

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Psiquiatría



TESIS DOCTORAL
Cognición y síntomas negativos en la esquizofrenia

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Alexandra Bagney Lifante

Directores

Roberto Rodríguez-Jiménez
Tomás Palomo Álvarez

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA
PROGRAMA DE DOCTORADO PSIQUIATRÍA

COGNICIÓN Y SÍNTOMAS NEGATIVOS EN LA ESQUIZOFRENIA

TESIS DOCTORAL

Alexandra Bagny Lifante

DIRECTORES

Roberto Rodríguez-Jiménez

Tomás Palomo Álvarez

Madrid, 2015

A mi madre

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de Tesis Doctoral supone el final de un camino que empecé hace años, con mi llegada al Hospital Universitario 12 de Octubre como Médico Interno Residente de Psiquiatría. Este camino lo elegí con alegría, y ha marcado mi vida. Quiero dar las gracias a todos los que me han acompañado y me han enseñado en este tiempo. Sé la enorme suerte que tengo por haber podido elegir, por las personas que me han rodeado, por el cariño que he recibido.

Y en esta Tesis, quiero dar las gracias en especial

a Tomás Palomo, que me ha ayudado a plantearme otras maneras de pensar y a no conformarme, y ha compartido conmigo su sabiduría con gran generosidad

a Miguel Ángel Jiménez Arriero, a quien agradezco su confianza en mí, sus enseñanzas, el tiempo que me ha regalado, sus cuidados

a Roberto Rodríguez Jiménez, que ha sido mi amigo, mi jefe, mi compañero, mi maestro en la Psiquiatría

y, siempre, a mi madre y a mi padre.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	9
RESUMEN EN CASTELLANO	11
RESUMEN EN INGLÉS	19
JUSTIFICACIÓN	26
INTRODUCCIÓN	27
Síntomas cognitivos	29
Síntomas negativos	35
Relación entre cognición y síntomas negativos	41
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	45
MARCO CONTEXTUAL DE LA TESIS	46
PRIMER ARTÍCULO	47
<i>Executive function in schizophrenia: Influence of substance use disorder history.</i>	
Rodríguez-Jimenez R, Bagney A , Martínez-Gras I, Ponce G, Sanchez-Morla EM, Aragües M, Rubio G, Jiménez-Arriero MA, Santos JL, Palomo T; PARG. Schizophr Res. 2010;118(1-3):34-40.	
Índice de impacto: 4,458; Q1. Fuente de impacto: WOS (JCR).	
SEGUNDO ARTÍCULO	57
<i>Negative symptoms and executive function in schizophrenia: does their relationship change with illness duration?</i>	
Bagney A , Rodríguez-Jimenez R, Martínez-Gras I, Sanchez-Morla EM, Santos JL, Jiménez-Arriero MA, Lobo A, McGorry PD, Palomo T. Psychopathology. 2013;46(4):241-8.	
Índice de impacto: 1,557; Q3. Fuente de impacto: WOS (JCR).	
TERCER ARTÍCULO	67
<i>The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Co-norming and standardization in Spain.</i>	
Rodríguez-Jimenez R, Bagney A , García-Navarro C, Aparicio AI, López-Anton R, Moreno-Ortega M, Jiménez-Arriero MA, Santos JL, Lobo A, Kern RS, Green MF, Nuechterlein KH, Palomo T. Schizophr Res. 2012;134(2-3):279-84.	
Índice de impacto: 4,748; Q1. Fuente de impacto: WOS (JCR).	

CUARTO ARTÍCULO	75
<i>Cognition and the five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale in schizophrenia.</i>	
Rodríguez-Jimenez R, <u>Bagnéy A</u> , Mezquita L, Martínez-Gras I, Sánchez-Morla EM, Mesa N, Ibañez MI, Díez Martín J, Jiménez-Arriero MA, Lobo A, Santos JL, Palomo T; PARG.	
Schizophr Res. 2013;143(1):77-83.	
<i>Índice de impacto: 4,590; Q1. Fuente de impacto: WOS (JCR).</i>	
QUINTO ARTÍCULO	85
<i>Are negative symptoms really related to cognition in schizophrenia?</i>	
<u>Bagnéy A</u> , Dompablo M, Santabárbara J, Moreno-Ortega M, Lobo A, Jiménez-Arriero MA, Palomo T, Rodríguez-Jimenez R.	
Psychiatry Res. 2015 (en prensa)	
<i>Índice de impacto: 2,467; Q2. Fuente de impacto: WOS (JCR).</i>	
DISCUSIÓN	103
Aplicabilidad	105
Limitaciones	107
Líneas futuras	108
CONCLUSIONES	111
BIBLIOGRAFÍA	113
ANEXOS	131
ANEXO 1. La Positive and Negative Syndrome Scale	131
ANEXO 2. Modelo factorial de la Positive and Negative Syndrome Scale	132
ANEXO 3. La MATRICS Consensus Cognitive Battery: dominios y pruebas ...	133

LISTA DE ABREVIATURAS

- BACS:** *Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia*
- BNSS:** *Brief Negative Symptom Scale*
- BPRS:** *Brief Psychiatric Rating Scale*
- BVMT-R:** *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*
- CAINS:** *Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms*
- CANSAS:** *Collaboration to Advance Negative Symptom Assessment in Schizophrenia*
- cols.:** colaboradores
- CPT-IP:** *Continuous Performance Test -versión de pares idénticos*
- DSM-5:** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quinta edición.*
- EEUU:** Estados Unidos
- FDA:** *Food and Drug Administration*
- HVLT-R:** *Hopkins Verbal Learning Test-Revised*
- JCR:** *Journal Citation Reports*
- LNS:** *Letter-Number Span*
- MATRICES:** *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia*
- MCCB:** *MATRICES Consensus Cognitive Battery*
- MSCEIT:** *Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test*
- NAB:** *Neuropsychological Assessment Battery*
- NIMH:** *National Institute of Mental Health*
- PANSS:** *Positive and Negative Syndrome Scale*
- PARG:** *Psychosis and Addictions Research Group*
- SANS:** *Scale for the Assessment of Negative Symptoms*
- SDS:** *Schedule for the Deficit Syndrome*
- TMT:** *Trail Making Test*
- WCST:** *Wisconsin Card Sorting Test*
- WMS-III:** *Weschler Memory Scale-III*
- WOS:** *Web of Science*

RESUMEN EN CASTELLANO

Introducción

Aunque los delirios y alucinaciones, también denominados síntomas positivos, se han considerado como los más característicos de la esquizofrenia y tradicionalmente han supuesto la diana de los tratamientos para el trastorno, hoy en día se conoce que no son éstos los síntomas más ligados al pronóstico y funcionalidad de los pacientes. En los últimos años se ha puesto de manifiesto que los denominados síntomas negativos (que incluyen aspectos como la abulia, la asociabilidad, la anhedonia, la alogia o el aplanamiento afectivo) y la disfunción cognitiva (que afecta de manera generalizada al rendimiento cognitivo de los pacientes) están mucho más estrechamente ligados a la funcionalidad de las personas con esquizofrenia que los síntomas positivos, y tienen implicaciones pronósticas muy importantes.

Los síntomas negativos y cognitivos presentan algunos aspectos similares, como su cualidad nuclear en la esquizofrenia, su presencia desde el inicio del trastorno e incluso antes de la aparición de los síntomas positivos, su independencia de estos síntomas positivos, su persistencia temporal, su escasa respuesta a los tratamientos antipsicóticos actuales, o su estrecha relación con el funcionamiento y el pronóstico de los pacientes. La relación entre cognición y síntomas negativos ha sido estudiada por diferentes autores. Aunque en general se ha descrito una asociación débil, la literatura muestra hallazgos contradictorios. En este sentido, se ha destacado la relevancia de diversos factores, en especial de tipo metodológico, a la hora de estudiar la relación entre estas dos dimensiones clínicas de la esquizofrenia.

Así pues, dada la trascendencia pronóstica de la cognición y los síntomas negativos en la esquizofrenia, y los hallazgos contradictorios descritos en la literatura acerca de su asociación, la presente tesis se propuso estudiar la relación entre ambos tipos de síntomas y los factores que influyen en la misma.

Hipótesis y objetivos

Hipótesis principal:

- Existe una relación entre cognición y síntomas negativos en la esquizofrenia, de manera que los pacientes con más disfunción cognitiva presentarán más síntomas negativos

Hipótesis secundarias:

- La relación entre cognición y síntomas negativos se verá influenciada por factores clínicos y evolutivos
- La relación observada entre cognición y síntomas negativos se verá influenciada por factores de tipo metodológico como los instrumentos de medida utilizados

Objetivo general:

- Estudiar la relación entre cognición y síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia

Objetivos específicos:

1. Determinar si el antecedente de trastorno por uso de sustancias influye en la relación entre cognición y síntomas negativos
2. Determinar si el momento evolutivo de la enfermedad influye en la relación entre cognición y síntomas negativos
3. Llevar a cabo la obtención de datos normativos y estandarización de la batería de evaluación cognitiva de consenso MCCB en España
4. Estudiar las dimensiones de síntomas de la escala PANSS derivadas de un modelo factorial
5. Investigar la relación entre cognición evaluada mediante la MCCB y síntomas negativos evaluados mediante el factor negativo de la PANSS

Publicaciones

1. Executive function in schizophrenia: Influence of substance use disorder history.

Como punto de partida de esta tesis doctoral, se llevó a cabo un estudio con 203 pacientes con esquizofrenia clínicamente estables. Se evaluó su función ejecutiva mediante una batería de pruebas que incluía el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), el *Trail Making Test* y el *Stroop Colour and Word Test*, y para evaluar la psicopatología se empleó la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Se llevó a cabo un análisis de regresión lineal para determinar qué variables clínicas (edad, duración de la enfermedad, número de episodios psicóticos, síntomas positivos, síntomas negativos) se asociaban con la función ejecutiva en estos pacientes. Posteriormente, para estudiar la influencia del antecedente de trastorno por uso de sustancias, se dividió la muestra en base a la presencia o ausencia de dicho antecedente, y se repitió el análisis de regresión. Se encontró que para la muestra total había tres variables que se asociaban con la función ejecutiva: la edad, el número de episodios y la PANSS negativa. Al dividir la muestra, el modelo de regresión mostró que la función ejecutiva se relacionaba con la edad y la PANSS negativa en pacientes sin antecedentes de trastorno por uso de sustancias. Sin embargo, en pacientes con dicho antecedente la función ejecutiva se relacionaba con la edad y el número de episodios, pero no con la PANSS negativa. Así pues, el antecedente de trastorno por uso de sustancias parece influir en la relación entre la sintomatología negativa y el funcionamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia, de tal manera que la asociación entre estas dos dimensiones clínicas aparece únicamente en los pacientes sin dicho antecedente.

