

ORIGINAL

Evaluación neuropsicológica de la memoria en un grupo de niños y adolescentes con un primer episodio de psicosis: consumo de Cannabis y «efecto paradójico»

Josefa María Moreno-Granados^a, Maite Ferrín^{b,c}, Dolores M. Salcedo-Marín^a y Miguel Ruiz-Veguilla^{b,*}

^a Grupo de Psicosis y Neurodesarrollo, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^b Department of Child & Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry, Sunshine House (Neurodevelopmental Team), Londres, Reino Unido

^c Centro de Salud Mental Estella, Estella, Pamplona, España

Recibido el 2 de octubre de 2012; aceptado el 26 de abril de 2013

Disponible en Internet el 2 de julio de 2013

PALABRAS CLAVE

Primer episodio de psicosis;
Psicosis precoz;
Memoria;
Cannabis

Resumen

Introducción: La importancia que se otorga al funcionamiento neuropsicológico durante el primer episodio de psicosis (PEP) ha dado lugar a la publicación de un número creciente de artículos de investigación sobre este aspecto en poblaciones de pacientes. El objetivo del presente estudio fue triple: por un lado, examinar la memoria verbal y visual de una muestra de niños y adolescentes con un PEP; en segundo lugar, evaluar el efecto de otros dominios cognitivos sobre la memoria verbal y visual y, en tercer lugar, analizar la relación entre el rendimiento cognitivo en memoria y el consumo de *Cannabis*.

Método: La muestra incluyó a 41 pacientes con PEP y a 39 individuos de control sanos. Las variables analizadas fueron la memoria verbal y visual, atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental, fluidez verbal, coordinación motora, capacidad de planificación e inteligencia.

Resultados: En pacientes con un PEP, comparado con el grupo de individuos sanos que sirvieron como control, se encontraron alteraciones en los dominios de memoria verbal a corto y largo plazo y de la memoria visual a corto plazo; además, también identificamos una influencia de la inteligencia y la coordinación motora en la memoria visual. Por último, entre los pacientes consumidores de *Cannabis*, detectamos un «efecto paradójico» del consumo, puesto que ejecutaron mejor el test que mide la memoria visual en comparación con los que no consumieron dicha sustancia.

Conclusiones: En primer lugar, en pacientes con un PEP se identifican alteraciones en la memoria verbal a corto y largo plazo y en la reproducción visual a corto plazo. En segundo lugar, la coordinación motora y la inteligencia son 2 dimensiones cognitivas que influyen en la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miguel.ruiz.veguilla.sspa@juntadeandalucia.es (M. Ruiz-Veguilla).

memoria visual a corto plazo de los pacientes. Y, por último, en la muestra del presente estudio de pacientes con PEP, el consumo de *Cannabis* se asoció a un mejor rendimiento en el test que evalúa la memoria visual a corto plazo, determinado mediante el tiempo requerido para la ejecución del test, es decir, la eficiencia en su ejecución. No obstante, la precisión en la ejecución de la tarea de memoria visual no fue mejor que la observada entre individuos sanos del grupo de control.

© 2012 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

First-Episode
Psychosis;
Early psychosis;
Memory;
Cannabis

Neuropsychological assessment of memory in child and adolescent first episode psychosis: Cannabis and «the paradox effect»

Abstract

Introduction: The importance of neuropsychological functioning in First-Episode Psychosis (FEP) has led to the publication of a growing number of studies in this area of research. The present study pursued three goals: First, to examine verbal and visual memory in a sample of Child and Adolescent FEP, second, to evaluate the effect of other cognitive domains on verbal and visual memory, and finally, to examine the relationship between performance in this cognitive dimension and the use of cannabis at this age.

Method: A sample of 41 FEPs and 39 healthy subjects were evaluated. The variables assessed were verbal and visual memory, attention, working memory, processing speed, mental flexibility, verbal fluency, motor coordination, planning ability and intelligence.

Results: Our results found impairment of short and long-term recall of verbal memory, and short-term visual memory in early psychosis. They also found relationships between cognitive dimensions, such as visual memory and intelligence and motor coordination. Finally, a «paradoxical» effect was found in patients who used cannabis, as the FEP consumers performed the visual memory test better than those who had not used it.

Conclusions: Patients showed impairment of short and long-term recall of verbal information and short-term visual reproduction. In the second place, motor coordination and intelligence influenced short-term visual memory in patients in the early stages of the illness. Third, use of cannabis in patients with FEP was associated with better performance in the test that evaluated the short-term visual memory, as measured by task completion time, that is, efficiency in performing the test. However, when measured by task execution accuracy, their visual memory was no better than the controls.

© 2012 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El rendimiento cognitivo es uno de los principales factores asociados a problemas en la vida personal y el desempeño de la actividad laboral de los pacientes con esquizofrenia¹. Se considera una de las condiciones más estables de esta enfermedad porque, a diferencia de otras características como los síntomas, se ha demostrado que el rendimiento cognitivo no cambia con la evolución de la enfermedad². En la actualidad la importancia concedida al funcionamiento neuropsicológico en un primer episodio de psicosis (PEP) ha dado lugar a la publicación de un número creciente de artículos de investigación sobre esta cuestión en poblaciones de pacientes³⁻⁸. Aunque los estudios sobre rendimiento cognitivo en esta enfermedad son de especial interés en los estadios precoces tanto en niños y adolescentes^{9,10}, como en adultos, un número mucho menor de estudios prestan atención al perfil cognitivo de los niños y adolescentes con un primer episodio de psicosis¹¹.

Se ha demostrado que la memoria verbal es uno de los dominios cognitivos más afectados en la psicosis precoz en la infancia y la adolescencia¹⁰. Autores como Kravariti¹² y

Fagerlund¹³ describieron que en sus muestras de pacientes con un primer episodio de psicosis se evidenció una memoria verbal significativamente peor que la de individuos de control sanos. No obstante, aunque algunos autores han encontrado que en los primeros episodios de psicosis la memoria visual está claramente deteriorada^{14,15}, otros no han encontrado diferencias entre individuos de control sanos y pacientes con esquizofrenia de inicio en la adolescencia¹⁶.

Además de la memoria verbal y visual, los datos disponibles muestran que estos pacientes presentan una afectación de la memoria de trabajo, atención, funcionamiento ejecutivo^{3,10,14}, velocidad de procesamiento¹⁷, fluidez verbal¹⁸, habilidades motoras¹⁹ e inteligencia. No obstante, no hemos encontrado ningún estudio publicado que demuestre si el deterioro de la memoria en pacientes con un primer episodio de psicosis puede deberse a cualquiera de estas otras afectaciones.

