

---

## EVOLUCIÓN DE PRIMEROS EPISODIOS PSICÓTICOS: RELACIÓN ENTRE NEUROIMAGEN FUNCIONAL, CLÍNICA Y NEUROPSICOLOGÍA

---

**María Ángeles García-León**

FIDMAG Hermanas Hospitalarias Research Foundation, Sant Boi de Llobregat, Barcelona.

CIBERSAM, ISCIII, Madrid.

**Lara Martín-García**

Benito Menni CASM, Sant Boi de Llobregat, Barcelona.

**Amalia Guerrero-Pedraza**

Benito Menni CASM, Sant Boi de Llobregat, Barcelona.

**Paola Fuentes-Claramonte**

FIDMAG Hermanas Hospitalarias Research Foundation, Sant Boi de Llobregat, Barcelona.

CIBERSAM, ISCIII, Madrid.

**Leire Vazquez-Ruiz**

Benito Menni CASM, Sant Boi de Llobregat, Barcelona.

**Peter McKenna**

FIDMAG Hermanas Hospitalarias Research Foundation, Sant Boi de Llobregat, Barcelona.

CIBERSAM, ISCIII, Madrid.

**Salvador Sarró**

FIDMAG Hermanas Hospitalarias Research Foundation, Sant Boi de Llobregat, Barcelona.

CIBERSAM, ISCIII, Madrid.

**Raymond Salvador**

FIDMAG Hermanas Hospitalarias Research Foundation, Sant Boi de Llobregat, Barcelona.

CIBERSAM, ISCIII, Madrid.

**Edith Pomarol-Clotet**

FIDMAG Hermanas Hospitalarias Research Foundation, Sant Boi de Llobregat, Barcelona.

CIBERSAM, ISCIII, Madrid.

## Resumen

Una de las principales líneas de investigación en desarrollo sobre los primeros episodios psicóticos se centra en el estudio de biomarcadores con el objetivo de dar respuesta a cuestiones como la gran heterogeneidad clínica o el riesgo de recaídas. Sin embargo, los estudios de neuroimagen muestran resultados contradictorios y los estudios longitudinales son escasos. Por ello se ha realizado un seguimiento de entre 8 y 10 años a una cohorte de 30 pacientes con un primer episodio psicótico y un grupo equivalente de controles sanos, tanto a nivel de neuroimagen estructural como funcional durante la realización de una tarea de memoria de trabajo, la N-Back. En la evaluación inicial los PEP mostraron una reducción del volumen global y un fallo en desactivación en zonas frontales durante la realización de la N-Back, que fue más significativo en pacientes con un posterior diagnóstico de esquizofrenia. En la evaluación de seguimiento los resultados muestran un fallo en desactivación en el grupo de pacientes que se extiende a regiones parietales posteriores. Estas regiones forman la llamada red neuronal por defecto, una serie de regiones que se activan en reposo, pero que se desactivan durante la realización de tareas con una alta demanda cognitiva. Estos resultados apuntan a una disfunción progresiva de la red neural por defecto en primeros episodios, subyacentes a la progresión del trastorno, y proporcionan una mejor comprensión de la evolución de los factores fisiopatológicos que afectan a los PEP.

**Palabras clave:** Primeros episodios psicóticos, neuroimagen, longitudinal, red neuronal por defecto.

## Abstract

A major developing area on first psychotic episodes (FEP) research focuses on the study of biomarkers with the aim of answering questions such as the great clinical heterogeneity or the risk of relapse. However, neuroimaging studies show contradictory results and longitudinal studies are scarce. Therefore, a cohort of 30 patients with a first psychotic episode and an equivalent group of healthy controls were followed up for 8 to 10 years, both at the structural and functional neuroimaging level during the performance of a working memory task, the N-Back. At baseline, the FEP group showed a reduced global volume and a failure to deactivate frontal areas during the N-Back task. This failure was more pronounced in patients with a later diagnosis of schizophrenia. At the follow-up assessment the results show a failure of deactivation in the patient group that extends to posterior parietal regions. These regions form the so-called default mode network, a series of regions that are activated at rest, but deactivated during the performance of cognitively demanding tasks. These results point to a progressive dysfunction of the default mode network in first episodes psychosis underlying the progression of the disorder and provide a better understanding of the evolution of pathophysiological factors affecting FEP.