2. Negative Symptoms and Executive Function in Schizophrenia: Does Their Relationship Change with Illness Duration?

Para abordar el segundo objetivo, se llevó a cabo un trabajo con 200 pacientes con esquizofrenia a los que se clasificó en tres grupos en función de la duración de su

enfermedad: hasta 5 años (duración corta), entre 6 y 20 años (duración intermedia) y más de 20 años (duración larga). Se estudió la relación entre la función ejecutiva evaluada mediante el WCST y la sintomatología negativa evaluada mediante la PANSS, encontrándose correlaciones moderadas entre ambas en los tres grupos. Sin embargo, se puso de manifiesto una relación diferencial en función de los años de evolución del trastorno: en los pacientes del grupo de duración corta, los síntomas negativos se asociaban con los errores no perseverativos del WCST, mientras que en aquellos con una duración larga, la relación fue con los errores perseverativos. Así pues, el momento evolutivo de la esquizofrenia parece influir en la relación entre cognición y síntomas negativos.

3. The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Co-norming and standardization in Spain.

Con el fin de disponer de un instrumento más completo y adecuado para evaluar el funcionamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia, el tercer trabajo planteó el desarrollo de la reciente batería cognitiva de consenso *MATRICS Consensus Cognitive Battery* (MCCB) en nuestro país. Se llevó a cabo la obtención de datos normativos y estandarización de la batería en población española con 210 voluntarios sanos estratificados en función de edad, género y nivel educativo, y reclutados en tres centros: Madrid (población fundamentalmente urbana), Cuenca (con una proporción importante de población rural) y Zaragoza (población con componente rural intermedio). Los resultados mostraron que en población española aparecían efectos significativos de la edad, el género y el nivel educativo, similares a los descritos en población estadounidense con la versión original de la MCCB.

4. Cognition and the five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale in schizophrenia.

Dadas las limitaciones de la subescala negativa de la PANSS como medida de psicopatología negativa, para el cuarto trabajo se planteó estudiar un modelo

factorial de dicha escala que había sido recientemente propuesto por investigadores del *National Institute of Mental Health* (NIMH) de EEUU como solución de consenso. Para ello se realizó un análisis factorial confirmatorio de este modelo de 5 factores de la PANSS en una muestra de 201 pacientes con esquizofrenia. Los resultados apoyaron el modelo de 5 factores (positivo, negativo, cognitivo, excitación, depresión) frente al tradicional de 3 factores (positivo, negativo y psicopatología general), al encontrar que el ajuste de los datos era mejor. Además, se estudió la relación entre el funcionamiento cognitivo evaluado mediante el WCST, y la psicopatología según estos dos modelos de la PANSS. El análisis de regresión mostró que el modelo de 5 factores explicaba una mayor proporción de la varianza del funcionamiento cognitivo que el modelo tradicional de 3 factores. Además, mientras que en el modelo de 3 factores el funcionamiento cognitivo se relacionaba con la subescala negativa, al utilizar el modelo de 5 factores las puntuaciones del WCST no se relacionaban con el factor negativo, sino con el cognitivo (también denominado desorganizado/concreto), de tal manera que a mayor puntuación en el factor cognitivo, peor rendimiento en el WCST.

5. Are negative symptoms really related to cognition in schizophrenia?

Tras investigar factores clínicos y evolutivos que influyen en la relación entre cognición y síntomas negativos, y estudiar los instrumentos de consenso para la evaluación cognitiva (MCCB) y clínica (modelo de 5 factores de la PANSS), en el quinto trabajo se planteó investigar la relación entre síntomas negativos y cognitivos de manera más precisa utilizando dichos instrumentos. Este estudio se llevó a cabo en 80 pacientes con esquizofrenia clínicamente estables, evaluados mediante la PANSS y la MCCB. Se realizaron análisis de correlación y de regresión para estudiar la relación entre cognición y psicopatología, encontrándose que el funcionamiento cognitivo presentaba una asociación significativa con el factor cognitivo de la PANSS, pero no con el factor negativo.

Discusión

La presente tesis doctoral investigó la relación entre la cognición y los síntomas negativos en la esquizofrenia, y factores clínicos (antecedente de trastorno por uso de sustancias), evolutivos (duración de la enfermedad) y metodológicos (instrumentos de medida utilizados) que podrían influir en la misma.

En concordancia con la literatura que muestra el impacto de la comorbilidad con trastornos adictivos y la relevancia del momento evolutivo de la enfermedad en pacientes con esquizofrenia, se encontró que tanto el antecedente de trastorno por uso de sustancias como la duración de la esquizofrenia tenían influencia sobre la relación observada entre los síntomas negativos y el funcionamiento cognitivo. Además, se estudiaron dos instrumentos recientes de consenso, tanto para la evaluación cognitiva (MCCB) como para la evaluación de la psicopatología (modelo de 5 factores del NIMH de la PANSS). Esto permitió una investigación más adecuada de la relación entre estas dos dimensiones clínicas de la esquizofrenia, con el resultado de que la débil relación entre la cognición y los síntomas negativos que se había descrito previamente en la literatura no se encontró al utilizar como instrumentos la MCCB y el factor negativo del modelo de 5 factores de la PANSS.

Conclusiones

En este trabajo se exploran algunos de los factores que pueden influir en la relación entre los síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia a nivel clínico y evolutivo, se estudian instrumentos de consenso para evaluar tanto la cognición como los síntomas negativos, y se utilizan dichos instrumentos para profundizar en el estudio de la relación entre ambos, concluyendo que

- El antecedente de trastorno por uso de sustancias influye en la relación entre cognición y síntomas negativos en la esquizofrenia, de manera que sólo en aquellos pacientes sin dicho antecedente se observa una asociación entre los síntomas cognitivos y negativos

- El momento evolutivo de la enfermedad influye en la relación entre cognición y síntomas negativos, en el sentido de que los síntomas negativos se relacionan con diferentes aspectos del funcionamiento ejecutivo según el tiempo de evolución de la esquizofrenia
- El disponer de instrumentos depurados para la evaluación de la psicopatología y de la cognición permite estudiar la relación entre síntomas negativos y cognitivos de manera metodológicamente más adecuada
- El modelo de consenso de 5 factores de la PANSS presenta unas características psicométricas y una validez adecuadas
- La MCCB es un instrumento útil y aplicable en nuestro medio para la evaluación cognitiva en la esquizofrenia
- El funcionamiento cognitivo, evaluado mediante la MCCB, no está relacionado con el factor negativo del modelo de 5 factores de la PANSS
- La relación observada entre cognición y síntomas negativos en la esquizofrenia se ve influenciada por diversos factores clínicos, evolutivos y metodológicos, y no parece sostenerse cuando se emplean instrumentos depurados para su evaluación.

RESUMEN EN INGLÉS

Introduction

Delusions and hallucinations, also called positive symptoms, have been considered to be the most characteristic manifestations of schizophrenia and have traditionally been the goal of treatments for the disorder. However, it is currently accepted that these are not the symptoms that are most associated with patients' prognosis and functioning. In the last years the so-called negative symptoms (which include aspects such as avolition, asociality, anhedonia, alogia or affective flattening) and cognitive dysfunction (which leads to generalized impairments in patients' cognitive performance) have been shown to be much more closely related to functional outcome in patients with schizophrenia, and to have very important prognostic implications.

Negative and cognitive symptoms share some common features: they are considered to be nuclear in schizophrenia, they are present from disease onset and even before the appearance of positive symptoms, they are independent from these positive symptoms, they are persistent over time, they show little response to current antipsychotic treatments, and they are closely related to patients' functioning and prognosis. Different authors have studied the relationship between cognition and negative symptoms. Although a weak association has generally been described, there are contradictory findings in the literature. In this respect, the importance of different methodological factors when studying the relationship between these two clinical dimensions of schizophrenia has been highlighted.

Thus, given the prognostic relevance of cognition and negative symptoms in schizophrenia and the contradictory findings in the literature regarding their association, the present dissertation aimed to study the relationship between these two symptoms domains and the factors influencing this relationship.

Hypotheses and Objectives

Main hypothesis:

- There is a relationship between cognition and negative symptoms in schizophrenia, such that patients with greater cognitive dysfunction exhibit more negative symptoms

Secondary hypotheses:

- This relationship between cognition and negative symptoms will be influenced by clinical factors and by factors associated with the illness course
- The observed relationship between cognition and negative symptoms will be influenced by methodological factors such as the instruments used for their assessment

General objective:

- To study the relationship between cognition and negative symptoms in patients with schizophrenia

Specific objectives:

1. To determine whether substance use disorder history influences the relationship between cognition and negative symptoms
2. To determine whether the stage of the illness influences the relationship between cognition and negative symptoms
3. To carry out the standardization and co-norming of the MCCB consensus cognitive battery in Spain
4. To study the symptom dimensions of the PANSS scale derived from a factorial model
5. To investigate the relationship between cognition as assessed using the MCCB and negative symptoms as assessed with the PANSS negative factor

Publications

1. Executive function in schizophrenia: Influence of substance use disorder history.

The starting point for this PhD dissertation was a study carried out with 203 clinically stable patients with schizophrenia. Their executive function was assessed using a battery which included the *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*, the *Trail Making Test* and the *Stroop Colour and Word Test*, while the *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)* was used to assess psychopathology. A lineal regression analysis was performed to determine which clinical variables (age, duration of illness, number of psychotic episodes, positive symptoms, negative symptoms) were associated with executive function in these patients. Next, in order to study the influence of substance use disorder history, the sample was divided according to the presence or absence of this history, and the regression analysis was repeated. The results showed three variables to be associated with executive function in the total sample: age, number of episodes and negative PANSS score. When the sample was divided, the regression model found that executive function was associated with age and negative PANSS score in patients without substance use disorder history. However, in patients with this history executive function was associated with age and number of episodes, but not with the negative PANSS score. Thus, a history of substance use disorder appears to influence the relationship between negative symptoms and cognitive function in patients with schizophrenia, so that the association between these two clinical dimensions is only observed in patients without such history.

2. Negative Symptoms and Executive Function in Schizophrenia: Does Their Relationship Change with Illness Duration?

In order to address the second objective, a study was carried out with 200 patients with schizophrenia who were classified into three groups according to their duration of illness: up to 5 years (short duration), between 6 and 20 years (intermediate duration) and over 20 years (long duration of illness). The

relationship between executive function as assessed using the WCST and negative symptoms as evaluated with the PANSS was studied, and moderate correlations were found in all three groups. However, a differential relationship according to the duration of illness became apparent: for patients in the short duration group, negative symptoms were associated with WCST non-perseverative errors, while in those with a long duration of illness the association was with perseverative errors. Thus, the stage of the illness seems to influence the relationship between cognition and negative symptoms.

3. The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Co-norming and standardization in Spain.

In order to have a more complete and adequate instrument to evaluate cognitive function in patients with schizophrenia, the third study aimed to develop the recent *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB) in our country. The process of standardizing and obtaining normative data in Spanish population was carried out with 210 healthy volunteers who were stratified according to age, gender and education and recruited in three centers: Madrid (with a mainly urban population), Cuenca (with a large proportion of rural population) and Zaragoza (with an intermediate rural component). Our results showed significant effects of age, gender and education in Spanish population that were similar to those described in U.S. population with the original version of the MCCB.