Además, los datos obtenidos entre individuos jóvenes de la población reflejan la existencia de un problema con el consumo de drogas, en particular de *Cannabis* (hachís). El último informe del Observatorio Europeo de Drogas y Drogadicción²⁰ mostró un aumento considerable del

consumo de *Cannabis* por parte de adolescentes (14-18 años de edad) —desde una tasa del 18,2% en 1994 hasta el 36% en 2004— y la edad media de inicio del consumo se estableció en 14,8 años²¹. Estos resultados son especialmente alarmantes en vista de los hallazgos descritos en investigaciones recientes de que el consumo de *Cannabis* es un factor de riesgo de psicosis²²⁻²⁴, y un precipitante de la enfermedad²⁵. En estos momentos no se dispone de datos neuropsicológicos concluyentes sobre la influencia del consumo de esta droga en pacientes con un primer episodio de psicosis, ya que, aunque algunos investigadores han identificado un peor rendimiento cognitivo en pacientes que consumen esta sustancia²⁶, otros autores han encontrado una mejoría del funcionamiento cognitivo en pacientes esquizofrénicos que consumían *Cannabis* antes de los 17 años de edad²⁷, y cuyo primer episodio de psicosis tuvo lugar en la infancia y la adolescencia⁴. Estos resultados inesperados se han denominado «efecto paradójico» del *Cannabis* en pacientes psicóticos²⁸. En pacientes con un primer episodio de psicosis que consumen *Cannabis* también se ha descrito un menor número de signos neurológicos menores²³.

El presente estudio tuvo 3 objetivos. El primero fue examinar si hay diferencias en la memoria verbal y visual entre pacientes (niños y adolescentes) con un primer episodio de psicosis y un grupo de individuos de control sanos. El segundo objetivo era demostrar si, en estos pacientes, otros dominios cognitivos influyen en la memoria verbal y visual. Y por último, investigamos si el consumo de *Cannabis* antes del inicio del primer episodio de psicosis modifica el rendimiento en la memoria verbal y visual en una muestra de niños y adolescentes con un primer episodio de psicosis.

Materiales y métodos

Participantes

En 5 hospitales de Andalucía localizados en Jaén, Granada, Almería, Córdoba y Sevilla, en las unidades de salud mental infantil y del adolescente, se reclutaron 41 adolescentes que habían experimentado un primer episodio de psicosis (esquizofrenia, $n = 21$, trastorno bipolar, $n = 12$ y «otras psicosis», $n = 8$), y se les evaluó desde octubre de 2007 a junio de 2010. Estos diagnósticos se confirmaron después de 12 meses de la primera evaluación. En el grupo de pacientes los criterios de inclusión fueron haber experimentado el primer episodio psicótico a los 12-18 años de edad, haberlo padecido durante menos de 5 años (media = 10,42; DE = 20,74 meses) y haber completado un test de memoria verbal y visual. Los criterios de exclusión de los pacientes fueron los síntomas no estabilizados (en función de los resultados obtenidos tras la administración de la Escala de Síntomas Positivos y Negativos [PANSS]²⁹, y la Children's Global Assessment Scale, [CGAS])³⁰, pacientes con un cociente de inteligencia (CI) < 65 (y en función de los resultados obtenidos tras la administración de los tests WISC-IV y WAIS-III), y pacientes que hubieran experimentado una enfermedad orgánica del sistema nervioso central o un traumatismo craneoencefálico con pérdida de la conciencia de más de una hora de duración.

Los 39 individuos de control, sanos, reclutados se evaluaron en el mismo punto de tiempo que los pacientes y fueron seleccionados en diversas clínicas ambulatorias de atención

primaria de la provincia de Jaén. En las salas de espera de las unidades de pediatría, se les preguntó si deseaban participar, y se seleccionó a aquellos con características similares al grupo de pacientes. Se les sometió a una primera valoración clínica para descartar síntomas psicóticos. Ninguno de ellos cumplía los criterios diagnósticos del DSM-IV. Los criterios para la inclusión del grupo de control fueron una edad y sexo similar a los del grupo de pacientes, para los que los individuos de control se agruparon por edad (12-14, 15-17 y 18 años), y cada control se emparejó con un paciente, de modo que ambos grupos tuvieran la misma distribución de género. Otros criterios de inclusión para este grupo fueron la ausencia de síntomas psicóticos y haber completado un test de memoria verbal y visual.

Para los individuos de control los criterios de exclusión fueron la presencia de síntomas psicóticos y un CI < 65 (en función de los resultados de las escalas de inteligencia WISC-IV y el WAIS-III), y pacientes que hubieran experimentado una enfermedad orgánica del sistema nervioso central o un traumatismo craneoencefálico con pérdida de la conciencia de más de una hora de duración.

Cuando se hubo informado a los participantes sobre los detalles del estudio, sus padres, miembro de la familia o tutor legal firmaron un formulario de consentimiento informado y se procedió a la primera evaluación. Cuando se confirmó que los individuos cumplían los criterios para la inclusión en la muestra, se llevó a cabo una valoración completa. El presente estudio fue aprobado por el Comité de Investigación de los hospitales de Jaén, Granada, Almería, Córdoba y Sevilla.

Evaluación clínica

Cuando los individuos hubieron dado su consentimiento para participar en el estudio, se evaluó individualmente a los niños y a sus padres a través de la administración de una entrevista semiestructurada, el Kiddie Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia, versión Present and Lifetime (K-SAD S-PL)^{31,32}. Esta evaluación inicial se completó con una entrevista en la que se les formularon preguntas relativas a su edad, nivel de estudios del individuo, nivel de estudios de los padres del individuo³³, tratamiento farmacológico, consumo de sustancias y evaluación neuropsicológica.

Un investigador clínico con experiencia valoró a los pacientes e individuos de control usando la adaptación española, validada del Kiddie Schedule of Affective Disorders and Schizophrenia, versión Present and Lifetime^{31,32}, y con una entrevista semiestructurada siguiendo los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (DSM-IV-TR)³⁴. La psicopatología se evaluó con la escala de síntomas positivos y negativos (PANSS)²⁹ y la child global assessment scale (CGAS)³⁰. Los pacientes se evaluaron durante su hospitalización inicial.

La PANSS²⁹ consta de 30 ítems (síntomas) que se puntúan del 1 (ausencia) al 7 (extremo). Está formada por 3 subescalas: síntomas positivos (delirios, desorganización conceptual, comportamiento alucinatorio, excitación, grandiosidad, suspicacia/perjuicio y hostilidad), negativos (embotamiento afectivo, retraimiento emocional, contacto pobre, retraimiento social más pasividad/apatía, dificultades

en el pensamiento abstracto, falta de espontaneidad y fluidez en la conversación y pensamiento estereotipado) y psicopatología general (preocupaciones somáticas, ansiedad, sentimientos de culpa, tensión motora, manierismos y posturas, depresión, retardo motor, falta de colaboración, contenido inusual del pensamiento, desorientación, déficit de atención, ausencia de juicio e introspección, trastornos de la volición, control deficiente de impulsos, preocupación y evitación social activa).

El funcionamiento se valoró utilizando la CGAS³⁰. Es una escala numérica (del 1 al 100) utilizada por los especialistas en salud mental para evaluar el funcionamiento global de niños menores de 18 años de edad.

Evaluación neuropsicológica

Psicólogos con formación en los test estandarizados acometieron la evaluación cognitiva cuando los síntomas de los pacientes se hubieron estabilizado de acuerdo con los criterios clínicos.

La *memoria verbal inmediata, a corto plazo y a largo plazo* se examinó en función de las puntuaciones obtenidas en la lista I de palabras (que incluye la puntuación total en el test de memoria inmediata y a corto plazo) y la lista II de palabras (que hace referencia a la memoria a largo plazo y al reconocimiento) de la versión española de la Escala de Memoria de la Weschler, tercera edición³⁵.