**Keywords:** First psychotic episode, neuroimaging, longitudinal, default mode network.

## Introducción

Las psicosis son grupo de trastornos mentales heterogéneos caracterizados por la presencia de síntomas positivos (delirios, alucinaciones), síntomas negativos, problemas de regulación afectiva, alteraciones del pensamiento y déficits neurocognitivos.<sup>1</sup> Su prevalencia es del 2-3% en población general. Con una incidencia anual de 21,4 por cada 100.000 habitantes, supone un grave problema de salud pública, con un alto impacto personal, familiar y social<sup>2</sup>.

En los últimos años, dada la gran importancia de dar una respuesta adecuada y rápida en las primeras etapas de la enfermedad, ha habido un gran interés por parte de la comunidad científica en los primeros episodios psicóticos (PEP). El primer episodio psicótico se define como la primera manifestación de un trastorno psicótico y la principal hipótesis establece que estaría causado por el efecto de la interacción de factores genéticos y ambientales en el neurodesarrollo en edades críticas<sup>3</sup>.

Se ha demostrado sistemáticamente que la intervención temprana mejora el pronóstico clínico y funcional<sup>4</sup>, y en esta línea se han mejorado los tratamientos e intervenciones tempranas, y se han investigado ampliamente los factores prodrómicos, estableciendo los criterios de alto riesgo clínico para la psicosis. Sin embargo, a pesar de este esfuerzo de investigación, aún quedan cuestiones clave en relación con los PEP: los factores que explican la enorme heterogeneidad clínica, las diferentes trayectorias del curso y el alto riesgo de recaída después de mejorar los tratamientos farmacológicos y las intervenciones tempranas<sup>4</sup>.

Por esto se ha resaltado la necesidad de estudiar biomarcadores de los PEP. Una de las principales estrategias de evaluación que

se están investigando es el uso de técnicas de neuroimagen. La mayoría de los estudios de resonancia magnética estructural, han encontrado un aumento de los ventrículos laterales, acompañado de una reducción del 2% del volumen cerebral, que afecta a amplias áreas del cerebro<sup>5</sup>, e incluso reducción del volumen de áreas subcorticales como el tálamo, el putamen, etc.<sup>6</sup> En estudios previos, también se ha intentado relacionar estos hallazgos estructurales con las trayectorias longitudinales de la enfermedad, pero la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios ha llevado a conclusiones limitadas<sup>7</sup>.

Los estudios de neuroimagen funcional se han centrado sobre todo en estudiar una de las principales funciones que se ven afectadas en los trastornos psicóticos, las funciones ejecutivas. Estos estudios previos han encontrado alteraciones sobre todo en forma de hipoactivaciones, aunque también como hiperactivaciones, durante la realización de este tipo de tareas ejecutivas y también con otras tareas que activarían el córtex frontal, y que afectan a regiones frontales laterales, especialmente, el córtex dorsolateral prefrontal<sup>8</sup>. Sin embargo, se sabe poco sobre los cambios longitudinales de los PEP a nivel de neuroimagen funcional. Un estudio previo encontró, en un seguimiento de 17 meses en un grupo de 32 PEP, una hipoactivación prefrontal<sup>9</sup>. Sin embargo, no encontramos estudios a largo plazo que estudien la trayectoria de los PEP a nivel funcional, por lo que el objetivo del presente estudio fue realizar un seguimiento a nivel clínico y de neuroimagen a una cohorte de pacientes con un primer episodio psicótico tras un periodo de entre 8 y 10 años.