4. Cognition and the five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale in schizophrenia.

Given the limitations of the negative subscale of the PANSS as a measure of negative psychopathology, the fourth paper aimed to study a factorial model of the scale that had been recently proposed as a consensus solution by researchers of the U.S. *National Institute of Mental Health* (NIMH). With this objective, we first carried out a confirmatory factorial analysis of this 5-factor model of the PANSS in a sample of 201 patients with schizophrenia. Our results supported this model composed of 5 factors (positive, negative, cognitive, excited, depressed) rather

than the traditional 3-component model (positive, negative and general psychopathology) given the better fit of the data. In addition, the relationship between cognitive function as assessed using the WCST and psychopathology according to these two different PANSS models was studied. The regression analysis showed that the 5-factor model explained a greater proportion of the variance of cognitive function than the traditional 3-factor model. Moreover, while in the 3-factor model cognitive function was associated with the negative subscale, when the 5-factor model was used the WCST scores were not associated with the negative factor, but instead with the cognitive (also called disorganized/concrete) factor, so that the higher the cognitive factor score, the poorer the WCST performance.

5. Are negative symptoms really related to cognition in schizophrenia?

After investigating clinical factors and course-related factors that could influence the relationship between cognition and negative symptoms, and studying the consensus instruments for cognitive (MCCB) and clinical (PANSS 5-factor model) assessments, the fifth study aimed to investigate the relationship between negative and cognitive symptoms more precisely using these instruments. The study was carried out in 80 clinically stable patients with schizophrenia who were assessed using the PANSS and the MCCB. Correlation and regression analyses were carried out to study the relationship between cognition and psychopathology, finding that cognitive performance was significantly associated with the PANSS cognitive factor, but not with the negative factor.

Discussion

This dissertation investigated the relationship between cognition and negative symptoms in schizophrenia, and clinical (substance use disorder history), course (duration of illness) and methodological (assessment instruments) factors that could influence this relationship.

In accordance with the literature showing the impact of comorbidity with addictive disorders and the relevance of the stage of the illness in patients with schizophrenia, our findings show that both substance use disorder history and the duration of schizophrenia influenced the observed relationship between negative symptoms and cognitive function. In addition, two recent consensus instruments for the assessment of cognition (MCCB) and psychopathology (NIMH 5-factor model of the PANSS) were studied. This allowed a more adequate investigation of the relationship between these two clinical dimensions of schizophrenia, finding that the weak relationship between cognition and negative symptoms that had been previously described in the literature did not appear when the MCCB and the negative factor of the PANSS 5-factor model were used.

Conclusions

This dissertation explored some of the clinical and course-related factors that may influence the relationship between cognitive and negative symptoms in schizophrenia, studied and validated consensus instruments to evaluate both cognition and negative symptoms, and used these instruments to study the relationship between them in more depth, concluding that

- Substance use disorder history influences the relationship between cognition and negative symptoms in schizophrenia, so that an association between cognitive and negative symptoms is only observed in patients without this history
- The stage of the illness influences the relationship between cognition and negative symptoms, so that negative symptoms are associated with different aspects of executive function depending on the duration of schizophrenia
- The use of more refined instruments for the assessment of psychopathology and cognition enables a more methodologically adequate study of the relationship between negative and cognitive symptoms

- The consensus 5-factor model of the PANSS shows adequate psychometric characteristics and validity
- The MCCB is a useful and applicable instrument for the assessment of cognition in schizophrenia in our milieu
- Cognitive performance, assessed using the MCCB, is not associated with the negative factor of the PANSS 5-factor model
- The observed relationship between cognition and negative symptoms in schizophrenia is influenced by different clinical, course-related and methodological factors, and does not seem to hold when refined assessment instruments are used.

JUSTIFICACIÓN

Aunque los delirios y las alucinaciones, también denominados síntomas positivos, son probablemente las manifestaciones más llamativas de la esquizofrenia, las que más se identifican con el trastorno, y el objetivo original de los tratamientos para el mismo, en los últimos años cada vez disponemos de más evidencia que indica que en realidad no son estos los síntomas de mayor relevancia de cara al pronóstico de los pacientes. Los aspectos de la esquizofrenia más relacionados con el funcionamiento diario y la calidad de vida de las personas que padecen este trastorno son otros: los síntomas negativos y los síntomas cognitivos. Estos son los síntomas que persisten incluso cuando la clínica positiva ha remitido, los que dificultan que el paciente mantenga una vida social, afectiva, académica o laboral plena, los que les suponen más obstáculos en su vida diaria.

El impacto de estas manifestaciones de la esquizofrenia es todavía mayor debido a que no disponemos de herramientas terapéuticas claramente eficaces para su tratamiento. Aunque numerosos grupos de investigación están trabajando en este campo, las dificultades no sólo para cuantificar, sino incluso para definir, delimitar y diferenciar estos aspectos del trastorno hacen que los esfuerzos para conseguir tratamientos apropiados se encuentren con múltiples obstáculos. En este sentido, para aprobar un tratamiento específico para determinados síntomas de una patología, la *Food and Drug Administration* (FDA), agencia federal que se ocupa de la regulación de los medicamentos en EEUU, requiere que sean diferenciables de otros síntomas del trastorno, sin que haya un solapamiento entre ellos.

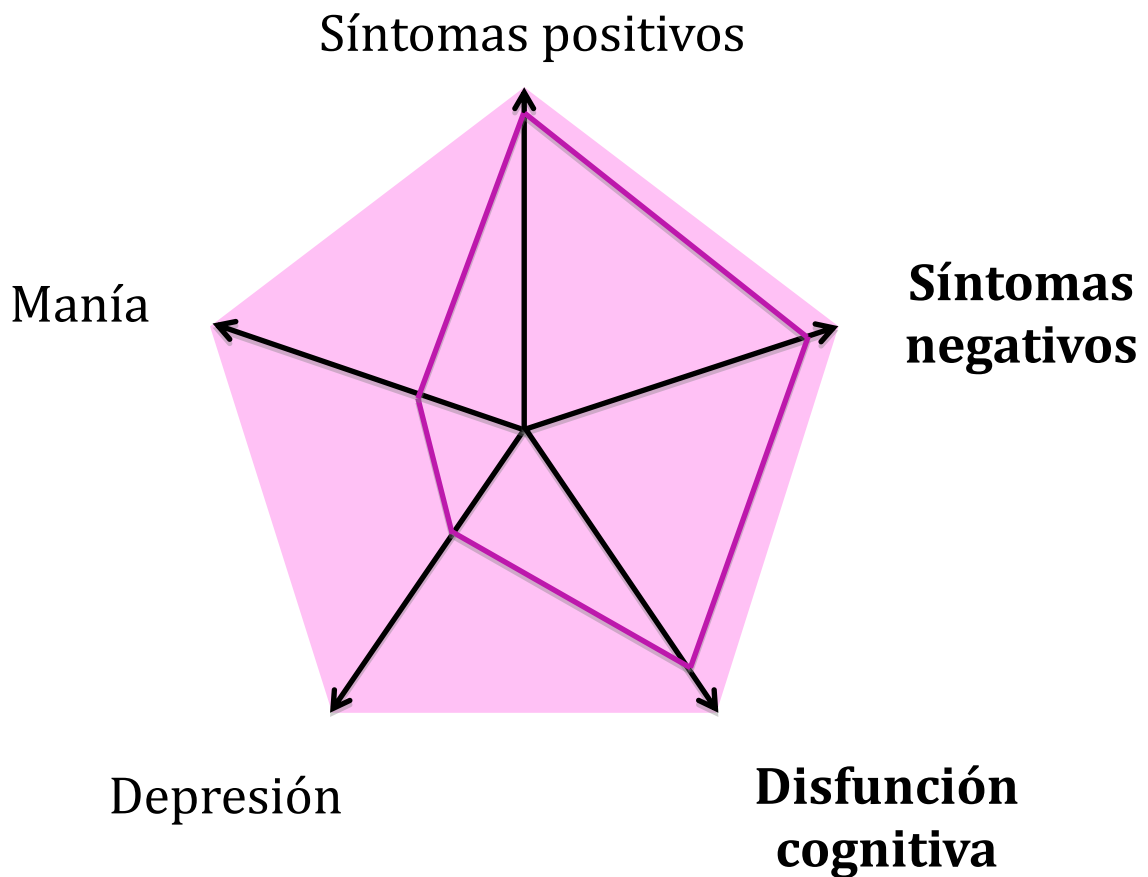
Así, el conocimiento de las relaciones entre la cognición y los síntomas negativos en la esquizofrenia tiene un evidente interés teórico, ligado al avance en el conocimiento de la fisiopatología del trastorno, pero también un interés práctico, relacionado con el desarrollo de abordajes eficaces para tratar estos síntomas. Por este motivo, la presente tesis se propuso profundizar en el conocimiento de la relación entre cognición y síntomas negativos en la esquizofrenia, dentro del marco de la investigación clínica en psicosis desarrollada en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia está considerada como el trastorno psicótico paradigmático, y el que se asocia con mayores repercusiones clínicas, económicas y sociales en la población a nivel mundial. Esto es así no tanto por su prevalencia, con un riesgo de morbilidad a lo largo de la vida que se sitúa alrededor de 7 por cada 1000 personas (Saha y cols., 2005; McGrath y cols., 2008), sino fundamentalmente por su enorme impacto sobre el nivel de funcionamiento y la calidad de vida de las personas que la padecen (Bechdolf y cols., 2005; Jobe y Harrow, 2005; Tomotake, 2011). Los pacientes con esquizofrenia tienen un riesgo de fallecer entre 2 y 3 veces superior al de la población general (McGrath y cols., 2008) y una esperanza de vida que se ve reducida entre 12 y 15 años (van Os y Kapur, 2009). Además, esta diferencia en la mortalidad parece estar aumentando en las últimas décadas (Saha y cols., 2007). La esquizofrenia es una de las principales causas de años de vida ajustados por discapacidad en el mundo (Rossler y cols., 2005; Schultze-Lutter y cols., 2015) y supone un enorme coste económico, tanto de manera directa (por ejemplo, los gastos en tratamientos) como indirecta (incluyendo los costes derivados de la disminución de la productividad) (Rice, 1999; Wu y cols., 2005; Gustavsson y cols., 2011). En nuestro país, en el ámbito de la atención psiquiátrica son los trastornos psicóticos los que se asocian con los costes más elevados (Pares-Badell y cols., 2014), y se ha estimado que en concreto el tratamiento de la esquizofrenia supone casi el 3% del gasto sanitario nacional (Oliva-Moreno y cols., 2006).

La relevancia de este trastorno tiene una traducción evidente en el ámbito de la investigación científica. Así, en la actualidad se desarrolla una intensa actividad investigadora acerca de la esquizofrenia, y el número de publicaciones científicas sobre este tema crece década tras década (Tandon y cols., 2008). Sin embargo, y a pesar de los constantes avances en este campo, muchos aspectos de la enfermedad sólo han sido parcialmente aclarados a día de hoy. Esto supone limitaciones teóricas de cara a entender y explicar la esquizofrenia, pero en la práctica además contribuye a las limitaciones actuales en cuanto a las estrategias disponibles para su tratamiento.

Uno de los abordajes para avanzar en el conocimiento de la esquizofrenia pasa por explorar las diferentes manifestaciones clínicas del trastorno y los procesos fisiopatológicos que subyacen a las mismas. Las conceptualizaciones actuales de los trastornos psicóticos plantean la existencia de varias dimensiones sintomáticas que, además de los característicos síntomas positivos, habitualmente incluyen los síntomas depresivos y maníacos (que no son predominantes en la esquizofrenia), los síntomas negativos, y la disfunción cognitiva (van Os y Kapur, 2009).



