, J. ...Gao, C. (2014). Impaired processing speed and attention in first-episode drug naive schizophrenia with deficit syndrome. *Schizophrenia Research*, 159 (2-3), 478-84.

Choi, J. (2009). Cognitive Rehabilitation in Schizophrenia. *Current Medical Literature: Psychiatry*, 20(2), 25-31.

Choi, J., & Medalia, M. (2005). Factors associated with a positive response to cognitive remediation in a community psychiatric sample. *Psychiatric Services*, 56, 602-604.

Cochet, A., Saoud, M., Gabriele, S., Broallier, V., El Asmar, C., Daléry, J., & D'Amato, T. (2006). Impact de la remédiation cognitive dans la schizophrénie sur les stratégies de résolution de problèmes et l'autonomie sociale: Utilisation du logiciel REHACOM. *L'Encéphale: Revue de Psychiatrie Clinique Biologique et Thérapeutique*, 32, 189-195.

Cuesta, M. J., Peralta, V., & Serrano, J. F. (2008). Nuevas perspectivas en la psicopatología de los trastornos esquizofrénicos. *Anales.Sistema Sanitario de Navarra*, 23.

Culver, L., Kunen, S., & Zinkgraf, S. (1986). Patterns of recall in schizophrenics and normal subjects. *Jornal of Abnormal Psychology*, 174, 620-623.

Dawes, S. E., Jeste, D. V., & Palmer, B. W. (2011). Cognitive profiles in persons with chronic schizophrenia. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 33, 929-936.

De la Higuera, J., & Sagastagoitia, E. (2006). Rehabilitación cognitiva en esquizofrenia: estado actual y perspectivas futuras. *Apuntes de Psicología*, 24, 245-266.

Delahunty, A., & Morice, R. (1996). Rehabilitation of frontal/executive impairments in schizophrenia. *Australian and New Zeland Jorunal of Psychiatry*, 30, 760-767.

Delahunty, A., Morice, R., & Frost, B. (1993). Specific cognitive flexibility rehabilitation in schizophrenia. *Psychological Medicine*, 23(1), 221-7.

Dellagi, L., Ben Azouz, O., Johnson, I., Kebir, O., Amado, I., & Tabbane, K. (2009). Cognitive remediation therapy in schizophrenia: a case report. *La Tunisie Médicale*, 87(10), 660-3.

Derogatis, L. R., Lipman, R. S., & Covi, L. (1973). SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale - preliminary report. *Psychopharmacology Bulletin*, 9, 13–28.

Dickinson, D., Ramsey, M. E., & Gold, J. M. (2007). Overlooking the obvious: A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 64, 532-542.

Dickinson, D., Tenhula, W., Morris, S., Brown, C., Peer, J., Spencer, K., ...Bellack, A. (2010). A Randomized, controlled trial of computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 167(2), 170-180.

Domínguez-Martínez, T., Kwapil, T.R., & Barrantes-Vidal, N. (2015). Subjective quality of life in at-risk mental state patients: relationship with symptom severity and functional impairment. *Early Intervention in Psychiatry*, 9(4), 292-299.

Doughty, O. J., & Done, D.J. (2009). Is semantic memory impaired in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis of 91 studies. *Cognitive Neuropsychiatry*, 14(6), 473-509.

D’Zurilla, T. J., & Goldfried, M. R. (1971). Problem solving and behavior modification. *Journal of Abnormal Psychology*, 78, 107- 126.

Eack, S., Greenwald, D., Hogarty, S., Cooley, S., DiBarry, A., Montrose, D., & Keshavan, M. S. (2009). Cognitive enhancement therapy for early-course schizophrenia: effects of a two-year randomized controlled trial. *Psychiatric Services*, 60(11), 1468-76.

Eack, S., Greenwald, D., Hogarty, S., & Keshavan, M. S. (2010). One-year durability of the effects of cognitive enhancement therapy on functional outcome in early schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 120(1-3), 210-6.

Eack, S., Pogue-Geile, M., Greenwald, D., Hogarty, S., & Keshavan, M.S. (2011). Mechanisms of functional improvement in a 2-year trial of cognitive enhancement therapy for early schizophrenia. *Psychological Medicine*, 41(6), 1253-1261.

Endicott, J., Spitzer, R.L., Fleiss, J.L., & Cohen, J. (1976). The global assessment scale: A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Archives of General Psychiatry*, 33, 766-771.

Edwards, J., Maude, D., Mc Gorry, P. D., Harrigan, S. M., & Cocks, J. (1998). Prolonged recovery in first-episode psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 172, 107-116.

Farreny, A. (2010). *Fonaments i eficàcia de l'entrenament cognitiu RepyfleC per a pacients amb esquizofrènia* (doctoral dissertation). Retrieved from Dipòsit Digital de la UB (<http://hdl.handle.net/2445/43185>).

Farreny, A., Aguado, J., Ochoa, S., Haro, J. M., & Usall, J. (2013). The role of negative symptoms in the context of cognitive remediation for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 150(1), 58-63.

Farreny, A., Aguado, J., Ochoa, S., Huerta-Ramos, E., Marsà, F., López-Carrilero, R., ...Usall, J. (2012). REPYFLEC cognitive remediation group training in schizophrenia. Looking for an integrative approach. *Schizophrenia Research*, 142(1-3):137-44. doi: 10.1016/j.schres.2012.08.035.

Fatemi, S. H., & Folsom, T. D. (2009). The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophrenia Bulletin*, 35(3), 528-548.

Fenton, W. S., & McGlashan, T. H. (1987). Sustained remission in drug-free schizophrenic patients. *American Journal of Psychiatry*, 144(10), 1306-1309. Recovered from [http://psychrights.org/research/Digest/NLPs/FentonSustainedremission\(1987\).pdf](http://psychrights.org/research/Digest/NLPs/FentonSustainedremission(1987).pdf)

Fervaha, G., Agid, O., McDonald, K., Foussias, G., & Remington, G. (2014). Daily activity patterns in remitted first-episode schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 55(5), 1182-1187.

Fioravanti, M., Carlone, O., Vitale, B., Cinti, M. E., Clare, L. (2005). A Meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology Review*, 15(2), 73-95.

First, M. B., Spitzer, R. L., Gibbon, M., & Williams, J.B. W. (1997). *Structured Clinical Interview for DSM-IV, (SCID)*, traducida por Blanch i Andreu, J. (1999). *Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV, SCID-I* (1a Ed.). Barcelona: Masson.

First, M. B., Spitzer, R. L., Williams, J. B. W., & Gibbon, M. (1999). *Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV, Versión Clínica (SCID-I-VC)*. Barcelona: Masson.

Flesher, S. (1990). Cognitive habilitation in schizophrenia: a theoretically review and model of treatment. *Neuropsychology Review*, 1, 223-246.

Forbes, N. F., Carrick, L. A., McIntosh, A. M., & Lawrie, S. M. (2009). Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 39, 889-905.

Franco, M. A., Orihuela, T., Bueno, Y., & Cid, T. (2000). *Programa GRADIOR Programa de evaluación y rehabilitación cognitiva por ordenador*. Valladolid: Intras.

Franck, N., Duboc, C., Sundby, C., Amado, I., Wykes, T., Demily, C.... Vianin, P. (2013). Specific vs general cognitive remediation for executive functioning in schizophrenia: a multicenter randomized trial. *Schizophrenia Research*, 147 (1), 68-74.