## Estudio 1 (Guerrero-Pedraza et al. 2011)<sup>10</sup>

### Método

La muestra estuvo formada por 30 pacientes con un primer episodio psicótico y un grupo de 28 controles sanos equivalentes en edad, sexo y CI premórbido (Tabla 1). Se excluyeron a los pacientes con más de 18 meses de duración de los síntomas, y a participantes con trauma craneoencefálico o enfermedad neurológica y abuso/depended-

dencia de sustancias en los últimos 6 meses. Ambos grupos fueron evaluados entre los años 2007-2009 a nivel clínico mediante la Escala de síntomas positivos y negativos PANSS (solo grupo PEP) y la Entrevista diagnóstica SCID; a nivel neuropsicológico, mediante el Test de acentuación de palabras (TAP) para la estimación del CI premórbido, la Batería de Evaluación del Síndrome Ejecutivo (BADS), y la Weschler Memory Scale (WMS); y de neuroimagen tanto estructural, como funcional. Adicionalmente se hizo un seguimiento del diagnóstico a los 6 meses al grupo de pacientes.

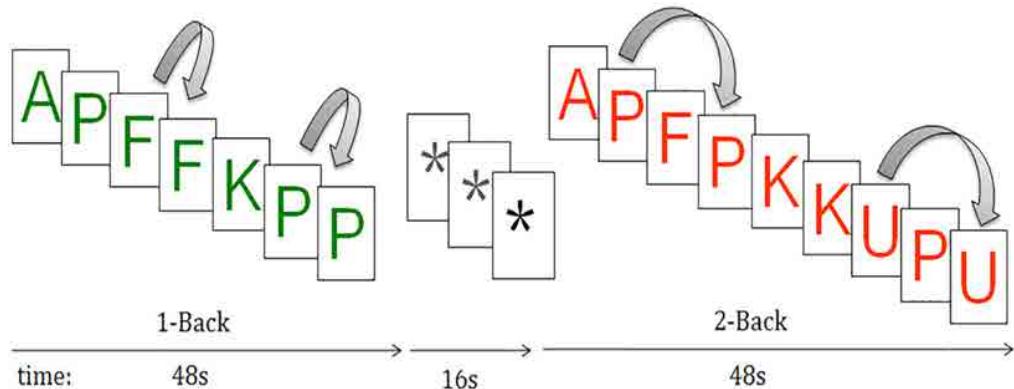
Tabla 1. Datos descriptivos y clínicos de la muestra de PEP y controles sanos.

	PEP <i>n</i> =30	Controles <i>n</i> =28	<i>p</i>
Edad (años)	25.93 (5.28)	27.43 (7.01)	.38
Sexo	21/9	20/8	.90
CI premórbido (TAP)	20.52 (3.83)	22.44 (4.79)	.17
PANSS total	60.30 (17.34)		
Síntomas positivos	14.97 (5.18)		
Síntomas negativos	15.03 (7.96)		
Psicopatología general	30.30 (8.14)		
Medicación (dosis equivalentes Clorpromacina)	299.94 (247.71)		

Durante la resonancia magnética funcional todos los participantes realizaron la tarea N-back (Figura 1), una tarea de memoria de trabajo con dos condiciones, una “fácil” en la que se tiene que indicar si el estímulo en pantalla es igual al estímulo previo (1-back),

y una “difícil” en la que se tiene que indicar si el estímulo en pantalla es igual al estímulo previo al anterior (2-back). La condición de interés es la 2-back por tener una mayor carga de memoria.

Figura 1. Tarea N-back administrada durante la prueba de resonancia magnética funcional.