Memoria visual y a corto plazo

Versión española del Test de figuras complejas de Rey (RCF)³⁶ utilizando una figura copiada previamente pasados 3 minutos. Las variables fueron el tiempo necesario para que el individuo reprodujera la figura (RCF-1) y las puntuaciones directas (RCF II) que mostraban la precisión y el detalle de la reproducción de la figura.

La *atención* se valoró utilizando la subescala de Span de dígitos en orden directo, de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos, tercera edición (WAIS-III)³⁷ y la Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños, cuarta edición (WISC-IV)³⁸.

Memoria de trabajo

Subescala de Span de dígitos en orden inverso incluido en la WAIS-III³⁷ y WISC-IV³⁸ (Wechsler Intelligence Manuals).

Velocidad de procesamiento

Se valoró en función de la subescala de la clave de números del Wechsler Intelligence Scale Manual^{37,38}.

Flexibilidad mental

Se usó la escala de interferencia de la adaptación española del Stroop Test³⁹.

Coordinación motora

Se valoró mediante el tiempo invertido por los individuos para completar el Grooved Pegboard test con la mano dominante⁴⁰.

Capacidad de planificación

Basada en el tiempo después de la planificación necesario para efectuar la batería de test en la versión 1 del subtest del Mapa del Zoo de la Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome for Children (BADS-C)⁴¹ y la Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome for Adults (BADS)⁴².

El *cociente intelectual* (CI) se determinó usando la Escala de Inteligencia de Weschler para individuos menores de 16 años de edad (WISC-IV)³⁸, que incluye las subescalas de razonamiento de palabras, similitudes, diseño de un bloque, Span de dígitos, razonamiento (identificando la parte faltante en matrices con diferentes opciones de respuesta), completar una figura, codificación, información, búsqueda de símbolos y secuenciación de letras y números. El CI de los individuos mayores de 16 años de edad se identificó utilizando la estimación de Axelrod y Ryan⁴³ con las subescalas de vocabulario, similitudes, diseño de un bloque, Span de dígitos, razonamiento (identificando la parte faltante en matrices con diferentes opciones de respuesta), completar una figura, codificación e información de la Escala de Inteligencia de Weschler para Adultos (WAIS-III)³⁷.

Evaluación del consumo de sustancias

Para detectar el tipo de consumo de *Cannabis*, se evaluó tanto a los pacientes como a los individuos de control utilizando la sección L de la versión española de la entrevista semiestructurada Composite International Diagnostic Interview (CIDI)⁴⁴. Los criterios de la entrevista nos permitieron dividir la muestra en «usuarios de *Cannabis*» (individuos que lo habían consumido más de 5 veces en su vida) y «no usuarios» (los que nunca lo habían consumido o lo habían consumido menos de 5 veces en su vida) y distribuimos a los usuarios por frecuencia de consumo en «casi cada día», «1-2 días a la semana», «1-3 veces al mes» o «menos de una vez al mes». También incluimos información sobre el consumo de otras sustancias (cocaína, MDMA [3,4-metilenedioxi-N-metilamfetamina], ketamina, alucinógenos, disolventes y *speed*). Sin embargo, su consumo estaba fuera del alcance del presente estudio y, por lo tanto, no se valoró.

Análisis estadístico

Antes del análisis, se examinaron los datos para su normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov) y homocedasticidad (prueba de Levene), y puesto que se encontró que la muestra cumplía ambos criterios, se efectuaron los análisis estadísticos pertinentes.

Las variables sociodemográficas categóricas (género, nivel de estudios de los padres y consumo de *Cannabis* y otras sustancias) se analizaron utilizando la prueba de la χ^2 , mientras que las variables continuas se compararon con la prueba de la *t* de Student para muestras independientes.

Se efectuó un análisis de la covarianza (ANCOVA) para identificar diferencias entre los pacientes e individuos de

control en los dominios de memoria (verbal y visual), es decir, para probar el primer objetivo del presente estudio. Las diferencias encontradas entre ambos grupos en la edad, nivel de estudios y variables del CI se controlaron mediante el ANCOVA con estas variables incluidas como covariantes.

Para el segundo objetivo del estudio, destinado a analizar el efecto que el resto de las variables neuropsicológicas podría producir sobre la memoria verbal y visual en pacientes con PEP, se usó un modelo de regresión lineal para examinar la relación entre los diversos dominios cognitivos y la memoria verbal y visual.

En tercer lugar, para identificar cómo el consumo de *Cannabis* influye en la memoria verbal y visual, se efectuó un análisis ANCOVA utilizando el «consumo de *Cannabis* como factor fijo».

Por último, se efectuó un análisis *post hoc* para examinar el efecto que el consumo de *Cannabis* produjo sobre la muestra, por lo que la subdividimos en 4 grupos: pacientes usuarios, comparado con no usuarios, e individuos de control usuarios, comparado con no usuarios.

Todos los análisis se efectuaron utilizando el programa estadístico SPSS 15.0, estableciéndose un nivel de significación de $p < 0,05$ como referencia.

Resultados

A. Características sociodemográficas de la muestra

En la [tabla 1](#) se muestra el sexo, edad, nivel de estudios de los individuos, nivel de estudios de los padres, prevalencia del consumo de *Cannabis*, prevalencia del consumo de otras sustancias, psicopatología de los pacientes y psicopatología de los pacientes usuarios de *Cannabis*, comparado con no usuarios, al igual que la evolución de la psicosis (meses) y distribución del tratamiento farmacológico.

Se encontraron diferencias significativas en la edad y nivel de estudios entre pacientes y participantes de control sanos y se puso de relieve que los individuos de control eran de mayor edad que los pacientes, también refirieron un mayor nivel de estudios.

Para las otras variables no encontramos diferencias significativas.

B. Características neuropsicológicas de los individuos con un primer episodio de psicosis e individuos de control sanos

Comparación de la memoria verbal y visual

Los individuos con psicosis se caracterizaron por un rendimiento significativamente peor que el de individuos de control sanos en la memoria verbal inmediata, memoria verbal a corto plazo, memoria verbal a largo plazo y memoria visual a corto plazo (RCF-II).

En la [tabla 2](#) se muestran estos datos por edad, nivel de estudios y CI.

Influencia de otros dominios cognitivos en la memoria verbal y visual

Por lo que respecta a los resultados sobre hasta qué punto los déficit presentes en los diversos dominios cognitivos

Medias marginales estimadas de Rey_Tiempo memoria (segundos)

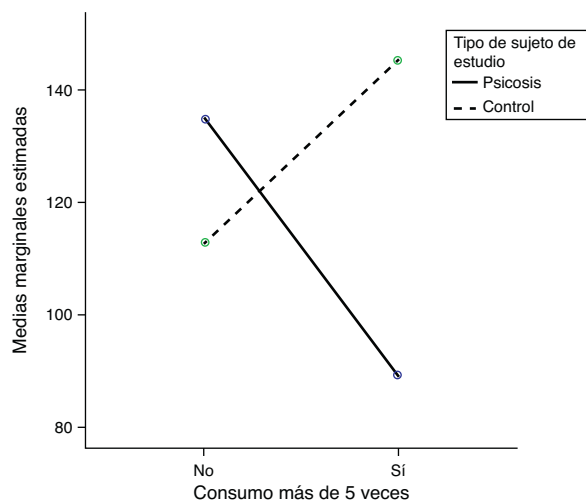


Figura 1 Interacción significativa entre el tipo de individuo (paciente o individuo de control) y el consumo de *Cannabis*.

(atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental, capacidad de planificación, coordinación motora y cociente de inteligencia) pueden predecir o describir la afectación de la memoria verbal y visual en pacientes con PEP, se puso de manifiesto que todos los dominios cognitivos evaluados influyen en la memoria tanto verbal como visual, excepto para la memoria de trabajo, que no interfiere con la memoria verbal a corto plazo ($\beta = 0,515$; $p = 0,018$) o a largo plazo ($\beta = 0,321$; $p = 0,016$), memoria verbal o memoria visual a corto plazo (FCR-II) ($\beta = 0,342$; $p = 0,011$).

Estos resultados se muestran con detalle en la [tabla 3](#).

C. Efecto del consumo de *Cannabis* sobre la cognición

Cuando los resultados para la memoria se ajustaron para el consumo de *Cannabis*, edad, nivel de estudios y CI (covariantes), las diferencias detectadas entre el grupo de pacientes con psicosis y el grupo de control siguieron siendo las mismas para la memoria verbal inmediata, a corto plazo y a largo plazo, al igual que la memoria visual a corto plazo (RCF-II) ([tabla 4](#)), demostrándose un peor rendimiento para los pacientes que para los individuos de control.

Sin embargo, la memoria visual a corto plazo (RCF-I), para la que no fueron evidentes diferencias significativas en ninguno de los análisis previos, interaccionó de manera estadísticamente significativa con el tipo de individuos (paciente o individuo de control) y el consumo de *Cannabis* ([fig. 1](#)). El hecho de que no se encontraran diferencias en esta variable en los análisis preliminares y que se detectara una interacción estadísticamente significativa cuando se introdujo el consumo de *Cannabis* demuestra que esta variable ejerce algún tipo de influencia. Para analizar este efecto, la muestra se dividió en 4 grupos y se emprendió un análisis *post hoc*. Los resultados se muestran en la [tabla 4](#).

Tabla 1 Características de los pacientes con un primer episodio de psicosis y de los individuos de control sanos

	Primer episodio de psicosis (PEP)	Individuos de control sanos (CS)	Análisis	Valor de p
N	41	39	-	
Género (hombres)	22 (53,65%)	18 (46,15%)	$\chi^2 = 0,450$	0,502
Edad (años) (límites 12-18)	16,15 \pm 2,6	17,38 \pm 2,37	$t = -2,222$	0,029
Nivel de estudios	8,47 \pm 2,31	10,54 \pm 1,94	$t = -4,150$	0,000
Nivel de estudios de los padres			$\chi^2 = 2,527$	0,470
1 ^a	1 (2,44%)	0 (0%)	-	
2 ^b	11 (26,83%)	7 (17,95%)	-	
3 ^c	7 (17,08%)	8 (20,51%)	-	
4 ^d	22 (54,65%)	24 (61,54%)	-	
Evolución de la psicosis (meses)	10,42 \pm 20,74	-	-	
Distribución del tratamiento farmacológico	Nunca tratados n = 6 (7,5%)	-	-	
	Risperidona n = 13 (16,3%)			
	Aripiprazol n = 5 (6,3%)			
	Olanzapina n = 3 (3,8%)			
	Haloperidol n = 1 (1,3%)			
	Clozapina n = 1 (1,3%)			
	Paliperidona n = 1 (1,3%)			
	Otros antipsicóticos n = 7 (8,8%)			
	Otros tratamientos n = 4 (5%)			
Consumo de cannabis (prevalencia)	12 (30,7%)	10 (25,6%)	$\chi^2 = 0,253$	0,615
<i>Usuarios diarios</i>	4 (33,3%)	1 (10%)	-	
<i>Usuarios semanales</i>	2 (16,6%)	2 (20%)	-	
<i>Otra frecuencia de consumo</i>	6 (50%)	7 (70%)	-	
Consumo de otras sustancias (prevalencia)	3 (7,3%)	1 (2,6%)	$\chi^2 = 0,317$	0,716
CGAS ^e	60,24 \pm 19,92	-	-	
CGAS			$t = 1,043$	0,304
PEP usuarios de Cannabis	55,67 \pm 20,57	-		
PEP no usuarios	63 \pm 20,13	-		
PANSS^f				
<i>Síntomas positivos</i>	15,81 \pm 5,61			
<i>Síntomas negativos</i>	16,24 \pm 16,07			
<i>Síntomas generales</i>	25,79 \pm 7,66			
PANSS				
<i>Síntomas positivos</i>	16,54 \pm 7,62	-	$t = -0,560$	0,579
<i>Usuarios Cannabis</i>	15,48 \pm 4,55			
No usuarios				
<i>Síntomas negativos</i>	16,46 \pm 5,78	-	$t = -0,203$	
<i>Usuarios Cannabis</i>	16,14 \pm 4,26			
No usuarios				
<i>Síntomas generales</i>	25,14 \pm 6,15	-	$t = -0,673$	
<i>Usuarios Cannabis</i>	27,23 \pm 10,43			
No usuarios				

PEP: primer episodio de psicosis.

^a Ambos progenitores, estudios universitarios.^b Madre o padre, universidad.^c Madre, enseñanza secundaria; padre, enseñanza secundaria o menos.^d Madre, estudios primarios o menos; padre, enseñanza secundaria o menos.^e CGAS: child global assessment scale, CGAS.^f PANSS: escala de síntomas positivos y síntomas negativos.

Tabla 2 Resultados de las pruebas de memoria verbal y visual de pacientes con un primer episodio de psicosis comparado con individuos de control sanos (CS)

	Primer episodio de psicosis (PEP) n = 41 media ± DE	Individuos de control sanos (CS) n = 39 media ± DE	F	Valor de p
<i>Memoria verbal</i>				
WMS-III TL ^a	31,47 ± 5,15	35,44 ± 4,55	6.297	0,014*
WMS-III STM ^b	8,32 ± 2,18	9,54 ± 1,58	4.354	0,039*
WMS-III LTM ^c	7,68 ± 2,08	9,23 ± 1,47	6.353	0,014*
WMS-III D ^d	23,09 ± 1,16	23,44 ± 0,88	0,520	0,473
<i>Memoria visual</i>				
RCF I ^e	115,26 ± 51,8	120,9 ± 61,68	0,312	0,579
RCF II ^f	14,48 ± 8,22	20,46 ± 11,60	4.912	0,030*

^a WMS-III TL Lista I de aprendizaje total, Subescala de memoria de la escala de inteligencia de Weschler-III.

^b WMS-III STM, Lista memoria a corto plazo, Subescala de memoria de la escala de inteligencia de Weschler -III.

^c WMS-III LTM Lista memoria a largo plazo, Subescala de memoria de la escala de inteligencia de Weschler-III.

^d WMS-III D, Discriminación, Subescala de memoria de la escala de inteligencia de Weschler -III.

^e RCF I Tiempo necesario para reproducir la figura en el Test de figuras complejas de Rey.

^f RCF II Precisión y capacidad en la reproducción de la figura en el Test de figuras complejas de Rey.

*p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01.

Discusión

Hasta lo que conocen los autores, la presente investigación es el primer estudio sobre rendimiento cognitivo en la memoria verbal y visual en una muestra de pacientes (niños y adolescentes) con un primer episodio de psicosis, que trató de encontrar la influencia de otras variables, en este caso, cognitivas y ambientales, que podrían afectar a la memoria.