Fulford, D., Niendam, T. A, Floyd, E. G., Carter, C. S., Mathalon, D. H., Vinogradov, S., Stuart, B. K., Loewy, R. L. (2013). Symptom dimensions and functional impairment in early psychosis: more to the story than just negative symptoms. *Schizophrenia Research*, 147(1), 125-131. doi: 10.1016/j.schres.2013.03.024

Galletly, C., & Rigby, A. (2013). An overview of cognitive remediation therapy for people with severe mental illness. *International Scholarly Research Notices, Rehabilitation*. <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/984932/>

García, B., & Grupo GEOPTe. (2002). Funcionalidad como un objetivo en el tratamiento de la esquizofrenia. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 30(5), 3113-325.

Gharaeipour, M., Scottemail, B. J. (2012). Effects of cognitive remediation on neurocognitive functions and psychiatric symptoms in schizophrenia inpatients. *Schizophrenia Research*, 142(1-3), 165-170.

Gleeson, J., & McGorry, P. (2005). *Intervenciones psicológicas en la psicosis temprana. Un manual de tratamiento*. Bilbao: Desclée de Brower.

Goldman, H. H., Skodol, A. E., & Lave, T. R. (1992). Revising axis V for DSM- IV: A review of measures of social functioning. *The American Journal of Psychiatry*, 149(9), 1148-1156.

Gold, J. M, Randolph, C., Carpenter, C. J, Golberg, T., & Weinberger, D. R. (1992). The performance of patients with schizophrenia on the Weschler Memory Scale Revised. *The Clinical Neuropsychologist*, 6, 362-373.

González-Blanch, C., Crespo-Facorro, B., Álvarez-Jiménez, M., Rodríguez-Sánchez, JM., Pelayo-Terán, JM., Pérez-Iglesias, R., & Vázquez-Barquero, JL. (2007). Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *Journal of Psychiatric Research* 41, 968–977

Goswami, S., Singh, G., Mattoo, S., & Basu, D. (2003). Courses of substance use and schizophrenia in the dual-diagnosis patients: is there a relationship? *Indian Journal of Medical Sciences*, 57(8), 338-46.

Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *American Journal of Psychiatry*, 153, 321-330

Green, M. F. (2009). New possibilities in cognition enhancement for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 166, 749-752.

Green, M. F., Kern, R. S., Heaton, R. K. (2004). Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications in MATRICS. *Schizophrenia Research*, 72, 41-51.

Gross, G. (1997). The onset of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 28(2-3), 187-98.

Guías de práctica clínica en el SNS. (2009). *Guía de Práctica Clínica sobre la Esquizofrenia y el Trastorno Psicótico Incipiente*. (No. 32). Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya.

Gurin, G., Veroff, J., & Feld S. (1960). *Americans View Their Mental Health*. New York: Basic Books.

Grant, P. M., Reisweber, J., Luther, L., Brinen, A. P., & Beck, A. T. (2014). Successfully breaking a 20-year cycle of hospitalizations with recovery-oriented cognitive therapy for schizophrenia. *Psychological Services*, 11(2), 125-133.

Grynszpan, O., Perbal, S., Pelissolo, A., Fossati, P., Jouvent, R., Dubal, S., & Perez-Diaz, F. (2011). Efficacy and specificity of computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia: a meta-analytical study. *Psychological Medicine*, 41(1): 163-73.

Häfner, H., & An der Heiden, W. (1999). The course of schizophrenia in the light of modern follow-up studies: the ABC and WHO studies. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249, 14-26.

Hansen, JP, Østergaard, B., Nordentoft, M., Hounsgaard, L. (2012). Cognitive adaptation training combined with assertive community treatment: A randomised longitudinal trial. *Schizophrenia Research*, 135(1-3), 105-111.

Hambrecht, M., & Häfner, H. (1996). Substance abuse and the onset of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 40(11), 1155-63.

Harding, C. M., Brooks, G. W., Ashikaga, T., Strauss, J. S., Breier, A. (1987). The Vermont longitudinal study of persons with severe mental illness, II: long-term outcome of subjects who retrospectively met DSM-III criteria for schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 144, 727–735.

Harrow, M., & Jobe, T. H. (2007). Factors involved in outcome and recovery in schizophrenia patients not on antipsychotic medications: a 15-year multifollow-up study. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 195(5), 406-414. Recovered from <http://www.mentalhealthexcellence.org/wp-content/uploads/2013/10/OutcomeFactors.pdf>

Harrow, M., & Jobe, T. H. (2013). Does Long-term treatment of schizophrenia with antipsychotic medications facilitate recovery? *Schizophrenia Bulletin*, 34(1). Recovered from <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/early/2013/03/19/schbul.sbt034.full.pdf+html>

Harvey, P. D., & Sharma, T. (2002). *Cognitive deficits as a core feature of schizophrenia. Understanding and testing cognition in schizophrenia. A clinician's handbook*. London: Martin Dunitz.

Heaton, R.K. (1981). *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources.

Heeramun-Aubeeluck A; Anisha Heeramun-Aubeeluck, Liu N., Fischer, F., Huang, N., Chen, F. ...Lu, Z. (2015). Effect of time and duration of untreated psychosis on cognitive and social functioning in Chinese patients with first-episode schizophrenia: a 1-year study. *Nordic Journal of Psychiatry*, 69(4), 254-61.

Heinrichs, D., Hanlon, T., & Carpenter, W. (1984). The quality of life scale: An instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophrenia Bulletin* 10(3), 388-399.

Heydebrand, G., Weiser, M., Rabinowitz, J., Hoff, A. L., DeLisi, L. E., & Csernansky, J. G. (2004). Correlates of cognitive deficits in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 68(1), 1-9.

Hodel, B., Brenner, H. D., Merlo, M. C., & Teuber, J.F. (1998). Emotional management therapy in early psychoses. *British Journal of Psychiatry*, 172(33), 128-133.

Hodel, B., Kern, R., & Brenner, H. (2004). Emotion management training (EMT) in persons with treatment-resistant schizophrenia: first results. *Schizophrenia Research*, 68(1), 107-108.

Hodge, M. A., Siciliano, D., Withey, P., Moss, B., Moore, G., Judd, G., Shores, E. A., & Harris, A. (2010). A randomized controlled trial of cognitive remediation in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2), 419-427.

Hogarty, G. E., & Flesher, S. (1999a). Developmental theory for a cognitive enhancement therapy of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 677-692.

Hogarty, G. E., & Flesher, S. (1999b). Practice Principles of Cognitive Enhancement Therapy for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 693-708

Hogarty, G. E., Flesher, S., Ulrich, R., Carter, M., Green, D., Pogue-Geile M. ...Zoretich, R. (2004). Cognitive Enhancement Therapy for Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 61, 866-876.

Hsiao, R., & McClellan, J. (2008). Substance abuse in early onset psychotic disorders. *Journal of Dual Diagnosis*, 4(1), 87-99.

Hoff, A. L., Sakuma, M., Razi, K., Heydebrand, G., Csernansky, J. G., & DeLisi, L. E. (2000). Lack of association between duration of untreated illness and severity of cognitive and structural brain deficits at the first episode of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(11), 1824-1828.

Hogerzeil, S., van Hemert, A., Rosendaal, F., Susser, E., & Hoek, H. (2014). Direct comparison of first-contact versus longitudinal register-based case finding in the same

population: early evidence that the incidence of schizophrenia may be three times higher than commonly reported. *Psychological Medicine*, 44(16), 3481-3490.