Representación esquemática de las cinco dimensiones psicopatológicas en la esquizofrenia (*adaptado de van Os y Kapur, 2009*)

Los delirios y las alucinaciones, también denominados síntomas positivos, a menudo se consideran como las manifestaciones más llamativas en la esquizofrenia, y fueron inicialmente la diana de los tratamientos para este

trastorno. Sin embargo, son los síntomas negativos y la disfunción cognitiva los aspectos de la esquizofrenia que parecen estar más relacionados con la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes (Malla y Payne, 2005; Milev y cols., 2005; Bowie y cols., 2006; Bowie y cols., 2008; Leifker y cols., 2009). En el tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros fármacos antipsicóticos en las décadas de los años cincuenta y sesenta del siglo XX, el objetivo del tratamiento ha pasado del mero control de los síntomas y las alteraciones conductuales a poner el foco, además, en la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes. Así, en los últimos años la investigación en esquizofrenia está mostrando especial interés en estos aspectos del trastorno (Remington y cols., 2010).

SÍNTOMAS COGNITIVOS

Definiciones

Al hablar de la disfunción cognitiva asociada a la esquizofrenia, tradicionalmente se han considerado los déficits en la neurocognición, entendida como los procesos cerebrales que relacionan y evalúan la información, y que incluye los dominios que clásicamente se han denominado “cognitivos” en la literatura, como la función ejecutiva, la atención, la memoria y el lenguaje (Nuechterlein y cols., 2004). Los pacientes con esquizofrenia presentan déficits generalizados que afectan a múltiples áreas o dominios de la cognición (Heinrichs y Zakzanis, 1998; Bowie y Harvey, 2005; Heinrichs, 2005; Bozikas y cols., 2006). Así, se ha señalado que el rendimiento cognitivo global de los pacientes con esquizofrenia se situaría entre 1,5 y 2,5 desviaciones estándar por debajo del de los sujetos sanos (Keefe y Fenton, 2007; Keefe, 2014). Sin embargo, en los últimos años están cobrando importancia creciente los déficits en aspectos cognitivos que no forman parte de la neurocognición, y que se conocen como cognición social. Ésta se ha definido como el conjunto de operaciones mentales que subyacen a las interacciones sociales, tales como la percepción, interpretación y generación de respuestas ante las intenciones, tendencias y comportamientos de otros (Green y cols., 2008). En la actualidad es bien conocido que la cognición social también se encuentra alterada en la esquizofrenia y se relaciona con el funcionamiento y pronóstico de estos

pacientes, incluso de manera más estrecha que la neurocognición (Couture y cols., 2006; Green y cols., 2008; Mancuso y cols., 2011; Pinkham, 2014).

Historia

Ya desde su descripción inicial como *dementia praecox* por parte de Emil Kraepelin (1896/1919), y el papel central que Eugen Bleuler (1911/1950) otorgó a los procesos cognitivos en el trastorno, los déficits en el funcionamiento cognitivo se han considerado una característica fundamental de la esquizofrenia. Tanto Kraepelin como Bleuler describieron problemas en funciones como la atención, la memoria y la capacidad para resolver problemas en las personas con esquizofrenia, y para mediados del siglo XX ya se habían desarrollado diferentes pruebas de evaluación cognitiva para estos pacientes (Beck y cols., 2011). A lo largo de las siguientes décadas numerosos investigadores clínicos trataron de profundizar en el conocimiento de los déficits cognitivos fundamentales en la esquizofrenia (Shakow, 1962; Chapman y Chapman, 1973; Goldstein, 1978; Nuechterlein y Dawson, 1984; Braff, 1993). Sin embargo, es a partir de las décadas de los ochenta y noventa cuando crece el interés por la disfunción cognitiva en este trastorno (Green y Nuechterlein, 1999; Goldberg y Green, 2002). Además de apoyarse en los datos sobre funcionamiento cognitivo obtenidos mediante la evaluación neuropsicológica, los estudios acerca de la cognición en la esquizofrenia se han beneficiado de avances importantes en los últimos años, por ejemplo en el campo de la neuroimagen funcional y la psicofisiología. Así, actualmente está ampliamente aceptado que en los pacientes con esquizofrenia existe una disfunción cognitiva generalizada (Heinrichs y Zakzanis, 1998; Schaefer y cols., 2013) que está presente desde el inicio de la enfermedad (Mesholam-Gately y cols., 2009) e incluso antes del primer episodio psicótico (Keefe, 2014), y que se considera primaria o nuclear en la esquizofrenia (Elvevag y Goldberg, 2000; Bowie y Harvey, 2005; Lewis, 2012). La disfunción cognitiva en este trastorno es de tal relevancia que algunos autores incluso defienden que la esquizofrenia se contemple como una enfermedad de la esfera cognitiva (Kahn y Keefe, 2013).

Sustratos neurales

Aunque los déficits cognitivos clásicamente se han atribuido a la hipofrontalidad descrita en la esquizofrenia (Hill y cols., 2004), destacando en especial el papel de la corteza prefrontal dorsolateral (Barch y Ceaser, 2012), evidentemente existe un complejo entramado de estructuras y circuitos cerebrales implicados en la disfunción cognitiva asociada a este trastorno (Millan y cols., 2012). Así, las alteraciones funcionales cerebrales observadas durante la ejecución de tareas cognitivas en pacientes con esquizofrenia no siempre implican una hipoactivación, sino que también se han encontrado patrones de activación anormalmente aumentados (Glahn y cols., 2005; Minzenberg y cols., 2009). Estos patrones de aparente hiperactivación se atribuyeron a mecanismos neurales compensatorios que se pondrían en marcha en estos pacientes para intentar paliar los déficits en el rendimiento cognitivo. Sin embargo, en los últimos años los avances en neuroimagen funcional han llevado a proponer que en lugar de un aumento de la activación en algunos casos lo que se observa sería en realidad un fallo en la adecuada desactivación de estructuras de la denominada red neuronal por defecto (*default mode network*) (Pomarol-Clotet y cols., 2008; Falkenberg y cols., 2015; Landin-Romero y cols., 2015). En la actualidad, más que una disfunción de estructuras o circuitos concretos o aislados, la esquizofrenia tiende a considerarse como un trastorno de la conectividad neuronal (Pettersson-Yeo y cols., 2011; Khadka y cols., 2013), en el que diferentes alteraciones de la conexión entre redes cerebrales cortico-subcorticales subyacerían a las distintas manifestaciones del trastorno. Siguiendo este razonamiento, las alteraciones en las distintas funciones cognitivas podrían tener bases neurales diferentes. Así, los déficits en atención, memoria y función ejecutiva estarían sobre todo relacionados con alteraciones en los circuitos frontocorticoestriatotalámicos, mientras que los déficits verbales podrían estar más asociados a una disminución de la conectividad entre regiones temporoparietales y frontales (Millan y cols., 2012); por su parte, la cognición social se ha puesto en relación fundamentalmente con áreas del córtex temporal y prefrontal y con la amígdala (Pinkham, 2014). También a nivel neuroquímico la inicial hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia y de sus alteraciones cognitivas

ha dado paso a modelos más complejos, en los que estarían involucrados además otros sistemas de neurotransmisión cerebrales como los sistemas glutamatérgico, GABAérgico y noradrenérgico (Carter y Barch, 2007; Barch y Ceaser, 2012; Howes y cols., 2012).

Instrumentos de medida

A lo largo del siglo XX se desarrollaron numerosos instrumentos y baterías de evaluación cognitiva con el objetivo de disponer de medidas fiables y reproducibles del funcionamiento cognitivo en los trastornos neuropsiquiátricos. Este desarrollo inicialmente supuso un importante avance, ya que permitió empezar a evaluar de manera objetiva los déficits cognitivos. Sin embargo, posteriormente, la proliferación de numerosos instrumentos y baterías supuso un problema a la hora de estudiar el funcionamiento cognitivo en pacientes con esquizofrenia, dada la falta de homogeneidad en los instrumentos de evaluación cognitiva utilizados y la consiguiente dificultad a la hora de comparar diferentes estudios y extraer conclusiones robustas. Así, durante décadas ha existido una gran heterogeneidad en los instrumentos utilizados para la evaluación cognitiva en estos pacientes, que iban desde determinados ítems de escalas clínicas como la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) o la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), hasta sofisticadas baterías neuropsicológicas desarrolladas por los diferentes grupos que investigaban acerca de la disfunción cognitiva asociada a este trastorno. Tampoco existía un claro consenso a la hora de definir cuáles eran los dominios cognitivos afectados en la esquizofrenia que habría que evaluar con estos instrumentos (Rodríguez-Jimenez y cols., 2012b).

En este contexto surgió la iniciativa *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) desde el *National Institute of Mental Health* (NIMH) de EEUU. Su propósito era contribuir a superar las barreras existentes para el desarrollo de tratamientos para mejorar la cognición en pacientes con esquizofrenia, involucrando tanto a la comunidad científica como a la industria farmacéutica y a las agencias gubernamentales (Green y cols., 2004; Marder y Fenton, 2004). Así se puso en marcha un proceso de consenso que llevó

en primer lugar a la definición de 7 dominios cognitivos a evaluar (Velocidad de proceso, Atención/vigilancia, Memoria de trabajo, Aprendizaje y memoria verbal, Aprendizaje y memoria visual, Razonamiento y solución de problemas, Cognición social) (Nuechterlein y cols., 2004), y en segundo lugar al desarrollo de la batería *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB) (Kern y cols., 2008; Nuechterlein y cols., 2008). Dicha batería está compuesta por 10 pruebas que permiten evaluar los 7 dominios cognitivos en poco más de una hora, y su uso en la investigación clínica de la esquizofrenia se ha extendido rápidamente tanto en EEUU como en el resto del mundo.