El presente estudio muestra la existencia de déficit de la memoria verbal inmediata, a corto plazo y a largo plazo en pacientes con un primer episodio de psicosis, comparado con una población sana, mientras que no se encontraron diferencias en el reconocimiento de la información almacenada verbalmente. Aunque muchos estudios, que se han concentrado en las diferencias de la memoria verbal, han mostrado la existencia de déficit en la memoria verbal inmediata, a corto plazo y a largo plazo en pacientes con un primer episodio de psicosis^{5,6,10,14,16,45-48}, los resultados encontrados para la memoria de reconocimiento verbal no son tan homogéneos, ya que algunos autores no han identificado diferencias entre pacientes e individuos de control sanos^{5,6}, mientras que otros autores no han encontrado déficit de reconocimiento en pacientes con un primer episodio de psicosis^{10,47}. Los estudios publicados hasta la fecha tampoco han coincidido por completo por lo que concierne a los resultados sobre memoria visual a corto plazo. Por ejemplo, Ueland¹⁷ encontró un deterioro significativo de la memoria visual en pacientes con un PEP, comparado con individuos de control utilizando el Kimura Recurring Figures Test. Sin embargo, estas diferencias no fueron tan significativas cuando este dominio se evaluó con otro test, como la Subescala de Memoria de la Escala de inteligencia de Weschler, revisada¹². Los datos del presente estudio tampoco fueron homogéneos en este dominio, ya que evaluamos la memoria a corto plazo utilizando 2 escalas diferentes y solo encontramos diferencias estadísticamente significativas con una de ellas. Una explicación para estos resultados y las discrepancias entre los diferentes estudios con respecto a la memoria verbal y

visual podría ser el tipo de test (efecto cielo)^{49,50}, ya que las pruebas de habilidad cognitiva son muy sensibles y los resultados pueden variar.

Uno de los hallazgos más importantes del presente estudio es que los déficit encontrados en la memoria verbal y visual de estos pacientes pudieron predecirse por el deterioro de otros dominios cognitivos, como la atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental, capacidad de planificación, coordinación motora y cociente de inteligencia.

Como se ha descrito previamente, hay pruebas que demuestran que los pacientes que experimentan un primer episodio de psicosis en la infancia y la adolescencia presentan problemas de memoria¹³. Algunos estudios también han demostrado que presentan déficit en dominios como la atención^{13,18}, flexibilidad cognitiva^{4,6}, memoria de trabajo^{10,14}, capacidad de planificación^{7,16}, velocidad de procesamiento^{7,48}, coordinación motora^{6,8} e inteligencia^{13,19}, de modo que es importante valorar su influencia en la memoria en individuos con un primer episodio de psicosis. Sin embargo, todavía no se ha examinado el grado hasta el cual los problemas en estos dominios cognitivos podrían influir en el deterioro de la memoria en estos pacientes. Entre los pocos estudios que pudieron relacionarlo con estos hallazgos, destaca el publicado por Silver⁵¹, que trató de averiguar si los déficits de la memoria de trabajo (verbal y espacial) son la base de otros déficits neuropsicológicos en pacientes esquizofrénicos. Encontraron una correlación de esta variable cognitiva con la orientación visual, retención visual, función ejecutiva, función motora simple, coordinación visuomotora, memoria para los objetos y memoria para las caras. Cirillo y Seidman⁵² efectuaron una revisión de estudios para demostrar la posible influencia o relación de las variables cognitivas, como la inteligencia o la atención, con la memoria verbal declarativa. Uno de ellos, el de Seidman⁵³, encontró una afectación de la memoria verbal comparado con individuos de control, emparejados para el nivel de inteligencia. Hawkins⁵⁴ y Gold⁵⁵ estudiaron

Tabla 3 Análisis del efecto de las covariantes sobre la memoria verbal y visual en pacientes del grupo con un primer episodio de psicosis comparado con individuos de control sanos, ajustado para la atención, memoria de trabajo, velocidad del procesamiento, flexibilidad mental, capacidad de planificación, coordinación motora y cociente de inteligencia

	B	Error estándar	β	t	p
Atención					
<i>Memoria verbal</i>					
WMS-III TL	-0,691	1.452	0,142	0,709	0,481
WMS-III STM	-0,719	0,075	-0,326	-1.617	0,110
WMS-III LTM	-0,612	0,115	-0,254	-1.362	0,178
WMS-III D	-0,272	0,163	-0,106	-0,501	0,618
<i>Memoria visual</i>					
RCF I	-14.533	8.915	-0,100	-0,478	0,634
RCF II	-0,562	3.423	0,276	1.433	0,157
Memoria de trabajo					
<i>Memoria verbal</i>					
WMS-III TL	-0,409	1.020	0,180	0,852	0,397
WMS-III STM	0,056	0,585	0,515	2.415	0,018*
WMS-III LTM	0,123	0,608	0,594	3.006	0,004**
WMS-III D	-0,076	0,213	0,212	0,946	0,347
<i>Memoria visual</i>					
RCF I	-8.222	7.544	-0,019	-0,086	0,932
RCF II	-2.327	0,353	-0,300	-1.471	0,146
Velocidad de procesamiento					
<i>Memoria verbal</i>					
WMS-III TL	-0,077	0,128	0,064	0,495	0,622
WMS-III STM	-0,044	0,032	-0,042	-0,325	0,746
WMS-III LTM	-0,035	0,035	-0,002	-0,016	0,988
WMS-III D	-0,017	0,024	0,049	0,353	0,725
<i>Memoria visual</i>					
RCF I	-1.102	1.154	0,006	0,046	0,963
RCF II	-0,323	0,060	-0,172	-1.372	0,175
Flexibilidad mental					
<i>Memoria verbal</i>					
WMS-III TL	-0,086	0,208	0,095	0,829	0,410
WMS-III STM	-0,090	0,019	-0,151	-1.311	0,194
WMS-III LTM	-0,062	0,037	-0,053	-0,500	0,619
WMS-III D	-0,034	0,025	-0,038	-0,310	0,758
<i>Memoria visual</i>					
RCF I	-0,986	2.305	0,094	0,800	0,426
RCF II	-0,407	0,152	-0,099	-0,908	0,367
Planificación					
<i>Memoria verbal</i>					
WMS-III TL	-0,034	0,029	-0,022	-0,175	0,862
WMS-III STM	-0,019	0,004	-0,174	-1.346	0,183
WMS-III LTM	-0,019	0,003	-0,178	-1.480	0,143
WMS-III D	-0,008	0,004	-0,087	-0,639	0,525
<i>Memoria visual</i>					
RCF I	0,006	0,693	0,272	2.030	0,046*
RCF II	-0,039	0,078	0,084	0,677	0,501
Coordinación motora					
<i>Memoria verbal</i>					
WMS-III TL	-	-	-	-	-
WMS-III STM	-	-	-	-	-
WMS-III LTM	-	-	-	-	-
WMS-III D	-	-	-	-	-

Tabla 3 (Continuación)