Hubacher, M., Weiland, M., Calabrese, P., Stoppe, G., Stöcklin, M., Fischer-Barnicol D., Opwis, K., & Penner, I. (2013). Working memory training in patients with chronic schizophrenia: a pilot study. *Psychiatry Journal*, doi:10.1155/2013/154867

Hutton, S. B., Puri, B. K., Duncan, L. J., Robbins, T. W., Barnes, T. R., & Joyce, E. M. (1998). Executive function in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, 28, 463-73.

Ikezawa, S., Mogami, T., Hayami, Y., Sato, I., Kato, T., Kimura, I. ...Nakagome, K. (2012). The pilot study of a Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation for patients with schizophrenia in Japan. *Psychiatry Research*, 195(3), 107-10.

Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J. J., Saha, S., Isohanni, M., Veijola, J., & Miettunen, J. (2013). A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1296-306.

Jablensky, A. (2003). Evolución y pronóstico de la esquizofrenia. In Gelder, M., López-Ibor, J., & Andreasen, N. (Eds.), *Tratado de psiquiatría*. Barcelona: Psiquiatría Editores.

Jepsen, J. R. M., Fagerlund, B., Pagsberg, A. K., Christensen, A. M.R., Nordentoft, M., & Mortensen, E. L. (2013). Profile of cognitive deficits and associations with depressive symptoms and intelligence in chronic early-onset schizophrenia patients. *Scandinavian Journal of Psychology*, 54(5), 363-370.

Jones, P. B. (2001). Schizophrenia: social and environmental factors: implications for aetiology. *Current Opinion in Psychiatry*, 14, 39-43.

Kaneko, Y., & Keshavan, M. (2012). Cognitive Remediation in Schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 10(3), 125-135.

Karatzias, T., Gumley, A., Power, K., & O'Grady, M. (2007). Illness appraisals and self-esteem as correlates of anxiety and affective comorbid disorders in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 48(4), 371–375.

Kasanin, J. (1933). The acute schizoaffective psychoses. *American Journal of Psychiatry*, 13, 97-126.

Katsumi, A., Hoshino, H., Fujimoto, S., & Niwa, S. (2015). Efficacy of Cognitive Remediation in Schizophrenia: A Short Review of Its Variable Effects According to Cognitive Domain. *Open Journal of Psychiatry*, 5, 170-176.

Kay, S., Fiszbein, A., & Opler, L. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 261-276.

Keefe, R. S., Eesley, C.E., & Poe, M. P. (2005). Defining a cognitive function decrement in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 57, 688-691.

Keefe, R. S., & Fenton, W.S. (2007). How should DSM-V criteria for schizophrenia included cognitive impairment? *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 912-920.

Kern, R. S., Green, M. F., Mintz, J., & Liberman, R. P. (2003). Does “errorless learning” compensate for neurocognitive impairments in the word rehabilitation of persons with schizophrenia? *Psychological Medicine*, 33, 433-442.

Kern, R. S., Liberman, R. P., Becker, D. R., Drake, R. E., Sugar, C. A., & Green, M. F. (2009). Errorless learning for training individuals with schizophrenia at a community mental health setting providing work experience. *Schizophrenia Bulletin*, 35(4), 807-15.

Kern, R. S., Nuechterlein, K. H., Green, M. F., Baade, L. E., Fenton, W. S., Gold, J. M., ...Marder, S. R. (2008). The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 2: Co-norming and standardization. *American Journal of Psychiatry*, 165, 214–220.

Kerner, B. (2015). Comorbid substance use disorders in schizophrenia: A latent class approach. *Psychiatry Research*, 225(3), 395-401.

Kidd, S., Bajwa, J., McKenzie, K., Ganguli, R., & Khamneh, H. (2012). Cognitive Remediation for Individuals with Psychosis in a Supported Education Setting: A Pilot Study. *Rehabilitation Research and Practice*. (Article ID: 715176) <http://www.hindawi.com/journals/rrp/2012/715176/>

Kinsella, G. (1998). Assessment of attention following traumatic brain injury: a review. *Neuropsychological Rehabilitation*, 8(3), 351-375.

Kishimoto, T., Agarwal, V., Kishi, T., Leucht, S., Kane, J., & Correl, C. (2013). Relapse prevention in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of second-generation antipsychotics versus first-generation antipsychotics. *Molecular Psychiatry*, 18(1), 53-66.

Klingberg, S. (2012). Evidence-based psychotherapy of schizophrenic psychoses. *Der Nervenarzt*, 83(7), 907-18.

Klosterkötter, J. (2008). The clinical staging and the endophenotype approach as an integrative future perspective for psychiatry. *World Psychiatry*, 7, 159-60.

Kluwe-Schiavon, B., Sanvicente-Vieira, B., Kristensen, C. H., & Grassi-Oliveira, R. (2013). Executive functions rehabilitation for schizophrenia: A critical systematic review. *Journal of Psychiatric Research*, 47, 91-104.

Kontis, D., Huddy, V., Reeder, C., Landay, S., & Wykes, T. (2013). Effects of Age and Cognitive Reserve on Cognitive Remediation Therapy Outcome in Patients with Schizophrenia. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(3), 218-230.

Krabbendam, L., & Aleman, A. (2003). Cognitive rehabilitation in schizophrenia: a quantitative analysis of controlled studies. *Psychopharmacology*, 169, 376-382.

Kraus, M. S., & Keefe, R. S. (2007). Cognition as an outcome measure in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 191(50), 46-51.

Kravariti, E., Russo, M., Vassos, E., Morgan, K., Fearon, P., Zanelli, J. W. ...Reichenberg, A. (2012). Linear and non-linear associations of symptom dimensions and cognitive function in first-onset psychosis. *Schizophrenia Research*, *140*(1-3), 221-231.

Kurtz, M. M. (2005). Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophrenia Research*, *74*, 15–26.

Kurtz, M. M., Mueser, K. T., Thime, W. R., Corbera, S., & Wexler, B. E. (2015). Social skills training and computer-assisted cognitive remediation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *162*(1-3), 35-41. doi: 10.1016/j.schres.2015.01.020.

Kurzban, S., Davis, L., & Brekke, J. S. (2010). Vocational, social, and cognitive rehabilitation for individuals diagnosed with schizophrenia: a review of recent research and trends. *Current Psychiatry Reports*, *12*(4), 345-55.

Langfeldt, G. (1939). *The Schizophreniform States*. Kopen- hagen: Munksgaard.

Lashley, K. S. (1929). *Brain Mechanisms and Intelligence*. Chicago, Univeristy of Chicago Press.

Lake, C., & Hurwitz, N. (2006). Schizoaffective disorders are psychotic mood disorders; there are no schizoaffective disorders. *Psychiatry Research*, *143*(2-3), 255-87.

Larsen, T. K., Johannessen, J. O., & Opjordsmoen, S. (1998). First-episode schizophrenia with long duration of untreated psychosis. Pathways to care. *British Journal of Psychiatry*, *172*, 45-52.

Lay, B., Lauber, C., & Rössler, W. (2006). Prediction of in-patient use in first-admitted patients with psychosis. *European Psychiatry* (in press).

Lecardeur, L., Meunier-Cussac, S., & Dollfus, S. (2013). Cognitive deficits in first episode psychosis patients and people at risk for psychosis: From diagnosis to

treatment. *Encephale-revue de psychiatrie clinique biologique et therapeutique*, 39, 64-71.