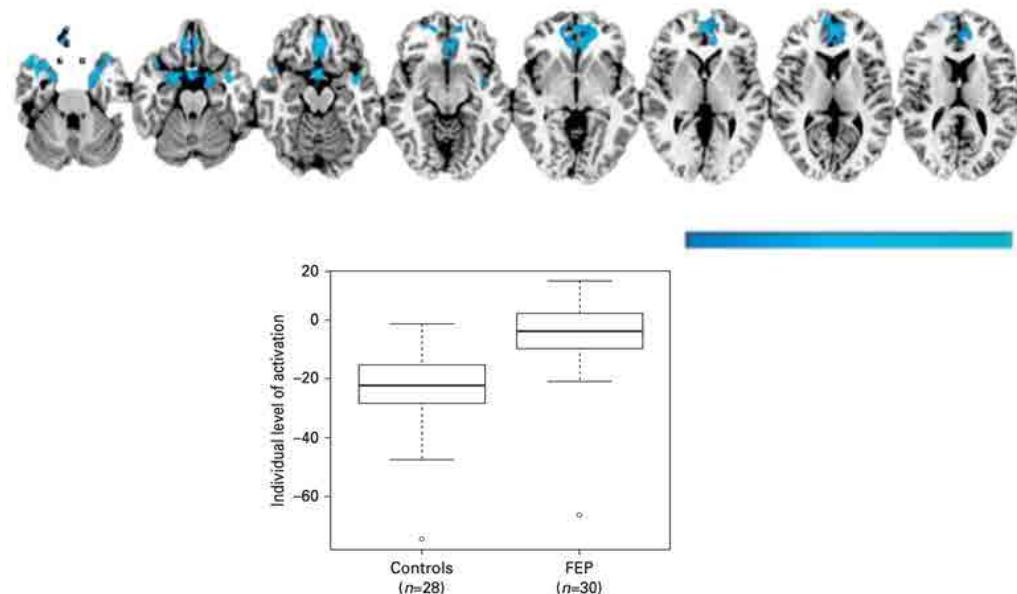
## Resultados

A nivel estructural se encontró una disminución del volumen global de sustancia blanca que afectaba especialmente a áreas adyacentes al córtex frontal medial.

A nivel funcional se encontraron diferencias en activación cerebral durante la condición 2-back entre el grupo de PEP y el grupo

de controles sanos en regiones frontales: el córtex frontal medial inferior y el giro parahipocampal (Figura 2). Concretamente, mientras los controles sanos desactivan estas regiones durante la realización de la tarea, los pacientes presentaron una menor desactivación o fallo a desactivar estas regiones, especialmente en el córtex frontal medial.

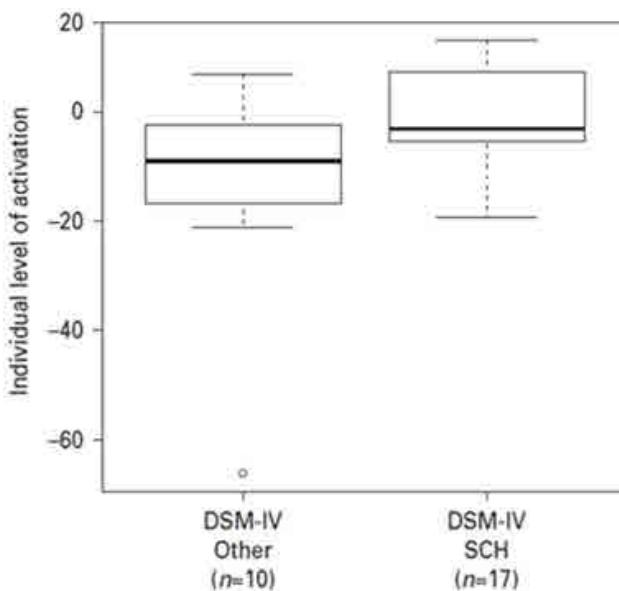
Figura 2. Regiones cerebrales que muestran diferencias significativas entre PEP y controles en la condición 2-back. El box-plot muestra el nivel de activación/desactivación media en PEP y controles en los clústeres con diferencias significativas.



En el seguimiento a los 6 meses se confirmó el diagnóstico de esquizofrenia en 17 PEP y otros diagnósticos (psicosis esquizoafectiva, trastorno delirante y psicosis inespecífica) en 10 PEP. Se encontró que el fallo

para desactivar esta zona frontal medial fue más significativo en los pacientes en los que posteriormente se confirmó el diagnóstico de esquizofrenia (Figura 3).

Figura 3. Box-plot comparando PEP con un diagnóstico posterior de esquizofrenia y PEP con otros diagnósticos, en los clústeres de la condición 2-back que mostraron diferencias entre PEP y controles.



## Estudio 2 Seguimiento a los 8-10 años

### Método

De la cohorte inicial de 30 PEP completaron el seguimiento a los 8-10 años un total

de 24 PEP. Se seleccionó una muestra de 24 controles sanos equivalentes en edad, sexo, CI premórbido e intervalo entre evaluaciones (Tabla 2). Tras un periodo de entre 8 y 10 años se realizó la misma evaluación clínica y de neuroimagen en ambos grupos que en la evaluación basal (ver metodología Estudio 1).