Curso

En la actualidad está establecido en base a numerosos estudios que la disfunción cognitiva en personas con esquizofrenia está presente no ya desde el primer episodio psicótico (Mohamed y cols., 1999; Bilder y cols., 2000; Torrey, 2002; Addington y cols., 2003; Mesholam-Gately y cols., 2009), sino incluso antes. Así, se sabe que existen déficits cognitivos ya en el período premórbido, años antes de que aparezcan los síntomas que cumplen los criterios diagnósticos de la esquizofrenia (Davidson y cols., 1999; Fuller y cols., 2002; Woodberry y cols., 2008; Reichenberg y cols., 2010; Fusar-Poli y cols., 2012; Giuliano y cols., 2012; Keefe, 2014; Nuechterlein y cols., 2014). En este sentido, se ha descrito que la edad del primer episodio psicótico estaría relacionada con la gravedad de los déficits cognitivos, de tal forma que los pacientes con un inicio más temprano de los síntomas psicóticos presentarían déficits más graves (Rajji y cols., 2009). La disfunción cognitiva tiende a persistir a lo largo del curso de la enfermedad (Rund, 1998; Heaton y cols., 2001; Bowie y Harvey, 2005), y aunque se han descrito mejorías en el funcionamiento cognitivo en algunos estudios de seguimiento, en la actualidad se considera que esto sería debido más al efecto de la práctica al realizar evaluaciones repetidas (Szoke y cols., 2008) o a otras cuestiones de tipo metodológico (Keefe, 2014) que a una verdadera mejoría en el funcionamiento cognitivo. El menor rendimiento cognitivo de los pacientes con esquizofrenia en comparación con población sana parece mantenerse de manera estable a lo largo de la vida y hasta edades avanzadas (Hoff y cols., 2005; Nayak Savla y cols., 2006; Irani y cols., 2011;

Rajji y cols., 2013), observándose en los estudios longitudinales que a medida que transcurre el tiempo los pacientes presentan un deterioro similar al de los sujetos control y por tanto atribuido al aumento de la edad y no a la progresión de los déficits a lo largo de la evolución del trastorno. Solamente en algunos subgrupos de pacientes ancianos con esquizofrenia, en especial aquellos institucionalizados, se ha descrito un deterioro acelerado del funcionamiento cognitivo (Harvey y cols., 1999; Friedman y cols., 2001; Kurtz, 2005; Rajji y Mulsant, 2008; Thompson y cols., 2013). El hecho de que la disfunción cognitiva esté presente antes de debutar los síntomas psicóticos positivos, su persistencia durante períodos de remisión de dichos síntomas, y su relativa estabilidad temporal, hacen que la disfunción cognitiva se considere como un aspecto nuclear en la esquizofrenia (Nuechterlein y cols., 2014).

Implicaciones pronósticas y funcionales

En los últimos años se ha reconocido la importancia del rendimiento cognitivo debido a su impacto en el funcionamiento global de los pacientes con esquizofrenia (Rajji y cols., 2014). El hecho de que la disfunción cognitiva se considere en la actualidad un importante marcador pronóstico en este trastorno, ha supuesto una creciente actividad investigadora en relación a la cognición y los posibles tratamientos para mejorarla, con el objetivo de paliar los efectos de la disfunción cognitiva en las vidas de estos pacientes (Green y cols., 2000; Bowie y cols., 2008; Schmidt y cols., 2011; Harvey y Bowie, 2012; Hoe y cols., 2012; Minzenberg y Carter, 2012). En los últimos años algunos estudios han puesto de manifiesto la relevancia que tienen la neurocognición y la cognición social ya desde la etapa prodrómica del trastorno de cara a determinar el posterior pronóstico de los pacientes (Niendam y cols., 2009; Lin y cols., 2011), lo que lleva a plantear que la detección e intervención tempranas desde una perspectiva centrada en la mejora cognitiva podrían tener repercusiones pronósticas muy importantes. En la actualidad se están realizando grandes esfuerzos para desarrollar intervenciones que aborden los síntomas cognitivos a nivel farmacológico (Choi y cols., 2013; Goff, 2013; Keefe y cols., 2013), pero también a nivel psicosocial. En este sentido, en la actualidad son las estrategias de rehabilitación cognitiva las que cuentan con

mayor evidencia a su favor. Así, los resultados de metaanálisis indican que este tipo de abordaje terapéutico mejoraría no sólo el rendimiento cognitivo, sino también el funcionamiento de los pacientes, en especial cuando se combina con otras intervenciones rehabilitadoras (McGurk y cols., 2007; Wykes y cols., 2011; Medalia y Saperstein, 2013).

SÍNTOMAS NEGATIVOS

Definiciones

Las definiciones de los síntomas negativos en general hacen referencia a una disminución o ausencia de las funciones psíquicas normales. Aunque las funciones concretas definidas por diferentes autores y evaluadas por distintos instrumentos pueden variar, las medidas de síntomas negativos suelen incluir los siguientes aspectos (Andreasen, 1982; Kirkpatrick y cols., 2006; Foussias y Remington, 2010; Blanchard y cols., 2011):

- Interés/motivación: disminución del interés/motivación por realizar actividades (abulia), o por mantener relaciones sociales (asociabilidad)
- Afecto: disminución de la capacidad para experimentar o anticipar emociones o placer (anhedonia)
- Expresividad: disminución en la expresión verbal de las emociones, manifestada por empobrecimiento del lenguaje y disminución de la producción de palabras (alogia), o en la expresión no verbal, manifestada por empobrecimiento de la expresión facial, gestual y de la prosodia (aplanamiento afectivo).

Historia

La utilización del término “síntomas negativos” para describir la ausencia o pérdida de emociones o comportamientos normales surge desde la neurología, con John Russell Reynolds y posteriormente John Hughlings Jackson en el siglo XIX (Berrios, 1985). El papel principal que tendría este tipo de síntomas en la

esquizofrenia fue destacado tanto por Emil Kraepelin (1896/1919), que hacía referencia a los déficits afectivos dentro del proceso degenerativo de la *dementia praecox*, como por Eugen Bleuler (1911/1950), que les otorgó un papel central como síntomas “primarios” del trastorno. Serían Gaëtan Gatian de Clérambault y Henri Ey quienes por primera vez utilizaron los términos “positivo” y “negativo” para referirse a los síntomas de la esquizofrenia en la primera mitad del siglo XX (Malaspina y cols., 2014). Sin embargo, a partir de los años cincuenta el énfasis se pone fundamentalmente en los síntomas positivos, que estaban incluidos entre los síntomas de primer rango descritos por Kurt Schneider (Schneider, 1959) y que respondían a los tratamientos antipsicóticos que comenzaban a aparecer, siendo los síntomas negativos en cierta medida relegados. Décadas después, en los años ochenta del siglo XX, autores como Timothy Crow, que diferenció dos síndromes en la esquizofrenia (denominados “tipo I” y “tipo II”) en función de que predominasen o no los síntomas negativos (Crow, 1980) o Nancy Andreasen, que desarrolló el instrumento específico *Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (SANS) (Andreasen, 1982; Andreasen, 1984) vuelven a despertar interés por este tipo de síntomas. William Carpenter y su equipo profundizarían en el estudio de los síntomas negativos clasificándolos como “primarios” o “secundarios”: los síntomas negativos primarios serían expresión directa de la fisiopatología del trastorno, mientras que los secundarios aparecerían como resultado de otros síntomas (como la anhedonia producida por síntomas depresivos), de tratamientos administrados (como el aplanamiento afectivo causado por fármacos antipsicóticos) o de factores ambientales (como la asociabilidad motivada por la ausencia de un adecuado soporte social o por la institucionalización). En relación a esta distinción describieron el denominado “síndrome deficitario” de la esquizofrenia. Este síndrome caracterizaría a aquellos pacientes que presentan síntomas “deficitarios”, definidos como síntomas negativos que son primarios y que además no son transitorios, sino que persisten en el tiempo (Carpenter y cols., 1988). A pesar del interés suscitado por esta clasificación y su influencia en la investigación sobre la esquizofrenia de las últimas décadas (Arango y cols., 2004; Cohen y cols., 2007; Strauss y cols., 2010; Beck y cols., 2013; Chen y cols., 2014; Peralta y cols., 2014), se ha cuestionado que los síntomas negativos primarios y secundarios

puedan ser distinguidos de manera fiable, en especial en evaluaciones transversales (Miller y Tandon, 2001).

Sustratos neurales

El conocimiento acerca de la fisiopatología de los síntomas negativos tiene un evidente interés a nivel teórico, pero también una importancia crucial a la hora de buscar abordajes terapéuticos eficaces para su tratamiento. Siguiendo la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, tradicionalmente se ha considerado que los síntomas negativos se relacionaban con una hipodopaminergia a nivel prefrontal (Weinberger, 1987). Sin embargo, la investigación acerca de las bases neurobiológicas de la esquizofrenia llevada a cabo en las últimas décadas utilizando modelos animales, así como estudios neurofisiológicos, neuroquímicos, neuropatológicos, de neuroimagen estructural y funcional, ponen de manifiesto que los sustratos neurales de los síntomas negativos son complejos, e implican múltiples estructuras y conexiones cerebrales y numerosos sistemas de neurotransmisión (Miller y Tandon, 2001; Keshavan y cols., 2008; Goghari y cols., 2010; Boutros y cols., 2014; Zhang y cols., 2015).

Así, los estudios realizados en los últimos años acerca de las bases neurales de los síntomas negativos sugieren como alteraciones principales una disfunción de los circuitos frontocorticotemporales y cortioestriatales, a lo que se añadiría la implicación de las cortezas insular y parietal, la amígdala y el tálamo (Millan y cols., 2014). Los estudios de neuroimagen han encontrado que los negativos son los síntomas de la esquizofrenia más relacionados con alteraciones cerebrales estructurales (Koutsouleris y cols., 2008), y que se asocian también con alteraciones funcionales (Volkow y cols., 1987; Wolkin y cols., 1992; Potkin y cols., 2002; Gruber y cols., 2014). A nivel celular, la fisiopatología de los síntomas negativos parece implicar especialmente alteraciones GABAérgicas, glutamatérgicas, dopaminérgicas, y también oxitocinérgicas, endocannabinérgicas, serotoninérgicas y opioides (Millan y cols., 2014).

Aunque el avance en el conocimiento ha sido notable en las últimas décadas, los progresos en este campo son complejos, y los trabajos que investigan las bases

neurobiológicas de los síntomas negativos a menudo han encontrado hallazgos contradictorios. Esto puede explicarse en gran medida por la heterogeneidad entre los diferentes estudios en relación a diversas cuestiones metodológicas como el tipo de pacientes estudiado (situación clínica o fase de la enfermedad, tratamiento farmacológico, clasificación como síndrome deficitario...), las definiciones y los instrumentos de medida utilizados para evaluar los síntomas negativos, o el diseño del trabajo. Sin embargo, también se han planteado cuestiones más nucleares que podrían contribuir a explicar esos resultados contradictorios, por ejemplo si las alteraciones observadas reflejan la fisiopatología que causa los síntomas negativos o son compensaciones secundarias a éstos, si los mecanismos que producen y los que mantienen los síntomas negativos son los mismos o no, o si son diferentes las bases que subyacen a distintos tipos de síntomas negativos (Miller y Tandon, 2001). En este sentido, se plantea que aunque posiblemente compartan ciertos sustratos comunes, los mecanismos subyacentes a los distintos síntomas negativos serán diferentes (Millan y cols., 2014).

Instrumentos de medida

A lo largo de las últimas décadas se han utilizado diferentes instrumentos para medir los síntomas negativos de la esquizofrenia. Los primeros y más extendidos fueron la ya mencionada SANS (Andreasen, 1982; Andreasen, 1984) y la subescala negativa de la *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) (Kay y cols., 1987). Tras su descripción del síndrome deficitario, el grupo de Carpenter desarrolló la *Schedule for the Deficit Syndrome* (SDS), un instrumento para evaluar de manera específica los síntomas negativos primarios y persistentes (Kirkpatrick y cols., 1989). Casi 20 años después, en las primeras reuniones para desarrollar un consenso sobre síntomas negativos llevadas a cabo por la iniciativa MATRICS del NIMH, se apoyó el uso de la SANS y la PANSS para evaluar síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia (Kirkpatrick y cols., 2006). En relación a la PANSS, posteriormente se ha recomendado el uso de un factor negativo de la escala derivado de análisis factoriales, en lugar de los ítems de la subescala negativa original (Marder y cols., 2011).