Lehman, A., Ward, N., & Linn, L. (1982). Chronic mental patients: The quality of life issue. *American Journal of Psychiatry*, 139(10), 1271-1276.

Leonhard, K. (1957). *Die Aufteilung der endogenen Psychosen*. Berlin: Akademie-Verlag.

Lepage, M., Bodnar, M., & Bowie, C. R. (2014). Neurocognition: clinical and functional outcomes in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne de Psychiatrie*, 59(1), 5-12.

Lermanda, V., Holmgren, D., Soto-Aguilar, F., & Sapag, F. (2013). Trastorno esquizoafectivo: ¿Cuánto de esquizofrenia? ¿Cuánto de bipolar?. *Revista Chilena de Neuro-psiquiatría*, 51(1), 46-60.

Leshner, A. F., Tom, S. R., & Kern, R. S. (2013). Errorless learning and social problem solving ability in schizophrenia: An examination of the compensatory effects of training. *Psychiatry Research*, 206(1), 1-7.

Leucht, S., Barnes, T. R., Kissling, W., Engel, R. R., Correl, C., & Kane, J. M. (2003). Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1209-1222.

Leucht, S., Corves, C., Arbter, D., Engel, R., Li, C., & Davis, J. (2009). Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. *The Lancet*, 373, 31-41.

Leucht, S., & Lasser, R. (2006). The concepts of remission and recovery in schizophrenia. *Pharmacopsychiatry*, 39(5), 161-170.

Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., & Davis, J. M. (2012). Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 379(9831), 2063–2071.

Levere, T. E. (1980). Recovery of function after brain damage: a theory of behavioural deficit. *Journal of Psychological Psychology*, 8, 297-308.

Lezak, M. D. (1982). The problema of assesing executive funcions. *International Journal of Psychology*, 17, 281-297.

Lindenmayer, J. P., McGurk, S. R., Khan, A., Kaushik, S., Thanju, A., Hoffman, L. ...Herrmann, E. (2013). Improving social cognition in schizophrenia: a pilot intervention combining computerized social cognition training with cognitive remediation. *Schizophrenia Bulletin*, 39 (3), 507-17.

Linjaerde, O., Ahlfors, U. G., Bech, P., Dencker, S. J., & Elgen, K. (1987). The UKU side effect rating scale. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, 76(334), 1-100.

Loubat, M. O., Gárate, R. M., & Cuturrufo, N. A. (2014). Research in cognitive rehabilitation of patients with schizophrenia (2004-2013). A thematic review aimed at proposals for early stages of the disorder. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 52 (3), 213-227.

López-Luengo, B. (2002). *Rehabilitación cognitiva en esquizofrenia: aplicación del APT (attention process training)* (Doctoral dissertation). Retrieved from Biblioteca Universidad Complutense Madrid, <http://biblioteca.ucm.es/tesis/19972000/S/4/S4015801.pdf>

López-Luengo, B., & Vázquez, C. (2003). Effects of Attention Process Training on cognitive functioning of schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 119 (1-2), 41-53.

Luria, A. R. (1974). *El cerebro en acción*. Barcelona: Fontanella.

Lysaker, P. H., & Salyers, M. P. (2007). Anxiety symptoms in schizophrenia spectrum disorders: associations with social function, positive and negative symptoms, hope and trauma history. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 116(4), 290–298. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2007.01067.x

Lynch, B. (2002). Historical review of computer-assisted cognitive retraining. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 17, 446-457.

National Institute for Health and Care Excellence, NICE. (2010). *Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care* (National Clinical Guideline No. 82. Retrieved from [http://www.nccmh.org.uk/downloads/Schizophrenia\\_update/CG82NICEGuideline.pdf](http://www.nccmh.org.uk/downloads/Schizophrenia_update/CG82NICEGuideline.pdf)

National Institute for Health and Care Excellence, NICE. (2014). *Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management*. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/resources/guidance-psychosis-and-schizophrenia-in-adults-treatment-and-management-pdf>

Nordentoft, M., Jeppesen, P., Pertesen, L., Bertelsen, M., & Thorup, A. (2009). The rationale for early intervention in schizophrenia and related disorders. *Early Intervention Psychiatry*, 3, 53-57.

Norman, R. M., Townsend, L., & Malla, A. K. (2001). Duration of untreated psychosis and cognitive functioning in first-episode patients. *British Journal of Psychiatry*, 179, 340-345.

Nuechterlein, K. H., & Dawson, M. E. (1984). Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders, *Schizophrenia Bulletin*, 10, 1620-203.

Mané, A., Falcon, C., Mateos, J. J, Fernández-Egea, E., Horga, G., Lomeña., ...Parellada, E. (2009). Progressive gray matter changes in first episode schizophrenia: A 4-year longitudinal magnetic resonance study using VBM. *Schizophrenia Research*, 114, 136- 143.

Maples, N. J., & Velligan, D. I. (2008). Cognitive adaptation training: establishing environmental supports to bypass cognitive deficits and improve functional outcomes. *American Journal of Psychiatry Rehabilitation*, *11*, 164–180.

Mak, M., Tybura, P., Bieńkowski, P., Karakiewicz, B., & Samochovec, J. (2013). The efficacy of cognitive neurorehabilitation with RehaCom program in schizophrenia patients. *Psychiatria Polska*, *47*(2), 213-23.

Medalia, A., & Choi, J. (2009). Cognitive remediation in schizophrenia. *Neuropsychology Review*, *19*(3), 353-364

Medalia, A., & Freilich, B. (2008). The neuropsychological educational approach to cognitive remediation (NEAR) model: practice principles and outcome studies. *American Journal of Psychiatry Rehabilitation*, *11*, 123-43.

Medalia, A., & Lim, R. (2004). Treatment of Cognitive Dysfunction in Psychiatric Disorders. *Journal of Psychiatric Practice*, *10*, 17-25.

Medalia, A., Revheim, N., & Herlands, T. (2002). *Remediation of Cognitive Deficits in Psychiatric Outpatients: A Clinician's Manual*. New York: Montefiore Medical Center Press.

Medalia, A., & Richardson, R. (2005). What Predicts a Good Response to Cognitive Remediation Interventions? *Schizophrenia Bulletin*, *31*, 942-953.

Medalia, A., & Saperstein, A. M. 2013. Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes? *Current Opinion Psychiatry*, *26*(2): 151-157.

McCreadie, R., Mcdonalds, E., Blacklock, C., Tilak-Singh, D., Wiles, D., Halliday, J., & Paterson, J. (1998). Dietary of schizophrenia patients in Nithsdale, Scotland; case-control study. *British Medical Journal*, *317*, 784-785.

McGorry, P. D. (2010). Staging in neuropsychiatry: a heuristic model for understanding, prevention and treatment. *Neurotoxicology Research*, *18*, 244-55.

McGorry, P. D., Yung, A. R., & Phillips, L. J. (2003). The "close-in" or ultra high-risk model: A safe and effective strategy for research and clinical intervention in prepsychotic mental disorder. *Schizophrenia Bulletin*, *29*, 771-790.

McGorry, P. D., Yung, A. R., Phillips, L. J., Yuen, H. P., Francey, S., M., Cosgrave, E. M., ...Jackson, H. (2002). *Archives of General Psychiatry*, *59*(10), 921-928. doi:10.1001/archpsyc.59.10.921.