<i>Memoria visual</i>					
	B	Error estándar	β	t	p
RCF I	-0,457	1.083	0,099	0,812	0,420
RCF II	-0,373	-0,112	-0,415	-3.689	0,000***
Cociente de inteligencia (CI)					
<i>Memoria verbal</i>					
WMS-III TL	-0,056	0,165	0,137	0,984	0,329
WMS-III STM	0,002	0,084	0,293	2.081	0,041*
WMS-III LTM	0,009	0,084	0,321	2.466	0,016*
WMS-III D	-0,006	0,039	0,214	1.443	0,154
<i>Memoria visual</i>					
RCF I	-0,053	2.322	0,271	1.907	0,061
RCF II	0,061	0,465	0,342	2.603	0,011*

* $p \leq 0,05$.
 ** $p \leq 0,01$.
 *** $p \leq 0,001$.

la posible influencia de la atención en la memoria verbal y no encontraron asociaciones con ninguna de estas variables. Sin embargo, en otros estudios se ha encontrado que, cuando se controla el efecto de la memoria de trabajo, desaparecen las diferencias identificadas entre individuos con esquizofrenia e individuos de control sanos en las tareas de memoria libres⁵⁶. Estos datos proporcionan otra contribución al estudio de la relación de los diferentes dominios cognitivos en la psicosis precoz, demostrando y respaldando la idea de la relación de los diferentes dominios cognitivos, como la memoria verbal y visual, atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental, planificación e inteligencia. Por lo tanto, son necesarios estudios que permitan demostrar el ámbito y la naturaleza precisa de la relación entre estas variables cognitivas. La atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental, capacidad de planificación, coordinación motora e inteligencia son capacidades necesarias para la codificación, almacenamiento y recuerdo de la información verbal y visual y, por lo tanto, serían muy útiles para saber si, en realidad, en pacientes con un primer episodio de psicosis la memoria verbal y visual están alteradas o, si por el contrario, los programas de intervención y los tratamientos deben dirigirse a mejorar otras habilidades cognitivas para corregir estos problemas de la memoria.

Otro de los hallazgos del presente estudio es la influencia que el consumo previo de *Cannabis* tiene en la memoria visual a corto plazo en niños y adolescentes con un primer episodio de psicosis. Los resultados del presente estudio demuestran que los pacientes que consumen *Cannabis* requieren menos tiempo para reproducir la figura de memoria que aquellos que no lo consumen, hasta el punto de que el rendimiento se acercó al de individuos sanos. No obstante, este efecto de una mejoría del rendimiento en usuarios de *Cannabis* no se observó entre individuos de control. El único estudio que obtuvo resultados comparables es el efectuado por Yucel et al., publicado en 2010⁷, que describió que los pacientes consumidores de *Cannabis* con un primer episodio de psicosis obtuvieron un mejor rendimiento en la memoria visual que los no usuarios. Sin embargo, en

dicho estudio, la edad media de la muestra de pacientes que consumían *Cannabis* era de 20 años, por lo que no pueden ser considerados niños o adolescentes.

Hasta la fecha, la mayoría de estudios que han tratado de clarificar el papel del consumo de *Cannabis* en el rendimiento neuropsicológico de pacientes con un primer episodio de psicosis se han efectuado entre pacientes adultos⁵⁷⁻⁵⁹. De hecho, sólo se encontró un estudio que prestó atención a demostrar la influencia del consumo de esta droga en una muestra de niños y adolescentes con un primer episodio de psicosis⁴. Los autores encontraron que los pacientes consumidores de *Cannabis* se caracterizaron por un mejor funcionamiento ejecutivo y atención que los no consumidores, pero esto no se detectó para la memoria verbal o la memoria de trabajo. Estos hallazgos coinciden con los resultados obtenidos en el presente estudio, ya que tampoco encontramos que el consumo de *Cannabis* influyera en la memoria verbal de pacientes con una psicosis precoz.

Este efecto paradójico del consumo de *Cannabis* se ha documentado en diversos estudios^{4,28,60,61}. Uno de los estudios más recientes donde se demuestra es el publicado en 2011 por James et al.⁶². Los autores describieron que el consumo de *Cannabis* a principios de la adolescencia aumenta las deficiencias de sustancia blanca y sustancia gris en la esquizofrenia de inicio en la adolescencia.

Estos hallazgos deben interpretarse en el contexto de diversas limitaciones. Una de ellas se relaciona con los grupos formados, que necesariamente tenían que ser uniformes y emparejados para la edad y el nivel de estudios. En segundo lugar, hubiera sido deseable aumentar el pequeño tamaño de la muestra. En tercer lugar, hubiera sido aconsejable que se examinara el mismo dominio cognitivo con diferentes test neuropsicológicos para que los resultados hubieran sido más homogéneos y fiables, dado que las discrepancias entre los diferentes estudios pueden deberse al uso de diferentes test cognitivos⁵⁰. Otra posible limitación es que se usó la misma subescala para valorar los diferentes dominios cognitivos (es decir, las subescalas de la WISC y la WAIS se usaron para valorar las covariantes individuales y el CI). Por último, en el presente estudio también habría sido

Tabla 4 Análisis del efecto del consumo de Cannabis

	Primer episodio de psicosis (PEP) n = 39 media ± DE	Controles sanos (CS) n = 39 media ± DE	F ^b	P ^c	1. PEP Consumidores n = 12 media ± DE	2. PEP No consumidores n = 27 media ± DE	3. Consumidores CS n = 10 media ± DE	4. No consumidores CS n = 29 media ± DE	F	p	Análisis post hoc
Memoria verbal											
WMS- III TL	31,47 ± 5,15	35,44 ± 4,55	6,974	0,010 ^{**}	32,50 ± 5,93	30,67 ± 5,04	33,70 ± 5,16	36,03 ± 4,25	5,676	0,001 ^{***}	4 > 2
WMS- III STM	8,32 ± 2,18	9,54 ± 1,58	3,855	0,040 [*]	8,92 ± 2,23	8,00 ± 2,27	9,20 ± 1,68	9,66 ± 1,56	3,425	0,012 [*]	4 > 2
WMS- III LTM	7,68 ± 2,08	9,23 ± 1,47	9,748	0,003 ^{**}	7,75 ± 2,38	7,78 ± 1,93	9,10 ± 1,73	9,28 ± 1,41	4,277	0,014 [*]	4 > 2
WMS- III D	23,09 ± 1,16	23,44 ± 0,88	1,609	0,209	23,08 ± 1,31	23,11 ± 1,05	23,40 ± 0,70	23,45 ± 0,95	0,700	NS	NS
Memoria visual											
RCF I	115,26 ± 51,8	120,9 ± 61,68	1,342	0,250 ³	88,58 ± 29,11	135,11 ± 64,01	145,40 ± 93,11	112,45 ± 45,70	2,547	0,018 [*]	1 > 2
RCF II	14,48 ± 8,22	20,46 ± 11,60	5,179	0,026 [*]	14,92 ± 7,99	14,72 ± 7,96	20,85 ± 7,21	20,32 ± 12,88	2,086	NS	NS

NS: no significativo.

^a Interacción significativa entre individuos (paciente o individuo de control) y consumo de Cannabis.^b F = Comparación de la memoria verbal y visual en pacientes e individuos de control.^c p = resultado significativo de la comparación de la memoria verbal y visual en pacientes e individuos de control.^{*} p ≤ 0,05.^{**} p ≤ 0,01.^{***} p ≤ 0,001.

necesario examinar el posible efecto del consumo de otras sustancias.