Al igual que en el caso de la evaluación cognitiva, los instrumentos utilizados para medir los síntomas negativos son de gran relevancia a la hora de extraer conclusiones robustas. Así, en un metaanálisis sobre la evolución longitudinal de estos síntomas (Savill y cols., 2015) se encontró que el instrumento utilizado para evaluarlos fue uno de los principales factores que influía en los cambios observados en los síntomas negativos a lo largo del tiempo.

Curso

El curso de los síntomas negativos es otro aspecto de la esquizofrenia que a día de hoy no se conoce por completo. Se trata de un asunto complejo, ya que lo que denominamos “síntomas negativos” probablemente incluya síntomas de distinta naturaleza. Así, además de la distinción entre “primarios” y “secundarios”, desde una perspectiva longitudinal se han descrito los síntomas negativos premórbidos (antes de la aparición de los primeros síntomas positivos) (Demjaha y cols., 2012; Hovington y cols., 2012; Fusar-Poli y cols., 2013), los agudos, transitorios o no persistentes (que aparecen durante los episodios de descompensación psicótica, y que posiblemente serían secundarios a los síntomas positivos o a los efectos del tratamiento), y los crónicos o persistentes (que estarían presentes también en fases de estabilidad psicopatológica). Evidentemente esto plantea la posibilidad de que la evolución de estos diversos tipos de síntomas negativos a lo largo del curso del trastorno no sea homogénea, ya que los mecanismos subyacentes, aunque puedan compartir una base común, no serán idénticos (Miller y Tandon, 2001).

Aunque el ya mencionado metaanálisis sobre la evolución longitudinal de los síntomas negativos señala que parecen mejorar parcialmente con diferentes intervenciones (Savill y cols., 2015), los estudios de seguimiento generalmente señalan que estos síntomas están presentes desde el inicio de la enfermedad y que, aunque pueden fluctuar en gravedad a lo largo de la evolución, tienden a ser persistentes (Evensen y cols., 2012; Ventura y cols., 2015). Así, se ha descrito que los pacientes con esquizofrenia presentan una elevada prevalencia de síntomas negativos, de los que una proporción importante son persistentes a lo largo del

tiempo (Bobes y cols., 2010), incluso ya desde el primer episodio psicótico (Galderisi y cols., 2013).

Implicaciones pronósticas y funcionales

La relevancia de los síntomas negativos es consecuencia fundamentalmente de su gran impacto en la funcionalidad y por tanto en el pronóstico de los pacientes, que supera incluso el producido por los síntomas positivos. Un número importante de estudios señala que los síntomas negativos son una variable predictora del déficit funcional de pacientes con esquizofrenia (McGlashan y Fenton, 1992; Bowie y cols., 2006; Bobes y cols., 2010; Hunter y Barry, 2012; Rabinowitz y cols., 2012), e incluso en pacientes con primeros episodios psicóticos se ha encontrado que los síntomas negativos presentados al inicio de la enfermedad predicen el funcionamiento al cabo de meses o años (Ho y cols., 1998; Ventura y cols., 2015). Algunos autores han llegado a plantear que los síntomas negativos y sus bases fisiopatológicas podrían impulsar la progresión desde el estado prodrómico a la psicosis franca. En este sentido, se ha propuesto que además de aliviar malestar, el actuar de manera temprana sobre los síntomas negativos en personas con un riesgo elevado de desarrollar psicosis podría potencialmente prevenir una transición a la esquizofrenia (Fusar-Poli y cols., 2013; Millan y cols., 2014).

Dada su relevancia de cara al pronóstico de los pacientes, se han ensayado múltiples estrategias terapéuticas para abordar los síntomas negativos en la esquizofrenia. Si bien algunas intervenciones farmacológicas y psicosociales podrían producir cierta mejoría en los síntomas negativos, ésta no parece ser de una magnitud suficiente como para ser clínicamente relevante (Fusar-Poli y cols., 2015). Por otra parte, hay trabajos que señalan que una vez aparece el trastorno, cuanto antes se inicie el tratamiento menos probable es la progresión en la gravedad de los síntomas negativos a lo largo del curso de la enfermedad (Waddington y cols., 1995; Melle y cols., 2008). Así, los esfuerzos para intervenir de manera temprana en las fases iniciales de la esquizofrenia pueden constituir una estrategia fundamental no sólo terapéutica, sino preventiva de discapacidad futura.

RELACIÓN ENTRE COGNICIÓN Y SÍNTOMAS NEGATIVOS

Se puede identificar que los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia presentan algunos rasgos similares: se consideran nucleares en el trastorno, comienzan antes de la aparición de los síntomas positivos y son básicamente independientes de los mismos, habitualmente son persistentes en el tiempo, han mostrado escasa respuesta a los tratamientos antipsicóticos de los que disponemos actualmente, y están muy ligados al pronóstico y funcionamiento de los pacientes (Bowie y cols., 2006; Harvey y cols., 2006; Murphy y cols., 2006; Buckley y Stahl, 2007; Bowie y cols., 2008; Leifker y cols., 2009; Shamsi y cols., 2011; Vesterager y cols., 2012; Choi y cols., 2013; Keefe, 2014; Strassnig y cols., 2015; Ventura y cols., 2015).

La relación entre estos dos tipos de síntomas se ha investigado en varios trabajos, fundamentalmente de diseño transversal. La mayoría de estudios encuentra cierta relación entre ambos, en el sentido de que aquellos pacientes con más disfunción cognitiva presentarían también más síntomas negativos (Addington y cols., 1991; Liddle y Morris, 1991; Berman y cols., 1997; Voruganti y cols., 1997; Basso y cols., 1998; Gold y cols., 1999; O'Leary y cols., 2000; Moritz y cols., 2001; Brazo y cols., 2002; Sanfilipo y cols., 2002; Ihara y cols., 2003; Bozikas y cols., 2004; Heydebrand y cols., 2004), si bien algunos autores no encuentran una asociación entre estos dos tipos de síntomas (Himelhoch y cols., 1996; Collins y cols., 1997; Rund, 1998; Daban y cols., 2002; Minzenberg y cols., 2003; Lucas y cols., 2004; Bell y Mishara, 2006). Los metaanálisis realizados en este sentido han señalado una relación débil, al describir correlaciones de pequeñas a moderadas entre los síntomas negativos y la cognición (Nieuwenstein y cols., 2001; Dibben y cols., 2009; Dominguez y cols., 2009; Ventura y cols., 2009). Sin embargo, un trabajo metaanalítico más reciente sobre la cognición en esquizofrenia, que únicamente incluyó estudios que evaluaban al menos 3 dominios cognitivos para poder estudiar la disfunción cognitiva de manera más global, no encontró una relación entre la cognición y los síntomas negativos (Schaefer y cols., 2013). Desde una perspectiva longitudinal, también hay trabajos que apuntan a que apenas habría relación entre el cambio en

los síntomas negativos y el cambio en la neurocognición en pacientes con esquizofrenia a lo largo del tiempo (Hughes y cols., 2003; Bell y Mishara, 2006). En cualquier caso, y aunque algunos autores defienden que el grado de solapamiento entre ambos dominios sintomáticos sería de hasta el 20% (Foussias y cols., 2014), la relación entre cognición y síntomas negativos es difícil de estudiar dada la ya mencionada heterogeneidad de definiciones e instrumentos de medida utilizados para evaluar ambos dominios. Determinados síntomas negativos podrían solaparse con el funcionamiento cognitivo, y algunas escalas de síntomas negativos contienen ítems que en realidad evalúan más bien aspectos cognitivos (Malaspina y cols., 2014). Clínicamente ambos tipos de síntomas pueden ser difíciles de separar, y sus relaciones parecen bidireccionales; por ejemplo, los déficits en memoria o cognición social podrían contribuir a la asociabilidad de los pacientes, y la abulia podría condicionar un peor rendimiento en las tareas cognitivas (Millan y cols., 2014). Los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia se han descrito como separables pero no independientes conceptualmente, y se han propuesto modelos de esta relación en los que los síntomas negativos y cognitivos tendrían etiologías comunes, definiciones o medidas que se solapan, o correlaciones con resultados posteriores compartidas (Harvey y cols., 2006). La complejidad de la relación entre ambos dominios sintomáticos se ve reflejada en los resultados de un trabajo que utilizando modelos de regresión encontró que las relaciones entre los síntomas negativos y la cognición eran de dos tipos diferentes, tanto lineales como cuadráticas (Kravariti y cols., 2012). Los autores interpretaron estos hallazgos como indicativos de que los síntomas negativos no constituyen un constructo unitario, sino que estarían compuestos por distintos aspectos que tendrían relaciones diferenciales con la sintomatología cognitiva, produciendo asociaciones no lineales en su modelo de regresión.

El profundizar en el conocimiento acerca de la relación entre los síntomas negativos y cognitivos tiene importancia no sólo a nivel teórico, sino también aplicaciones prácticas, por ejemplo, a la hora de desarrollar tratamientos específicos para la cognición o para los síntomas negativos (Goff, 2013). En este sentido, la *Food and Drug Administration* (FDA) de EEUU ha planteado que para

aprobar un medicamento para tratar específicamente los síntomas negativos, éstos deben ser fenomenológicamente diferentes de otros síntomas de la esquizofrenia, y en concreto no solaparse con los déficits cognitivos (Laughren y Levin, 2006). Del mismo modo, a la hora de diseñar programas dirigidos a la rehabilitación neurocognitiva o a mejorar la cognición social, sería de gran trascendencia conocer de antemano de qué manera la clínica negativa puede tener un impacto sobre los síntomas cognitivos del paciente y sobre el proceso rehabilitador, y, por otro lado, si esta sintomatología negativa podría beneficiarse de algunos aspectos de dicho programa de rehabilitación cognitiva.

Así pues, dada la trascendencia pronóstica de la cognición y los síntomas negativos en la esquizofrenia y los hallazgos contradictorios descritos en la literatura acerca de su asociación, en la presente tesis se propuso estudiar la relación entre ambos tipos de síntomas y los factores que influyen en la misma.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Hipótesis principal:

- Existe una relación entre cognición y síntomas negativos en la esquizofrenia, de manera que los pacientes con más disfunción cognitiva presentarán más síntomas negativos

Hipótesis secundarias:

- La relación entre cognición y síntomas negativos se verá influenciada por factores clínicos y evolutivos
- La relación observada entre cognición y síntomas negativos se verá influenciada por factores de tipo metodológico como los instrumentos de medida utilizados

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Estudiar la relación entre cognición y síntomas negativos en pacientes con esquizofrenia

Objetivos específicos:

- Determinar si el antecedente de trastorno por uso de sustancias influye en la relación entre cognición y síntomas negativos
- Determinar si el momento evolutivo de la enfermedad influye en la relación entre cognición y síntomas negativos
- Llevar a cabo la obtención de datos normativos y estandarización de la batería de evaluación cognitiva de consenso MCCB en España
- Estudiar las dimensiones de síntomas de la escala PANSS derivadas de un modelo factorial
- Investigar la relación entre cognición evaluada mediante la MCCB y síntomas negativos evaluados mediante el factor negativo de la PANSS

MARCO CONTEXTUAL DE LA TESIS

A partir de su amplia trayectoria en investigación básica y clínica en los trastornos psicóticos, el Profesor Tomás Palomo creó en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre las bases para desarrollar una actividad de investigación en psicosis que ha ido creciendo a lo largo de los años. En 2003 se constituye en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre/ Área 11 de Madrid el grupo *Psychosis and Addictions Research Group* (PARG), integrado por psiquiatras y psicólogos del Servicio con interés por la investigación clínica en psicosis y adicciones. Posteriormente también se incluyó a profesionales que, trabajando fuera del Servicio, participaron activamente en la investigación desarrollada por el grupo.