McGrath, J. J., Miettunen, J., Jääskeläinen, E., & Dark, F. (2014). The onset and offset of psychosis – and what happens in between. *Psychological Medicine*, *44*(13), 2705-2711.

McGurk, S. R., & Mueser, K. T. (2008). Response to cognitive rehabilitation in older versus younger persons with severe mental illness. *American Journal of Psychiatric Rehabilitation*, *11*, 90-105.

McGurk, S. R., Mueser, K. T., Feldman, K., Wolfe, R., & Pascaris, A. (2007a). Cognitive training for supported employment: 2-3 year outcomes of a randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, *164*, 437-41.

McGurk, S. R., Schiano, D., Mueser, K. T., & Wolfe, R. (2010). Implementation of the Thinking Skills for Work Program in a Psychosocial Clubhouse. *Psychiatric rehabilitation journal*, *33*(3), 190-199.

McGurk, S. R., Twamley, E. W., Sitzer, D. I., McHugo, G. J., & Mueser, K. T. (2007b). A meta- analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*; *164*, 1791-1802.

Michel, N. M., Goldberg, J. O., Heinrichs, R. W., Miles, A. A., Ammari, N., & Vaz, S. M. (2013). WAIS-IV Profile of Cognition in Schizophrenia. *Assessment*, *20*(4), 462-473.

Michalopoulou, P. G., Lewis, S. W., Wykes, T., Jaeger, J., & Kapur, S. (2013). Treating impaired cognition in schizophrenia: the case for combining cognitive-enhancing drugs with CR. *European Neuropsychopharmacology*, *23*(8), 790-798.

- Miller, R., & Mason, S. E. (2004). Cognitive enhancement therapy: A therapeutic treatment strategy for first-episode schizophrenia patients. *Bulletin of the Menninger Clinic*, 68(3), 213-230.
- Mohammadi, M. R., Keshavarzi, Z., & Talepasand, S. (2014). The effectiveness of computerized cognitive rehabilitation training program in improving cognitive abilities of schizophrenia clients. *Iran Journal of Psychiatry*, 9(4), 209-15.
- Montreuil, T. C., Malla, A. K., Joober, R., Belanger, C., & Lepage, M. (2013). Anxiety symptoms severity and short-term clinical outcome in first-episode psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*, 7(1), 5-11.
- Morosini, P. L., Magliano, L., Brambilla, L., Ugolini, S., & Pioli, R. (2000). Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV social and occupational functioning assessment scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(4), 323- 329.
- Morrison, A. P., Renton, J. C., Dunn, H., Williams, S., & Bentall, R. P. (2004). *Cognitive therapy for psychosis*. Hove: Routledge.
- Mueser, K. T., & Cook, J. A. (2014). Rising to the challenge of first episode psychosis: the NIMH Recovery After Initial Schizophrenia Episode (RAISE) initiative. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 37(4), 267-269.
- Müller, D. R., & Roder, V. (2008). Empirical evidence of group therapy addressing social perception in schizophrenia. In Teiford, J. B. (Ed.), *Social perception: 21st century issues and challenges* (pp. 51-80). Hauppauge, NY: Nova Science Publishers.
- Müller, D. R., & Roder, V. (2010). Integrated Psychological Therapy and Integrated Neurocognitive Therapy. In Roder, V., & Medalia, A. (Eds.), *Understanding and treating neuro-and social cognition in schizophrenia patients*. Basel: Karger.
- Muñoz, J., & Tirapu, J. (2001). *Rehabilitación neuropsicológica*. Madrid: Editorial Síntesis.

- Murthy, N., Mahncke, H., Wexler, B., Maruff, P., Inamdar, A., Zucchetto, M. ...Alexander, R. (2012). Computerized cognitive remediation training for schizophrenia: An open label, multi-site, multinational methodology study. *Schizophrenia Research*, 139(1-3), 87-91.
- O'Carroll, R. E., Russell, H. H., Lawrie, S. M., & Johnstone, E. C. (1999). Errorless learning and the cognitive rehabilitation of memory-impaired schizophrenia patients. *Psychological Medicine*, 29, 105-112.
- Øie, M., Sundet, K., & Rund, B. R. (2010). Neurocognitive Decline in Early-Onset Schizophrenia Compared With ADHD and Normal Controls: Evidence From a 13-Year Follow-up Study. *Schizophrenia Bulletin*, 36(3), 557–565.
- Ojeda, N., Peña, J., Bengoetxea, E., García, A., Sánchez, P., Elizagárate, E. ...Eguíluz, JI. (2010). REHACOP: programa de rehabilitación cognitiva en psicosis. *Revista de Neurología*, 54(6), 337-342.
- Okkels, N., Vernal, D., Jensen, S., McGrath J., & Nielsen, R. (2013). Changes in the diagnosed incidence of early onset schizophrenia over four decades. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 127, 62-68.
- O'Leary, D. S., Flaum, M., Kesler, M. L., Flashman, L. A., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (2000). Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 12(1), 4–15.
- Olin, S. C., & Mednick, S. A. (1996). Risk factors of psychosis: identifying vulnerable populations premorbidly. *Schizophrenia Bulletin*, 22, 223-240.
- Organización Mundial de la Salud. (2011). *Informe mundial sobre la discapacidad*. Retrieved from [http://www.who.int/disabilities/world\\_report/2011/es/](http://www.who.int/disabilities/world_report/2011/es/)
- Palma, C. (2007). *Intervención psicoterapéutica en la fase inicial de la esquizofrenia: diseño y desarrollo del programa PIPE* (Doctoral dissertation). Retrieved from Tesis Doctorals en Xarxa, <http://hdl.handle.net/10803/9250>

- Palmer, B.W., Dawes, S. E., & Heaton, R. K. (2009). What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychological Review*, *19*, 365-384.
- Penadés, R. (2002). *La Rehabilitació Neuropsicològica del pacient esquizofrènic* (Doctoral dissertation). Retrieved from Dipòsit Digital de la UB, <http://hdl.handle.net/2445/42762>
- Penadés, R., Catalán, R., Salamero, M., Boget, T., Puig, O., Guarch, J., & Gastó, C. (2006). Cognitive Remediation Therapy for outpatients with chronic schizophrenia: A controlled and randomized study. *Schizophrenia Research*, *87*, 323–331.
- Penadés, R., & Gastó, C. (2010). *El tratamiento de rehabilitación neurocognitiva en la esquizofrenia*. Barcelona: Herder Editorial.
- Penner, I., Kobel, M., & Opwis, K. (2006, July). *BrainStim-a recently developed tool to train different aspects of working memory*. Paper presented at the International Neuropsychological Society, the Swiss Neuropsychological Society (SVNP) and the German Neuropsychological Society (GNP) Meeting, Zurich. Abstract retrieved from [http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FINS%2FINS12\\_S2%2FS1355617706069955a.pdf&code=acc851ee5a55b0a99ea5704c1f57a0b3](http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2FINS%2FINS12_S2%2FS1355617706069955a.pdf&code=acc851ee5a55b0a99ea5704c1f57a0b3)
- Penner, I. K., Kobel, M., Stöcklin, M., Opwis, K., & Calabrese, P. (2007). BrainStim—hirnstimulation als Präventions- und Therapiemassnahme? *Neurogeriatrie*, *4*(3), 109–115.
- Penn, D. L., & Mueser, K. T. (1996). Research update on the psychosocial treatment of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *153*, 607-617.
- Penn, D. L., Spaulding, W., Reed, D., Sullivan, M., Mueser, K. T., & Hope, D. A. (1997). Cognition and social functioning in schizophrenia. *Psychiatry: Interpersonal & Biological Processes*, *60*(4) 281-292.
- Peralta, V., Cuesta, M.J. (1994). Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, *22*(4), 171-7.