Como futura línea de investigación, las diferencias entre pacientes que consumen Cannabis y los no usuarios podrían analizarse para los síntomas positivos y negativos⁶³ y un ajuste premórbido⁶⁴. Por último, es preciso que los estudios incluyan mayores tamaños de las muestras.

Conclusión

Aunque los pacientes mostraron problemas de aprendizaje, codificación, almacenamiento y recuerdo a corto y a largo plazo de la información verbal y de la reproducción visual a corto plazo, no se afectó el reconocimiento diferido de la información verbal. En segundo lugar, se encontró una relación entre los dominios cognitivos de la memoria verbal y visual, atención, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental, planificación e inteligencia. En tercer lugar, el consumo de Cannabis entre pacientes con un primer episodio de psicosis se asoció con una mejor eficiencia en el recuerdo de la información visual en niños y adolescentes con un PEP, pero no hubo diferencias significativas de la precisión o el detalle de la información recordada y, por consiguiente, hubo menos deficiencias que en individuos de control sanos. Por último, los datos del presente estudio proporcionan un soporte adicional para las nuevas clasificaciones de la enfermedad mental de acuerdo con qué deterioros cognitivos se establecen como criterios adicionales para el diagnóstico de la esquizofrenia². Además, un primer episodio de psicosis en niños y adolescentes se está consolidando como una oportunidad para identificar cómo los mecanismos implicados en la enfermedad pueden afectar a la función cognitiva y su desarrollo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

El presente estudio se financió con la beca GI8374199 (Ayudas económicas para el desarrollo de proyectos de investigación sobre drogodependencias 2007, BOE 263, 2 de noviembre de 2007), mediante una beca de la Fundación Alicia Koplowitz, BAE 09/90088, Estancia Formativa de la Junta de Andalucía 2010, Investigación Biomédica y en Ciencias de Salud en Andalucía 2007.

Las entidades que financiaron el estudio no desempeñaron ningún papel en el diseño del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción del manuscrito; o en la decisión de presentar el artículo para su publicación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Harvey PD, Howanitz E, Parrella M, White L, Davidson M, Mohs RC, et al. Symptoms, cognitive functioning, and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *Am J Psychiatry*. 1998;155:1080–6.
- Keefe RSE, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull*. 2007;33:912–20.
- Frangou S. Cognitive function in early onset schizophrenia: a selective review. *Front Hum Neurosci*. 2010;29:3–79.
- de La Serna E, Mayoral M, Baeza I, Arango C, Andrés P, Bombin I, et al. Cognitive functioning in children and adolescents in their first episode of psychosis. *J Nerv Ment Dis*. 2010;198:159–62.
- Landrø NI, Ueland T. Verbal memory and verbal fluency in adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;62:653–61.
- Øie M, Rund BR. Neuropsychological deficits in adolescent-onset schizophrenia compared with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1216–22.
- Yücel M, Bora E, Lubman DI, Solowij N, Brewer W, Cotton SM, et al. The impact of cannabis use on cognitive functioning in patients with schizophrenia: a meta-analysis of existing findings and new data in a first-episode sample. *Schizophr Bull*. 2012;38:316–30.
- González-Blanch C, Crespo-Facorro B, Álvarez-Jiménez M, Rodríguez-Sánchez JM, Pelayo-Terán JM, Pérez-Iglesias R, et al. Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. *J Psychiatr Res*. 2007;41:968–77.
- Dickerson F, Stallings C, Vaughan C, Origoni A, Khushalani S, Dickinson D, et al. Cognitive functioning in recent onset psychosis. *J Nerv Ment Dis*. 2011;199:367–71.
- Zabala A, Rapado M, Arango C, Robles O, de la Serna E, González C, et al. Neuropsychological functioning in early-onset first-episode psychosis: comparison of diagnostic subgroups. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;260:225–33.
- Hollis C. Child and adolescent onset schizophrenia. En: Hirsch SR, Weinberger D, editores. *Schizophrenia*. Malden: Blackwell; 2003. p. 34–53.
- Kravariti E, Morris RG, Rabe-Hesketh S, Murray RM, Frangou S. The Maudsley early onset schizophrenia study: cognitive function in adolescents with recent onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 2003;61:137–48.
- Fagerlund B, Pagsberg AK, Hemmingsen RP. Cognitive deficits and levels of IQ in adolescent onset schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2006;85:30–9.
- Holmén A, Juuhl-Langseth M, Thormødsen R, Melle I, Rund BR. Neuropsychological profile in early-onset schizophrenia-spectrum disorders: measured with the MATRICS battery. *Schizophr Bull*. 2009;36:852–9.
- Vance A, Hall N, Casey M, Karsz F, Bellgrove MA. Visuospatial memory deficits in adolescent onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;93:345–9.
- Kravariti E, Morris RG, Rabe-Hesketh S, Murray RM, Frangou S. Comparative profile analysis of cognitive function in recent-onset and chronic patients with adolescent-onset schizophrenia. *Schizophr Res*. 2007;94:240–4.
- Ueland T, Øie M, Inge Landro N, Rund BR. Cognitive functioning in adolescents with schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 2004;126:229–39.
- Groom MJ, Jacson GM, Calton TG, Andrews HK, Bates AT, Liddle PF, et al. Cognitive deficits in early-onset schizophrenia spectrum patients and their non-psychotic sibling: a comparison with ADHD. *Schizophr Res*. 2008;99:85–95.
- White T, Ho BC, O’Leary D, Andreasen NC. Neuropsychological performance in first-episode adolescents with schizophrenia: a comparison with first-episode adults and adolescents control subjects. *Biol Psychiatry*. 2006;60:463–71.
- OEDT. Informe anual 2006: el estado del problema de la Drogodependencia en Europa. Lisboa: Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías; 2006.
- Plan Nacional sobre Drogas, Informe número 4. Observatorio Español sobre Drogas. Madrid: PNSD; 2001.
- Konings M, Henquet C, Maharajh HD, Hutchinson G, van Os J. Early exposure to cannabis and risk for psychosis in young adolescents in Trinidad. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118:209–13.
- Ruiz-Veguilla M, Gurpegui M, Barrigón ML, Ferrín M, Marín E, Rubio JL, et al. Fewer neurological soft signs among first episode psychosis patients with heavy cannabis use. *Schizophr Res*. 2009;107(2–3):158–64.
- van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *Am J Epidemiol*. 2002;155:319–27, 156(4).
- Barrigón ML, Gurpegui M, Ruiz-Veguilla M, Diaz FJ, Anguita M, Sarramea F, et al. Temporal relationship of first-episode non-affective psychosis with cannabis use: a clinical verification of an epidemiological hypothesis. *J Psychiatr Res*. 2010;44:413–20.
- D’Souza DC, Abi-Saab WM, Madonick S, Forselius-Bielen K, Doersch A, Braley G, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol effects in schizophrenia: implications for cognition, psychosis, and addiction. *Biol Psychiatry*. 2005;57:594–608.
- Jockers-Scherübl MC, Wolf T, Radzei N, Schlattmann P, Rentzsch J, Gómez-Carrillo de Castro A, et al. Cannabis induces different cognitive changes in schizophrenic patients and in healthy controls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;30:1054–63, 31(5).
- Løberg EM, Hugdahl K. Cannabis use and cognition in schizophrenia. *Front Hum Neurosci*. 2009;3:53.
- Peralta V, Cuesta MJ. Validación de la escala de los síndromes positivo y negativo (PANSS) en una muestra de esquizofrénicos españoles. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr*. 1994;22:171–7.
- Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisiher P, Bird H, et al. A Children’s global assessment scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40:1228–31.
- de la Peña F, Ulloa R, Higuera F, Ortiz S, Arechavaleta B, Foullux C, et al. Interrater reliability of the Spanish version of the K-SADS-PL. En: American Academy of Child & Adolescents Psychiatry Annual Meeting. Oct 22-27 2002. New Research Poster A35, Scientific Proceedings page 35.
- Ulloa R, Higuera F, Ortiz S, Arechavaleta B, Foullux C, Nogales I, et al. Interrater reliability of the Spanish versión of Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children, Present and Lifetime version (K-SADS-PL). *Actas Esp Psiquiatr*. 2006;34:36–40.
- Sonego M, Llácer A, Galán I, Simón F. The influence of parental education on child mental health in Spain. *Qual Life Res*. 2012 Feb 23.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