Tabla 2. Datos descriptivos y clínicos de la muestra de PEP y controles sanos.

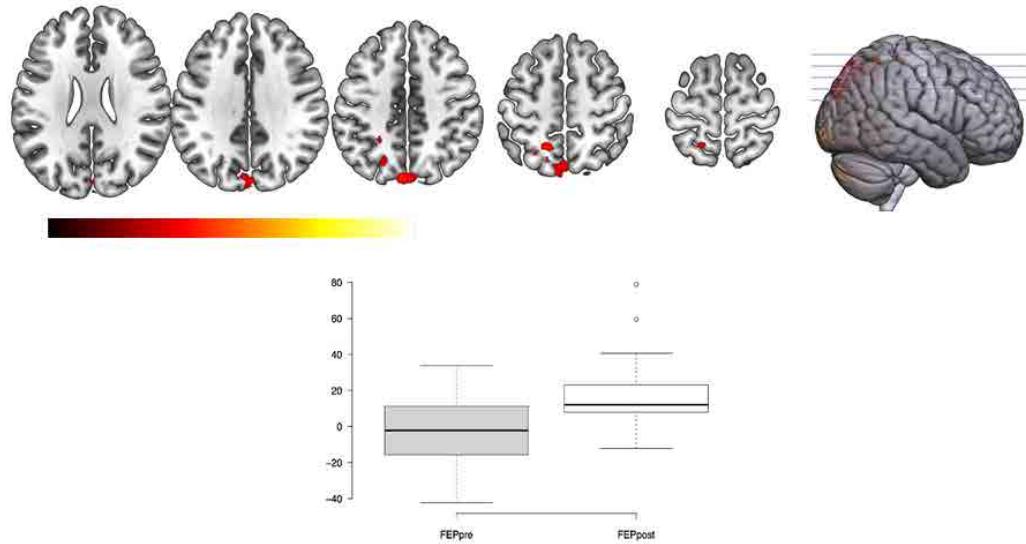
	<b>PEP Basal (n=24)</b>	<b>Controles Seguimiento</b>	<b>PEP Basal (n=24)</b>	<b>p</b>
Edad	26.05 (6.25)		29.13 (5.55)	.07
Sexo	19/5		13/11	.06
Intervalo	8.28 (1.55)		8.19 (2.50)	.87
CI premórbido	22.65 (3.75)		24.42 (3.36)	.09
PANSS total	60.74 (18.36)	44.54 (14.08)		<.001*
Síntomas positivos	16.57 (5.77)	10.96 (4.94)		<.001*
Síntomas negativos	14.35 (7.35)	12.46 (6.10)		.28
Psicopatología general	29.83 (8.61)	21.13 (4.68)		<.001*
Medicación (dosis equivalente)	302.17 (158.04)	345.08 (378.06)		.74

## Resultados

Al comparar la activación durante la condición 2-back entre los momentos basal y seguimiento, en el grupo de PEP, se encontraron diferencias significativas en regiones del córtex parietal posterior (Figura 4). Mientras

que en la evaluación inicial los pacientes presentaron una ligera desactivación en estas regiones, en la evaluación de seguimiento mostraron menor desactivación, es decir, un mayor fallo en desactivar estas regiones que en la evaluación basal.