El Dr. Roberto Rodríguez-Jiménez inició su actividad en investigación clínica en el campo de las adicciones y la cognición, obteniendo el doctorado en 2004 por su tesis “Neuropsicología en jugadores patológicos: estudio de la impulsividad y la atención”. Posteriormente, su actividad clínica le llevó a tratar fundamentalmente pacientes con patología dual, en especial aquellos con comorbilidad de esquizofrenia y trastornos adictivos. En este contexto, puso en marcha una serie de trabajos para investigar la influencia del trastorno adictivo en la cognición de pacientes con esquizofrenia. En el primero de ellos (Rodríguez-Jimenez y cols., 2008), realizado con una muestra de 113 pacientes varones, se encontró que en aquellos sin antecedentes de trastorno por uso de sustancias la sintomatología negativa se relacionaba con la función ejecutiva evaluada mediante el WCST, mientras que esto no sucedía en pacientes con antecedente de trastorno por uso de sustancias. Ante estos hallazgos, se planteó un trabajo más amplio que se llevó a cabo con una muestra de más de 200 pacientes reclutados por el PARG, estudiados mediante una batería de pruebas para evaluar funciones ejecutivas. Este estudio supone el inicio de la presente tesis doctoral, ya que a raíz del mismo, al final de mi residencia en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario 12 de Octubre, planteé comenzar una línea de investigación acerca de la relación entre la sintomatología negativa y cognitiva en la esquizofrenia, y los factores que influyen en la misma.

PRIMER ARTÍCULO: Executive function in schizophrenia: Influence of substance use disorder history

Objetivo: “Determinar si el antecedente de trastorno por uso de sustancias influye en la relación entre cognición y síntomas negativos”

La primera fase de esta tesis tenía el objetivo de investigar la posible influencia de factores clínicos en la relación entre cognición y síntomas negativos. Entre los factores clínicos, el trastorno por uso de sustancias se considera de gran relevancia en la esquizofrenia debido tanto a su elevada prevalencia (hasta la mitad de los pacientes con esquizofrenia presenta un trastorno por uso de sustancias, excluyendo caféina y nicotina, a lo largo de su vida), como a su impacto negativo sobre el pronóstico de los pacientes (Regier y cols., 1990; Margolese y cols., 2004). En base a un estudio previo de nuestro grupo sobre psicopatología y función ejecutiva en pacientes con esquizofrenia con y sin antecedentes de trastorno por uso de sustancias (Rodríguez-Jimenez y cols., 2008), se decidió investigar la importancia de dicho antecedente para la relación entre cognición y síntomas negativos.

Así, se realizó un estudio con una muestra final de 203 pacientes con esquizofrenia clínicamente estables. Como medida de psicopatología se empleó la PANSS, y para evaluar la función ejecutiva se calculó un índice cognitivo compuesto en base a las puntuaciones en el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), *Trail Making Test* (TMT) y *Stroop Colour and Word Test*. Mediante análisis de regresión se estudió la relación entre diferentes variables clínicas, incluyendo los síntomas negativos, y el rendimiento ejecutivo de estos pacientes. Posteriormente se dividió la muestra en función de la presencia o ausencia de antecedentes personales de trastornos por uso de sustancias para determinar si estas relaciones se mantenían tras la estratificación.

Este trabajo, publicado en la revista *Schizophrenia Research* con el título ***Executive function in schizophrenia: Influence of substance use disorder history*** en el año 2010 (Rodríguez-Jimenez y cols., 2010), aparece a continuación.



Executive function in schizophrenia: Influence of substance use disorder history

Roberto Rodriguez-Jimenez^{a,b,*}, Alexandra Bagny^{a,b}, Isabel Martinez-Gras^{a,b}, Guillermo Ponce^{a,b}, Eva Maria Sanchez-Morla^c, Maria Aragües^{a,b}, Gabriel Rubio^{a,b}, Miguel Angel Jimenez-Arriero^{a,b}, Jose Luis Santos^d, Tomas Palomo^{a,b} and PARG¹

^a Department of Psychiatry, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Spain

^c Department of Psychiatry, Hospital General Universitario, Guadalajara, Spain

^d Department of Psychiatry, Hospital Virgen de La Luz, Cuenca, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 May 2009

Received in revised form 27 July 2009

Accepted 24 September 2009

Available online 25 October 2009

Keywords:

Schizophrenia

Cognitive function

Executive function

Substance use disorder

Dual diagnosis

ABSTRACT

Cognitive function in schizophrenia has been associated with different sociodemographic and clinical variables. Substance use disorder (SUD) history has also been associated with cognition in schizophrenia; however, contradictory results have been found regarding its influence on cognitive function. Our aim was to study the relationship between executive function and a) age, b) duration of illness, c) number of psychotic episodes, d) positive symptoms, and e) negative symptoms, in a sample of schizophrenic patients, and secondly to study whether these relationships persisted after stratification of the sample according to the presence or absence of SUD history. A final sample of 203 schizophrenic patients were evaluated for psychotic symptoms using the PANSS, and assessed using a neuropsychological battery to calculate a composite executive function score. Linear regression analyses were performed, with this executive score as the dependent variable, and age, duration of illness, number of psychotic episodes, positive PANSS score and negative PANSS score as independent variables. For the total sample, the regression model showed three variables to be significant predictors of the executive score: age ($p=0.004$), number of episodes ($p=0.027$), and PANSS negative score ($p=0.003$). However, once the sample was stratified, the regression model showed age ($p=0.011$) and number of episodes ($p=0.011$) to be predictor variables for the executive score in the group of schizophrenic patients with SUD history, while age ($p=0.028$) and PANSS negative score ($p=0.006$) were predictors in the group of schizophrenic patients without such history. These findings highlight the importance of considering SUD history in studies of cognitive function in schizophrenia.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

* Corresponding author. Psychiatry Department, Hospital Universitario 12 de Octubre, Av. Cordoba s/n, 28041, Madrid, Spain. Tel.: +34 91 390 80 22; fax: +34 91 390 85 38.

E-mail address: roberto.rodriguez.jimenez@gmail.com

(R. Rodriguez-Jimenez).

¹ Psychosis and Addictions Research Group (PARG): L. Agüera, S. Alfonso, M. Aragües, A. Bagny, J. Ballester, J.J. Belloso, E. Bermudez, M. Caballero, J. Camarasa, P. Cano, J. Diez, J. Hoenicka, P. Holgado, M.A. Jimenez-Arriero, R. Jurado, I. Martinez-Gras, M.J. Muñiz, M. Navio, T. Palomo, G. Ponce, J. Ramos, R. Rodriguez-Jimenez, J. Rodriguez-Torresano, G. Rubio, I. Rubio, E.M. Sanchez-Morla, J.L. Santos, S. Solera, S. Vega, C. Villanueva, M.J. del Yerro.

1. Introduction

From the first conceptualizations of the disorder, cognitive dysfunction has been considered a fundamental characteristic of schizophrenia (Kraepelin, 1919; Bleuler, 1950). This cognitive deficit has not only been described in schizophrenic patients with a long duration of illness, but also in those with a first psychotic episode, as well as in antipsychotic-naïve patients (Addington et al., 2003; Albus et al., 1996; Mohamed et al., 1999; Saykin et al., 1994; Torrey, 2002). The cognitive

Así pues, este estudio encontró que en la muestra completa de pacientes con esquizofrenia, la edad, el número de episodios psicóticos previos y la sintomatología negativa estaban relacionadas con el funcionamiento ejecutivo. Sin embargo, al dividir la muestra, las variables que se asociaban con la función ejecutiva eran la edad y el número de episodios en el grupo con antecedentes de trastorno por uso de sustancias, y la edad y los síntomas negativos en el grupo de pacientes sin dicho antecedente.

En conclusión, se encontró que el antecedente de trastorno por uso de sustancias influía en la relación entre función ejecutiva y síntomas negativos, de tal forma que los síntomas negativos se asociaban con el funcionamiento cognitivo solamente en aquellos pacientes sin antecedentes de trastorno por uso de sustancias.

SEGUNDO ARTÍCULO: Negative Symptoms and Executive Function in Schizophrenia: Does Their Relationship Change with Illness Duration?

Objetivo: “Determinar si el momento evolutivo de la enfermedad influye en la relación entre cognición y síntomas negativos”

En base a los modelos de *staging* en la esquizofrenia (Fava y Kellner, 1993; Archer y cols., 2010; McGorry, 2010) que plantean que a lo largo de la enfermedad se producen cambios clínicos y fisiopatológicos (Wood y cols., 2011; Davis y cols., 2014; McGorry y cols., 2014), la segunda fase del trabajo se propuso explorar la posible influencia de otro factor en la relación entre cognición y síntomas negativos: el momento evolutivo de la enfermedad.

Para ello se analizó la relación entre síntomas negativos medidos con la escala negativa de la PANSS y función ejecutiva medida con el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) en una muestra de pacientes con esquizofrenia entre los 18 y los 60 años, clasificados en 3 grupos en función de la duración de su enfermedad: hasta 5 años (corta duración), entre 6 y 20 años (duración intermedia), y más de 20 años (larga duración).

El trabajo fue publicado en la revista *Psychopathology* en el año 2013 con el título ***Negative Symptoms and Executive Function in Schizophrenia: Does Their Relationship Change with Illness Duration?*** (Bagney y cols., 2013).

Negative Symptoms and Executive Function in Schizophrenia: Does Their Relationship Change with Illness Duration?

Alexandra Bagney^{a, b} Roberto Rodriguez-Jimenez^{a, b} Isabel Martinez-Gras^{a, b}
Eva Maria Sanchez-Morla^c Jose Luis Santos^d Miguel Angel Jimenez-Arriero^{a, b}
Antonio Lobo^{b, e} Patrick D. McGorry^f Tomas Palomo^{a, b} PARG*

^aDepartment of Psychiatry, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Madrid, ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), ^cDepartment of Psychiatry, Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara, ^dDepartment of Psychiatry, Hospital Virgen de La Luz, Cuenca, ^eDepartment of Psychiatry, Hospital Clínico Universitario and Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain; ^fORYGEN Research Centre, University of Melbourne, Parkville, Vic., Australia

Key Words

Schizophrenia · Negative symptoms · Executive function · Duration of illness · Cognitive symptoms · Stage of illness · Wisconsin Card Sorting Test

Abstract

Background: Negative symptoms and cognitive dysfunction are of crucial functional and prognostic importance in schizophrenia. However, the nature of the relationship between them and the factors that may influence it have not been well established. **Aims:** To investigate whether the relationship between negative symptoms and executive function changes according to the duration of illness in schizophrenia. **Methods:** The Positive and Negative Syndrome Scale was used to assess psychopathology and the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) to evaluate executive function in a sample of 200 schizophrenic patients who were classified in 3 groups according to their duration of illness: up to 5 years (short duration group), 6–20 years (intermediate duration group) and over 20 years of illness (long duration group). **Results:** Medium-sized correlations were found between

negative symptoms and WCST performance as assessed by the number of completed categories in all 3 groups. However, differences were found according to the duration of schizophrenia. For patients in the short duration group, negative symptoms correlated with WCST nonperseverative errors, but for those in the long duration group the correlation was with perseverative errors. **Conclusion:** We found a differential relationship between negative and cognitive symptoms in different stages of schizophrenia. Illness duration should be considered when studying the relationship between negative symptoms and cognition.