- Poletti, S., Anselmetti, S., Bechi, M., Ermoli, E., Bosia, M., Smeraldi, E., & Cavallaro, R. (2010). Computer-aided neurocognitive remediation in schizophrenia: Durability of rehabilitation outcomes in a follow-up study. *Neuropsychological Rehabilitation: An International Journal*, 20(5), 659-674.
- Pope, M. A., Joober, R., & Malla, A. K. (2013). Diagnostic stability of first-episode psychotic disorders and persistence of comorbid psychiatric disorders over 1 year. *Canadian Journal of Psychiatry-Revue Canadienne De Psychiatrie*, 58(10), 588-594.
- Pope, J. W., & Kern, R. S. (2006). An “erroful” learning deficit in schizophrenia? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28, 101-110.
- Prigatano, G. P., Fordyce, D. J., Zeiner, H. K., Roueche, J. R., Pepping, M., & Wood, B. C. (1984). Neuropsychological rehabilitation after closed head injury in young adults. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 9, 91-102.
- Qin, H., Zhang, J., Wang, Z., Min, H., Yan C., Chen F. ...Zhang, M. (2014). Duration of untreated psychosis and clinical outcomes of first-episode schizophrenia: a 4-year follow-up study. *Shanghai Archives Of Psychiatry*, 26(1), 42-48.
- Rass, O., Forsyth, J. K., Bolbecker, A. R., Hetrick, W. P., Breier, A., Lysaker, P. H., & O'Donnell, B. F. (2012) Computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia: A randomized single-blind pilot study. *Schizophrenia Reasearch*, 139, 92-98.
- Redoblado, A., Siciliano, D., Withey, P., Moss, B., Moore, G., Judd, G., Shores, A., & Harris, A. (2010). A Randomized Controlled Trial of Cognitive Remediation in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 36(2), 419-427.
- Reed, R. A., Harrow, M., Herbener, E. S., & Martin, E. M. (2002). Executive Function in Schizophrenia: Is It Linked to Psychosis and Poor Life Functioning? *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 190(11), 725-732.
- Regier, D. A., Narrow, W. E., Rae, D. S., Manderscheid, R. W., Locke, B. Z., & Goodwin, F. K. (1993). The de facto US mental and addictive disorders service system. Epidemiologic catchment area prospective 1-year prevalence rates of disorders and services. *Archives of General Psychiatry*, 50(2), 85-94.

Rhinewine, J. P., Lencz, T., Thaden, E. P., Cervellione, K. L., Burdick, K. E., Henderson, I., ...Kumra, S. (2005). Neurocognitive profile in adolescents with early-onset schizophrenia: clinical correlates. *Biological Psychiatry*, 58, 705-712

Ríos-Lago, M., Periañez, J. A., & Muñoz-Céspedes, J., M. (2004). Attentional control and slowness of information processing after severe traumatic brain injury. *Brain Injury*, 18(3), 257-272.

Ritsner, M., Modai, I., Endicott, J., Rivkin, O., Nechamkin, Y., Barak, P., Goldin, V., & Ponizovsky, A. (2000). Differences in quality of life domains and psychopathologic and psychosocial factors in psychiatric patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61(11), 880-889.

Robles, R., Salazar V., Páez F., & Ramírez F. (2004). Assessment of drug attitudes in patients with schizophrenia: psychometric properties of the DAI Spanish version. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 32(3), 138-142.

Roder, V., Brenner, H. D., Hodel, B., & Kienzle, N. (1996). *Terapia integrada de la esquizofrenia*. Barcelona: Ariel.

Roder, V., Brenner, H. D., Kienzle, N., & Fuentes, I. (2007). *Terapia Psicológica Integrada para la Esquizofrenia IPT*. Granada: Alboran.

Roder, V., Müller, D. R., Mueser, K. T., & Brenner, H. D. (2006). Integrated psychological therapy (IPT) for schizophrenia: is it effective? *Schizophrenia Bulletin*, 32(1), 81-93.

Roder, V., Müller, D. R., Schmidt, S. J. (2011). Effectiveness of integrated psychological therapy (IPT) for schizophrenia patients: a research update. *Schizophrenia Bulletin*, 37(2), 71-79.

Romm, K. L., Rossberg, J. I., Berg, A. O., Barrett, E. A., Faerden, A., Agartz, I., ...Melle, I. (2010). Depression and depressive symptoms in first episode psychosis. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 198(1), 67-71.

Ruiz-Iriondo, M., Salaberria, K., & Echeburúa. (2013). Análisis y tratamiento psicológico de la esquizofrenia en función de los estadios clínicos. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 41(1), 52-59.

Saleem, M. M., Harte, M. K., Marshall, K. M., Scally, A., Brewin, A., & Neill, J. C. (2013). First episode psychosis patients show impaired cognitive function - a study of a South Asian population in the UK. *Journal of psychopharmacology*, 27(4), 366-373.

Sánchez, P., Peña, J., Bengoetxea, E., Ojeda, N., Elizagárate, E., Ezcurra, J., & Gutiérrez, M. (2015). Improvements in negative symptoms and functional outcome after a new generation cognitive remediation program: a randomized controlled trial. *Schizophrenia Bulletin*, 40(3), 707-715. doi:10.1093/schbul/sbv059

Sartory, G., Zorn, C., Groetzinger, G., & Windgassen, K (2005). Computerized cognitive remediation improves verbal learning and processing speed in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 75(2-3), 219-223.

Sato, S., Iwata K., Furukawa, S., Matsuda, Y., Hatsuse, N., & Ikebuchi, E. (2014). The effects of the combination of cognitive training and supported employment on improving clinical and working outcomes for people with schizophrenia in Japan. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 10, 18-27.

Saykin, A. J., Shtasel, D. L., Gur, R. E., Kester, D. B., Mozley, L. H., Stafiniak, P., & Gur, R. C. (1994) Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 51, 124-131.

Schneider K. (1973). *Klinische Psychopathologie*, 10. Auflage. Stuttgart: Thieme.

Seedat, S., Fritelli, V., Oosthuizen, P., Emsley, R. A., & Stein, D. (2007). Measuring Anxiety in Patients with Schizophrenia. *Journal of Nervous & Mental Disease*, 195(4), 320-324. doi: 10.1097/01.nmd.0000253782.47140.ac

Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R. E. (1986). Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo. Manual, 2ªed. Madrid: TEA Ediciones.

Klingberg, S., Herrlich, J., Wiedemann, G., Wölwer, W., Meisner, C., Engel, C., Jakobi-Malterre, U., Buchkremer, G., & Wittorf, A. (2012). Adverse effects of Cognitive Behavioral Therapy and Cognitive Remediation in Schizophrenia. Results of the treatment of negative Symptoms study. *The Journal of nervous and mental disease*, 200(7).

Schöttle, D., & Naber, D. (2014). Remission and recovery: new hopes--realistic aims in the therapy for schizophrenia. *Fortschritte Der Neurologie-Psychiatrie*, 82 (4), 220-7.

Schuhfried G (1996). *RehaCom*. Madrid: TEA.

Schulbert, M., & Bromet, E. (1981). Strategies for evaluating the outcome o community services for the chornically mentally ill. *American Journal of Psychiatry*, 138, 930-935.