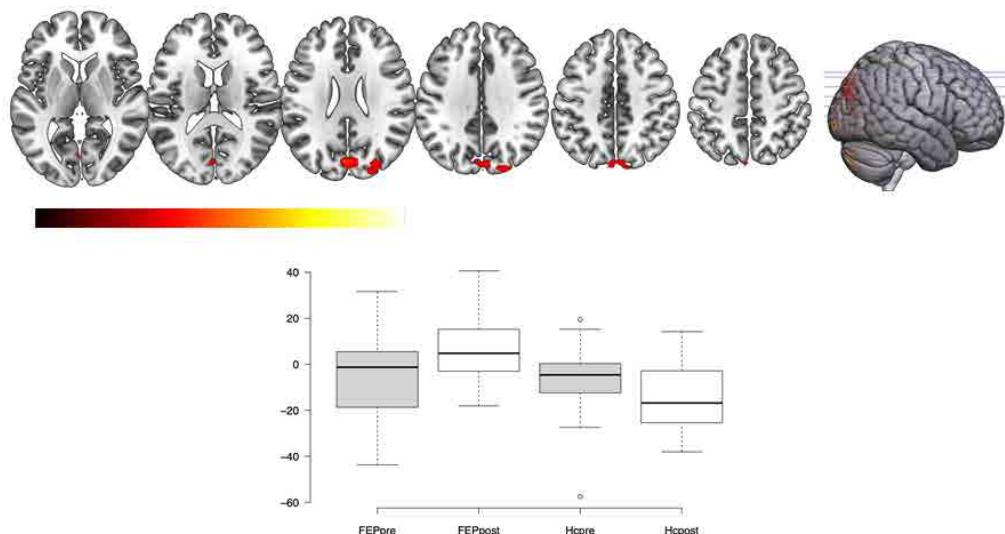
Figura 4. Regiones cerebrales que muestran diferencias significativas en PEP en la condición 2-back entre las evaluaciones basal y seguimiento. El box-plot muestra el nivel de activación/ desactivación media en los dos momentos en los clústeres con diferencias significativas.



Al analizar la interacción entre el momento de evaluación (basal vs seguimiento) y los dos grupos (PEP vs Controles), se encontró interacción momento x grupo en regiones parietales posteriores (Figura 5). Tal y como se puede observar en el box-plot

mientras el grupo control presentó un mayor nivel de desactivación en la evaluación de seguimiento, el grupo de PEP en esta misma evaluación de seguimiento es el que mostró menor desactivación en estas regiones.

Figura 5. Regiones cerebrales que muestran interacción momento x grupo en 2-back. El box-plot muestra el nivel de activación/desactivación media en los dos momentos en ambos grupos, PEP y controles en los clústeres significativos.



En cuanto al rendimiento neuropsicológico en el momento basal, el grupo de PEP y el grupo de controles sanos, mostraron diferencias significativas tanto en función ejecutiva ( $p<.001$ ), como en memoria ( $p<.001$ ), presentando mayores puntuaciones el grupo de controles en comparación con el grupo PEP en la BADS (Controles:  $X=109.5$ ;  $DT=9.05$  vs. SCZ:  $X=9.22$ ;  $DT=16.44$ ) y en la WMS (Controles:  $X=43.35$ ;  $DT=8.74$  vs. SCZ:  $X=32.4$ ;  $DT=8.74$ ). Sin embargo, ninguna de estas puntuaciones, ni las puntuaciones en la PANSS correlacionó con el nivel de activación cerebral en la condición 2-back en el grupo de PEP, ni en la evaluación basal, ni en la de seguimiento.

## Conclusiones

Los resultados mostraron diferencias significativas de activación cerebral entre pacientes con un primer episodio psicótico y controles sanos en zonas prefrontales durante la condición 2-back de la n-back, una tarea de memoria de trabajo de alta demanda cognitiva. Estas diferencias se dan en forma de una menor desactivación en el córtex frontal medial inferior y giro parahipocampal en pacientes con un PEP en comparación con el grupo de controles. Estas regiones y en concreto el córtex frontal medial, son áreas implicadas en la red neuronal por defecto. Esta red está formada por una serie de regiones cerebrales que se activan en reposo, pero que se desactivan durante la realización de tareas que requieren de una alta demanda atencional. Por lo tanto, los resultados de este estudio apuntan a un fallo en desactivación de la red por defecto en pacientes con un primer episodio psicótico. Además, este fallo en desactivación se encuentra de manera más marcada en pacientes en los que

posteriormente se confirmó el diagnóstico de esquizofrenia, que en pacientes con otros diagnósticos. Investigadores de FIDMAG caracterizaron por primera vez este fallo en desactivación de la red por defecto en pacientes con esquizofrenia crónica<sup>11</sup> y estudios recientes apuntan a una alteración en la comunicación entre redes de activación y redes de desactivación durante tareas de alta demanda cognitiva en la esquizofrenia<sup>2</sup>.