35. Pereña J, Seisdedos N, Corral S, Arribas D, Santamaría P, Sueiro M. WMS-III, Escala de Memoria de Weschler. Adaptación Española: Ed. TEA Ediciones; 2004.
36. Rey A. The Rey Complex Figure Test. Spanish Adaptation: Ed. TEA Ediciones; 1980.
37. Seisdedos N, Corral S, Cordero A. WAIS-III, Escala de Inteligencia de Weschler para Adultos. Tercera Edición Adaptación Española: Ed. TEA Ediciones; 2001.
38. Corral S, Arribas D, Santamaría P, Sueiro MJ, Pereña J. WISC-IV, Escala de Inteligencia de Weschler para Niños. Cuarta Edición Adaptación Española: Ed. TEA Ediciones; 2007.
39. Golden CJ. Stroop Color and Word Test. 5th Edition Spanish translation and adaptation. Ed. TEA Ediciones; 2007.
40. Lafayette Instrument. Grooved Pegboard Test, Model 32025. User instructions, 2002.
41. Emslie H, Wilson FC, Burden V, Nimmo-Smith I, Wilson BA. Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome for Children (BADS-C). London, UK: Thames Valey Test Company. Ed. Harcourt Assessment; 2003.
42. Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, Esmile H, Evan JJ. Behavioural Assesment of Dysexecutive Sydrome. St. Edmunds, UK: Thames Valley Test Company; 1996.
43. Axelrod BN, Ryan JJ. Prorating Weschler Adult Intelligence Scale-III Sumary Scores. *J Clin Psychol*. 2000;56:807-11.
44. Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, et al. The Composite International Diagnostic Interview. An epidmiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45:1069-77.
45. Brickman AM, Buchsbaum MS, Bloom R, Bokhoven P, Paul-Oudouard R, Haznedar MM, et al. Neuropsychological functioning in first-break, never-medicated adolescents with psychosis. *J Nerv Ment Dis*. 2004;192:615-22.
46. Kenny JT, Friedman L, Finding RL, Swales TP, Strauss ME, Jesberger JA, et al. Cognitive impairment in adolescents with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1997;154:1613-5.
47. Leeson VC, Barnes RE, Harrison M, Matheson E, Harrison I, Mutsatsa SH, et al. The relationship between IQ, memory, executive function, and processing speed in recent-onset psychosis: 1-year stability and clinical outcome. *Schizophr Bull*. 2010;2:400-9.
48. McClellan J, Prezbindowski A, Breinger D, McCurry C. Neuropsychological functioning in early onset psychotic disorders. *Schizophr Res*. 2004;68:21-6.
49. Konstantakopoulos G, Ioannidi N, Patrikelis P, Soumani A, Oulis P, Sakkas D, et al. Neurocognitive function in clinically stable patients with schizophrenia or bipolar disorder and normal controls. *Psychiatrike*. 2011;22:195-206.
50. Rossell SL, Batty RA. Elucidating semantic disorganisation from a word comprehension task: do patients with schizophrenia and bipolar disorder show differential processing of nouns, verbs and adjectives? *Schizophr Res*. 2008;102(1-3):63-8.
51. Silver H, Feldman P, Bilker W, Ruben C. Working memory as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1809-16.
52. Cirillo MA, Seidman LJ. Verbal declarative memory dysfunction in schizophrenia: from clinical assessment to genetics and brain mechanisms. *Neuropsychology Rev*. 2003;13:2.
53. Seidman LJ, Kremen WS, Koren D, Faranone SV, Goldstein JM, Tsuang MT. A comparative profile analyses of neuropsychological functioning in patients with schizophrenia and bipolar psychosis. *Schizophr Res*. 2002;53:31-44.
54. Hawkins KA, Sullivan TE, Choi EJ. Memory deficits in schizophrenia: Inadequate assimilation or true amnesia? Findings from Weschler Memory Scale-Revised. *J Psychiatry Neurosci*. 1997;22:169-79.
55. Gold JM, Randolph C, Carpenter CJ, Goldberg TE, Weinberger DR. The performance of patients with schizophrenia on the Weschler Memory Scale-Revised. *Clin Neuropsychol*. 1992;6:367-73.
56. Stone JM, Gabrieli JDE, Stebbins GT, Sullivan EV. Working and strategic memory deficits in schizophrenia. *Neuropsychology*. 1999;12:278-88.
57. McCleery A, Addington J, Addington D. Substance misuse and cognitive functioning in early psychosis: a 2 year follow-up. *Schizophr Res*. 2006;88:187-91.
58. Rodríguez-Sánchez JM, Ayesa-Arriola R, Mata I, Moreno-Calle T, Pérez-Iglesias R, González-Blanch C, et al. Cannabis use and cognitive functioning in first-episode schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2010;124(1-3):142-51.
59. Stirling J, Lewis S, Hopkins R, White C. Cannabis use prior to first onset psychosis predicts spared neurocognition at 10-year follow-up. *Schizophr Res*. 2005;75:135-7.
60. Ruiz-Veguilla M, Callado JL, Fusar-Poli P, Ferrin M. Neurological Soft Signs in psychosis patients with cannabis abuse: a systematic review and meta-analysis of the paradox. *Curr Pharm Des*. 2013. In press.
61. Potvin S. Neuroimaging studies of substance abuse in schizophrenia. *T Psychiatry Reviews*. 2009;5:250-60.
62. James A, Hough M, James S, Winmill L, Burgue L, Nijhawan S, et al. Greater white and grey matter changes associated with early cannabis use in adolescent-onset schizophrenia (AOS). *Schizophr Res*. 2011;128:91-7.
63. Kirkpatrick B, Amador XF, Flaum M, Yale SA, Gorman JM, Carpenter Jr WT, et al. The deficit syndrome in the DSM-IV Field Trial: I. Alcohol and other drug abuse. *Schizophr Res*. 1996;20(1-2):69-77.
64. Sevy S, Robinson DG, Napolitano B, Patel RC, Gunduz-Bruce H, Miller R, et al. Are cannabis use disorders associated with an earlier age at onset of psychosis? *Schizophr Res*. 2010;120(1-3):101-7.