Smulevich, A. B, & Il'ina, N. A. (2013). Reactive depression in patients with schizophrenia. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 113(11), 23-7.

Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (1986). *Attention Process in Training (APT)*. Puyalluup (WA): Association for Neuropsychological Research and Development. In López-Luengo, B. (2002).

Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (1987). Effectiveness of an attention-training program. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9, 117-130.

Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (1989). *Introduction to cognitive rehabilitation*. New York: Guildford Press.

- Sohlberg, M. M., & Mateer, C. A. (2001). *Cognitive rehabilitation: an integrative neuropsychological approach* (1ª Ed). New York: Guilford Press.
- Sönmez, N., Romm, K. L., Andreassen, O. A., Melle, I., & Røssberg, J. I. (2013). Depressive symptoms in first episode psychosis: a one-year follow-up study. *BMC Psychiatry, 13*, 106.
- Spellmann, I., Riedel, M., Schennach, R., Seemuller, F., Obermeier, M., Musil, R. ...Moller, H. J. (2012). One-year functional outcomes of naturalistically treated patients with schizophrenia. *Psychiatry Research, 198*(3), 378-385.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R., & Lushene, R. (1970). *Manual for the state-trait anxiety inventory*. Palo Alto, California: Consulting Psychologist Press.
- Spitzer, R.L., Endicott, J., & Robins, L. N. (1978). Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Archives of General Psychiatry, 35*, 773-82.
- Starling, J., Williams, L., Hainsworth, C., & Harris, A. (2013). The presentation of early-onset psychotic disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 47*, 43-50.
- Stenstrom, A. D., Christiansen, E., Dehlholm-Lambertsen, B., Nohr-Jensen, P., & Bilenberg, N. (2010). Rising incidence rates of schizophrenia among children and adolescents. *Ugeskr Laeger, 172*(31), 2131-5.
- Sundermann, O., Onwumere, J., Kane, F. Morgan, C., & Kuipers, E. (2014). Social networks and support in first-episode psychosis: exploring the role of loneliness and anxiety. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology, 49*(3), 359-366.
- Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M.E., Méary, A., Schürhoff, F., & Leboyer, M. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry, 192* (4), 248-257.

- Tajima, K., Fernández, H., López-Ibor, J., Carrasco, J., & Díaz-Marsá, M. (2009). Tratamientos para la esquizofrenia. Revisión crítica sobre la farmacología y mecanismos de acción de los antipsicóticos. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 37(6), 330-342.
- Tamlyn, D., McKenna, P. J., Mortimer, A. M., Lund, C. E., Hammomd, S., & Bddeley, A. D. (1992). Memory impairment in schizophrenia: its extent, affilitations and neuropsychological character. *Psychological Medicine*, 22, 101-115.
- Tarricone, I., Boydell, J., Panigada, S., Allegri, F., Marcacci, T., Minenna, M. ...Berardi, D. (2014). The impact of substance use at psychosis onset on first episode psychosis course: Results from a 1 year follow-up study in Bologna. *Schizophrenia Research*, 153(1-3), 60-63.
- Tatsumi, M., Sasaki, T., Iwanami, A., Kosuga, A., Tanabe, Y., & Kamijima, K. (2002). Season of birth in Japanese patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 54, 223-230.
- Terrace, H. (1963). Errorless transfer of a discrimination across two continua. *Journal of Experimental Analysis of Behaviour*, 6, 223-232.
- Tomás, P. (2009). *Entrenamiento cognitivo en la esquizofrenia* (Doctoral dissertation). Retrieved from Tesis Doctorals en Xarxa, <http://hdl.handle.net/10803/10170>
- Tomás, P., Fuentes, I., Roder, V., & Ruiz, JC. (2010). Cognitive rehabilitation programs in schizophrenia: current status and perspectives. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 10(2), 191-204.
- Torgalsboen, A. K., Mohn, C., & Rund, B. R. (2014). Neurocognitive predictors of remission of symptoms and social and role functioning in the early course of first-episode schizophrenia. *Psychiatry Research*, 216(1), 1-5.

Tournier, M. (2013). First-episodes psychosis: clinical and epidemiological news. *Encephale*, 39(2), 74-8. Abstract retrieved from National Center for Biotechnology Information database. (Accession No. 24084425).

Townsend, L. A., & Norman, R. M. (2004). Course of cognitive functioning in first episode schizophrenia spectrum disorders. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 4, 61–68.

Tryssenar, J., & Golberg, J. (1996). Improving attention in a person with schizophrenia. *Canadian Journal of Occupational Therapy*, 61, 198-205.

Twamley, E. W., Jeste, D. V., & Bellack, A. S. (2003). A Review of Cognitive Training in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 29(2), 359-382.

Ueland, T., & Rund, B.R. (2004). A controlled randomized treatment study: the effects of a cognitive remediation program on adolescents with early onset psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 109, 70-74.

Ueland, T., & Rund, B. R. (2005). Cognitive remediation for adolescents with early onset psychosis: a 1-year follow-up study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 111, 193-201.

Uptegrove, R., Ross, K., Brunet, K., McCollum, R., & Jones, L. (2014). Depression in first episode psychosis: The role of subordination and shame. *Psychiatry Research*, 217(3), 177-184.

Van der Werf, H., Köhler, S., Verkaaik, M., Verhey, F., van Winkel, R., van Os, J., & Allardyce, J. (2014). Systematic review and collaborative recalculation of 133,693 incident cases of schizophrenia. *Psychological Medicine*, 44(1), 9-16.

Van Winkel, R., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., Peuskens, J., De Hert, M., & van Os, J. (2006). Premorbid IQ as a predictor for the course of IQ in first onset patients with schizophrenia: a 10-year follow-up study. *Schizophrenia Research*, 88, 57-54.

Vargas, M. L. (2007). Rehabilitación cognitiva en la esquizofrenia: Rehabilitación Orientada al Cognits. *Cuadernos de Psiquiatría Comunitaria*, 7(22), 127-134.

Vauth, R., Corrigan, P., Clauss, M., Dietl, M., Dreher-Rudolph, M., Rolf-Dieter, S., & Vater, R. (2005). Cognitive Strategies Versus Self-Management Skills as Adjunct to Vocational Rehabilitation. *Schizophrenia Bulletin*, 31(1), 55-66.

Vázquez-Morejón, A. J., & Jiménez García-Bóveda, R. (2000). Social Functioning Scale (SFS). New contributions on its psychometric characteristics in a Spanish adaptation. *Psychiatry Research*, 93, 247-256

Velligan, D. I., Bow-Thomas, C. C., Huntzinger, C., Ritch, J., Ledbetter, N., Prihoda, T. J., & Miller, A. L. (2000). Randomized controlled trial of the use of compensatory strategies to enhance adaptive functioning in outpatients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 1317-23. Doi <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.ajp.157.8.1317>

Velligan, D. I., Diamond, P. M., Maples, N. J., Mintza, J., Li, X., Glahn, D. C., & Miller, A. L. (2008). Comparing the efficacy of interventions that use environmental supports to improve outcomes in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 102, (1-3), 312-319.

Velligan, D. I., Mahurin, R. K., True, J. E., Lefton, R. S., & Flores, C. V. (1996). Preliminary evaluation of cognitive adaptation training to compensate for cognitive deficit in schizophrenia. *American Psychiatric Association*, 47, 415-417.