Además, los resultados muestran que tras una media de 8 años desde el primer episodio psicótico este fallo en desactivación engloba también zonas parietales posteriores en el grupo de pacientes. Al comparar pacientes con controles sanos en los dos momentos de evaluación, inicial y seguimiento, los resultados mostraron efecto de interacción en estas mismas regiones. Mientras los controles sanos mostraron una mayor desactivación de estas áreas parietales a los 8 años, los pacientes PEP en este mismo periodo, mostraron una menor desactivación, es decir, un mayor fallo en desactivación de las regiones posteriores de la red por defecto. Por otra parte, las variables clínicas y cognitivas, rendimiento en memoria y función ejecutiva, no se relacionan con la activación cerebral durante la condición 2-back, ni en la evaluación basal ni en la de seguimiento.

Los resultados de este estudio muestran que durante el primer episodio psicótico ya está presente este fallo en desactivación de la red por defecto característico de pacientes con esquizofrenia, y que se da en mayor medida en pacientes con un PEP con un diagnóstico posterior de esquizofrenia. Además, los resultados apuntan a una disfunción progresiva en la red neuronal por defecto en primeros episodios psicóticos, subyacentes a la progresión del trastorno. Estos resultados proporcionan una mejor comprensión de la evolución de los factores fisiopatológicos

que afectan a los PEP. Futuras líneas de investigación que caractericen la disfunción de la red por defecto en los diferentes trastornos psicóticos pueden ayudar a mejorar el diagnóstico y tratamiento de los PEP.

## Bibliografía

1. Potuzak, M., Ravichandran, C., Lewandowski, K. E., Ongür, D., & Cohen, B. M. (2012). Categorical vs dimensional classifications of psychotic disorders. *Comprehensive psychiatry*, 53(8), 1118-1129.
2. Sameer, J., Mandy, J., McKenna, P.J. (2022) Schizophrenia. *The Lancet Psychiatry*. 399, 473-486.
3. Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D. M., Bustillo, J., Gur, R. E., Heckers, S., ... & Carpenter, W. (2013). Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia research*, 150(1), 3-10. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.028
4. Correll, C. U., Galling, B., Pawar, A., Kriukov, A., Bonetto, C., Ruggeri, M., ... & Kane, J. M. (2018). Comparison of early intervention services vs treatment as usual for early-phase psychosis: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA Psychiatry*, 75(6), 555-565.
5. Gutiérrez-Galve, L., Chu, E. M., Leeson, V. C., Price, G., Barnes, T. R. E., Joyce, E. M., & Ron, M. A. (2015). A longitudinal study of cortical changes and their cognitive correlates in patients followed up after first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, 45(1), 205-216.
6. Cuesta, M. J., Lecumberri, P., Moreno-Izco, L., López-Ilundain, J. M., Ribeiro, M., Cabada, T., ... & Peralta, V. (2021). Motor abnormalities and basal ganglia in first-episode psychosis (FEP). *Psychological Medicine*, 51(10), 1625-1636.

7. Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W., David, A. S., Murray, R. M., & Bullmore, E. T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 16-25.
8. Gonzalez-Vivas, C., Soldevila-Matias, P., Sparano, O., Garcia-Marti, G., Marti-Bonmati, L., Crespo-Facorro, B., ... & Sanjuan, J. (2019). Longitudinal studies of functional magnetic resonance imaging in first-episode psychosis: a systematic review. *European Psychiatry*, 59, 60-69.
9. Niendam, T. A., Ray, K. L., Iosif, A. M., Lesh, T. A., Ashby, S. R., Patel, P. K., ... & Carter, C. S. (2018). Association of age at onset and longitudinal course of prefrontal function in youth with schizophrenia. *JAMA psychiatry*, 75(12), 1252-1260.
10. Guerrero-Pedraza, A., McKenna, P. J., Gomar, J. J., Sarro, S., Salvador, R., Amann, B., ... & Pomarol-Clotet, E. (2012). First-episode psychosis is characterized by failure of deactivation but not by hypo-or hyperfrontality. *Psychological medicine*, 42(1), 73-84.
11. Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Sarro, S., Gomar, J., Vila, F., Martinez, A., ... & McKenna, P. J. (2008). Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network?. *Psychological medicine*, 38(8), 1185-1193.