Velligan, D. I., Prihoda, T. J., Ritch, J. L., Maples, N., Bow-Thomas, C. C., & Dassori, A. (2002). A randomized single-blind pilot study of compensatory strategies in schizophrenia outpatients. *Schizophrenia Bulletin*, 28(2), 283-292.

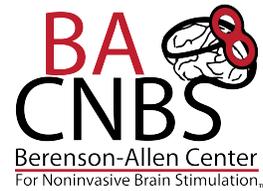
Vita, A., De Peri, L., Barlati, S., Cacciani, P., Cisima, M., Deste, G., Cesana, B. M., & Sacchetti, E. (2011a). Psychopathologic, neuropsychological and functional outcome measures during cognitive rehabilitation in schizophrenia: a prospective controlled study in a real-world setting. *European Psychiatry: the Journal of the Association of European Psychiatrists*, 26(5), 276-83.

- Vita, A., DePeri, L., Barlati, S., Cacciani, P., Deste, G., Poli, R., & Sacchetti, E. (2011b). Effectiveness of different modalities of CR on symptomatological neuropsychological and functional outcome domains in schizophrenia: A prospective study in a real- world setting. *Schizophrenia Research*, *133*, 223-231.
- Vitacco, M. J., & Buckley, P. F. (2013). Substance Use Comorbidity in Patients with Schizophrenia. *Psychiatric Annals*, *43* 10, 454-457.
- Vodusek, V. V., Parnas, J., Tomori, M., & Skodlar, B. (2014). *The Phenomenology of Emotion Experience in First-Episode Psychosis*. *Psychopathology*, *47*(4), 252-260.
- Vrbová, K., Praško, J., Kamarádová, D., Černá, M., Ocisková, M., Látalová, K., & Sedláčková, Z. (2013). Comorbid anxiety disorders in patients with schizophrenia. *Activitas Nervosa Superior Rediviva*, *55*(1-2), 40-46.
- Ware, J., & Donald, C. (1992). The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): Conceptual framework and item selection. *Medical Care*, *30*(6), 473-483.
- Wexler B., & Bell, M. (2005). Cognitive remediation and vocational rehabilitation for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *31*(4), 931-41.
- Wilson, B. A. (1989). Models of cognitive rehabilitation. In Eames, P., & Wood, R. (Eds.), *Models of Brain Rehabilittion*. Londres: Chapman and Hall.
- Wilson, B. A. (2009). *Memory rehabilitation: integrating theory and practice*. New York: Guilford Press.
- Wilson, B. A, Baddeley, A. D., Evans, J., & Shiel, A. (1994). Errorless learning in the rehabilitation of memory impaired people. *Neuropsychological Rehabilitation*, *4*, 307-26.
- Wobrock, T., Sittinger, H., Behrendt, B., D'Amelio, R., Falkai, P., & Caspari, D. (2007). Comorbid substance abuse and neurocognitive function in recent-onset schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *257*(4), 203-210.

- Wykes, T. (2010). Cognitive remediation therapy needs funding. *Nature*, 468, 165.
- Wykes, T., & Huddy, V. (2009). Cognitive remediation for schizophrenia: it is even more complicated. *Current Opinion in Psychiatry*, 22(2), 161–167.
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *American Journal of Psychiatry*, 168(5), 472–485.
- Wykes, T., Newton, E., Landau, S., Rice, C., Thompson, N., & Frangou, S. (2007). Cognitive Remediation therapy (CRT) for young early onset patients with schizophrenia: An exploratory randomized controlled trial. *Schizophrenia Research*, 94, 221-230.
- Wykes, T., & Reeder, C. (2005). *Cognitive Remediation Therapy for Schizophrenia. Theory & Practice*. London: Routledge Taylor & Francis Group.
- Wykes, T., Reeder, C., Corner, J., Williams, C., & Everitt, B. (1999). The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 291-308.
- Wykes, T., Reeder, C., Landau, S., Everitt, B., Knapp, M., Patel, A., & Romeo, R. (2007). Cognitive remediation therapy in schizophrenia. Randomized controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, 190, 421-427.
- Wykes, T., Reeder, C., Landau, S., Matthiasson, P., Haworth, E., & Hutchinson, C. (2009). Does age matter? Effects of cognitive rehabilitation across the age span. *Schizophrenia Research*, 113(2-3), 252-8.
- Wykes, T., Reeder, C., Williams, C., Corner, J., Rice, C., & Everitt, B. (2003). Are the effects of cognitive remediation therapy (CRT) durable? Results form an exploratory trial in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 61, 163-174.□
- Wykes, T., & Spaulding, W. D. (2011). Thinking about the future cognitive remediation

- therapy-what works and could we do better? *Schizophrenia Bulletin*, 37(2), 80-90.
- Wykes, T., & Van Der Gaag, M. (2001). Is it time to develop a new cognitive therapy for psychosis-cognitive remediation therapy (CRT)?. *Clinical Psychology Review*, 21 (8), 1227-1256.
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996). The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Australian New Zealand Journal of Psychiatry*, 30, 587-599.
- Yung, A. R., & McGorry, P. D. (1996). The prodromal phase of first-episode psychosis: Past and current conceptualizations. *Schizophrenia Bulletin*, 22(2), 353-370.
- Yung, A., Phillips, L., Yuen, H. P., Francey, S., McFarlane, C., & Hallgreen, M. (2003). Psychosis Prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophrenia Research*, 60, 21-32.
- Zendig, E. (1909). Beiträge zur Differentialdiagnose des manisch-depressiven Irreseins und der Dementia praecox. *Allg Z Psychiatrie*, 66, 932-933.
- Zhang, T. H., Li, H. J., Stone, W. S., Woodberry, K. A., Seidman, L. J., Tang, Y. Y., ...Wang, J. J. (2015). Neuropsychological impairment in prodromal, first-Episode, and chronic psychosis: assessing RBANS performance. *PLoS ONE*, 10(5), 1-13.
- Zigmong, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.

## **APÉNDICE A.**



Department of Neurology  
330 Brookline Avenue  
Boston, MA 02215, U.S.A.

**Alvaro Pascual-Leone, M.D., Ph.D.**  
*Professor in Neurology, Harvard Medical School*  
*Associate Dean for Clinical and Translational Research*  
*Program Director, Harvard-Catalyst Clinical Research Center*  
*Chief, Division of Cognitive Neurology*  
*Director, Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation*

tel.: (617) 667-0203  
fax.: (617) 975-5322  
[apleone@bidmc.harvard.edu](mailto:apleone@bidmc.harvard.edu)  
<http://www.brainfitclub.org>  
<http://www.tmslab.org>

Tuesday, April 14, 2015

**Re: Cristina Torres Rivas**

To Whom It May Concern:

As director of the Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation, this letter confirms that Cristina Torres Rivas has been a research student in my laboratory from October 1, 2014 to March 31, 2015 at Beth Israel Deaconess Medical Center. During this time, Cristina has learned different aspects of conducting clinical research trials involving noninvasive brain stimulation. In particular, she has been working closely with myself, Matcheri Keshevan, MD and Mark Halko, PhD in the conduct of a research trial in schizophrenic patients. In addition, Cristina attended the Intensive Course in Transcranial Magnetic Stimulation that is offered as a Continuing Medical Education course by Harvard Medical School through my laboratory.

Sincerely,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Alvaro Pascual-Leone".

Alvaro Pascual-Leone, MD, PhD