Copyright © 2012 S. Karger AG, Basel

* *Psychosis and Addictions Research Group (PARG):* Luis Agüera, Maria Aragües, Franciso Arias-Horcajadas, Alexandra Bagney, Montserrat Caballero, Pilar Cano, Justo Diez, Vanessa Fernandez-Lopez, Helena Fernandez-Garcimartin, Janet Hoenicka, Pedro Holgado, Miguel Angel Jimenez-Arriero, Rosa Jurado, Isabel Martinez-Gras, Natalia Mesa, Marta Moreno-Ortega, Maria Jesus Muñiz, Jose de la Oliva, Diego Padilla, Tomas Palomo, Guillermo Ponce, Blanca Quintana, Roberto Rodriguez-Jimenez, Javier Rodriguez-Torresano, Gabriel Rubio, Iluminada Rubio, Eva Maria Sanchez-Morla, Jose Luis Santos, Sara Solera, Santiago Vega.

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2012 S. Karger AG, Basel
0254-4962/12/0000-0000\$38.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/psp

Dr. Alexandra Bagney
Department of Psychiatry, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre
Avda. de Córdoba s/n
ES-28041 Madrid (Spain)
E-Mail alexbagney@gmail.com

Así pues, en este trabajo se encontró una correlación de magnitud moderada entre ambos tipos de síntomas, pero el perfil de esta relación era diferente en función de los años de evolución de la esquizofrenia: en pacientes con un trastorno de corta duración, los síntomas negativos se relacionaban con los errores no perseverativos del WCST, mientras que en aquellos con esquizofrenia de larga evolución la correlación se producía con los errores perseverativos.

En conclusión, se encontró que el tiempo de evolución de la esquizofrenia influía en la relación entre los síntomas negativos y cognitivos, de manera que los síntomas negativos se asociaban con diferentes aspectos de la función ejecutiva dependiendo del momento evolutivo del trastorno.

TERCER ARTÍCULO: The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Co-norming and standardization in Spain

Objetivo: “Llevar a cabo la obtención de datos normativos y estandarización de la batería de evaluación cognitiva de consenso MCCB en España”

En estos primeros trabajos se habían utilizado pruebas de función ejecutiva (WCST, *Stroop Colour and Word Test*, TMT) para estudiar la cognición. Para poder evaluar el funcionamiento cognitivo de forma más completa, se propuso utilizar una batería de consenso recién desarrollada por el NIMH, la *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB). En aquel momento no se disponía de datos normativos para población española. Así pues, el objetivo del tercer trabajo fue llevar a cabo la obtención de datos normativos y estandarización de la MCCB en España. Para ello se contactó con los doctores Michael Green, Robert Kern y Keith Nuechterlein del Comité de Neurocognición de la iniciativa MATRICS, y se puso en marcha una colaboración que llevó a nuestro grupo a coordinar la obtención de datos normativos y estandarización de la batería en población española, realizada de manera colaborativa entre nuestro grupo en Madrid, el equipo del Dr. Santos en Cuenca, y el del Dr. Lobo en Zaragoza. Los resultados de este proyecto fueron publicados en 2012 en la revista *Schizophrenia Research* con el título ***The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Co-norming and standardization in Spain*** (Rodríguez-Jimenez y cols., 2012a).



The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB): Co-norming and standardization in Spain

R. Rodriguez-Jimenez^{a,b,*}, A. Bagney^{a,b}, C. Garcia-Navarro^{a,b}, A.I. Aparicio^c, R. Lopez-Anton^b, M. Moreno-Ortega^a, M.A. Jimenez-Arriero^{a,b}, J.L. Santos^c, A. Lobo^{b,d}, R.S. Kern^{e,f}, M.F. Green^{e,f}, K.H. Nuechterlein^{e,g}, T. Palomo^{a,b}

^a Department of Psychiatry, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Spain

^c Department of Psychiatry, Hospital Virgen de La Luz, Cuenca, Spain

^d Department of Psychiatry, Hospital Clínico Universitario and Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain

^e Semel Institute for Neuroscience and Human Behavior, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, USA

^f VA Greater Los Angeles Healthcare System, Los Angeles, USA

^g Department of Psychology, UCLA, Los Angeles, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 August 2011

Received in revised form 19 November 2011

Accepted 28 November 2011

Available online 20 December 2011

Keywords:

Schizophrenia

Cognition

MATRICES

MCCB

ABSTRACT

The MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), developed by the National Institute of Mental Health (NIMH) *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS) initiative, has been recommended as the standard battery for clinical trials of cognition-enhancing interventions for schizophrenia. Normative data for the MCCB has been previously obtained in the U.S. Extrapolation of these normative data to different countries may be problematic due to the translation of the different tests, as well as potential cultural influences. We present the process of obtaining normative data for the MCCB in Spain with administration of the battery to a general community standardization sample. In addition, we examine the influence of age, gender, and educational level on test performance. The MCCB was administered to a total sample of 210 healthy volunteers, at three Spanish sites. For each site, recruitment of the sample was stratified according to age, gender, and educational level. Our findings indicate significant age, gender, and education effects on the normative data for the MCCB in Spain, which are comparable to those effects described for the original standardized English version in the U.S. The fact that the normative data are comparable, and that the variables age, gender, and education have a similar influence on performance, supports the robustness of the MCCB for use in different countries.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The existence of cognitive impairment in schizophrenia, already a central feature in Kraepelin's original concept of *dementia praecox* (Kraepelin, 1919), is nowadays well accepted and documented (Heinrichs and Zakzanis, 1998; Bowie and Harvey, 2005). Cognitive dysfunction is considered to be a core component of schizophrenia (Elvevåg and Goldberg, 2000) that is already present at the time of the first psychotic episode (Galderisi et al., 2009; Mesholam-Gately et al., 2009). Despite the fact that cognitive impairment is considered to be one of the main factors influencing community functioning and prognosis in schizophrenia (Green et al., 2000, 2004; Bowie et al., 2008; Jabben et al., 2010; Fett et al., 2011), the existing therapeutic options have not shown the desired impact on cognition. Thus,

there is a growing interest in the field in developing medications with potential efficacy for improving cognitive deficits in schizophrenia. Only limited existing evidence supports cognition-enhancing agents for schizophrenia (Galletly, 2009; Barch, 2010), and the studies that do exist are difficult to compare because they investigated different cognitive domains and used different measurement approaches to evaluate cognitive function. This lack of standardization has been a serious limitation for drawing conclusions across studies for novel therapeutic options for cognitive dysfunction in schizophrenia (Nuechterlein et al., 2008).

One of the primary goals of the NIMH contract, *Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia* (MATRICS), was to develop a consensus cognitive battery for use in clinical trials to address the measurement obstacle in this area of drug discovery. After a first phase of the MATRICS initiative in which seven cognitive domains were selected (Nuechterlein et al., 2004), the *MATRICES Consensus Cognitive Battery* (MCCB) was developed. This battery includes ten neuropsychological tests selected to be optimal for

* Corresponding author at: Department of Psychiatry, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain. Tel.: +34 91 779 28 87; fax: +34 91 390 85 38.

E-mail address: roberto.rodriguez.jimenez@gmail.com (R. Rodriguez-Jimenez).

Así, el resultado de este trabajo es que en la actualidad se dispone de unos datos normativos y una estandarización de la MCCB en población española. Esto hace posible el uso de esta importante batería cognitiva en estudios de cognición en esquizofrenia desarrollados en nuestro país.

CUARTO ARTÍCULO: Cognition and the five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale in schizophrenia

Objetivo: “Estudiar las dimensiones de síntomas de la escala PANSS derivadas de un modelo factorial”

En cuanto al instrumento de medida de los síntomas negativos, aunque en los trabajos previos de nuestro grupo se había utilizado la PANSS negativa en su forma original, posteriormente se planteó que los modelos surgidos de análisis factoriales realizados desde la publicación de la escala podrían ser más adecuados (Marder y cols., 2011). Los modelos de 5 factores son los que se han replicado con más frecuencia, y habitualmente cuentan con un “factor cognitivo” (en ocasiones también denominado “desorganización”) que contiene algunos ítems que estaban incluidos en la escala negativa original. Así pues, nos planteamos que para el estudio de la relación entre síntomas negativos y cognición podría ser más apropiado utilizar un “factor negativo” derivado de análisis factoriales de la PANSS, en lugar de la subescala negativa. Esto llevó al cuarto trabajo, que tenía el objetivo de estudiar las dimensiones de síntomas de la esquizofrenia derivadas de un modelo factorial de la PANSS.

Tras una revisión de la literatura, entre todas las soluciones factoriales publicadas se decidió estudiar el modelo de consenso que había sido recientemente propuesto por los investigadores del NIMH Wallwork y cols. (2012). Con una muestra de 201 pacientes con esquizofrenia, se realizó un análisis factorial confirmatorio del modelo propuesto. Además, se llevó a cabo un análisis de regresión para estudiar la relación de los factores derivados de este modelo con la función ejecutiva evaluada mediante el WCST.

Los resultados de este trabajo se publicaron en la revista *Schizophrenia Research* con el título ***Cognition and the five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale in schizophrenia*** en el año 2013 (Rodríguez-Jimenez y cols., 2013).



Cognition and the five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale in schizophrenia

Roberto Rodriguez-Jimenez^{a,b,*}, Alexandra Bagney^{a,b}, Laura Mezquita^c, Isabel Martinez-Gras^{a,b}, Eva-Maria Sanchez-Morla^d, Natalia Mesa^a, Manuel-Ignacio Ibañez^c, Justo Diez-Martin^a, Miguel-Angel Jimenez-Arriero^{a,b}, Antonio Lobo^{b,e}, Jose-Luis Santos^f, Tomas Palomo^{a,b} and PARG¹

^a Department of Psychiatry, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Avda. de Córdoba s/n, 28041, Madrid, Spain

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Spain

^c Department of Basic and Clinical Psychology and Psychobiology, Universitat Jaume I, Av. de Vicent Sos Baynat, s/n, 12071, Castelló, Spain

^d Department of Psychiatry, Hospital Universitario de Guadalajara, c/ Donante de Sangre s/n, 19002, Guadalajara, Spain

^e Department of Psychiatry, Hospital Clínico Universitario and Universidad de Zaragoza, c/ San Juan Bosco, 15, 50009, Zaragoza, Spain

^f Department of Psychiatry, Hospital Virgen de La Luz, c/ Hermandad Donantes de Sangre, 1, 16002, Cuenca, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 August 2012

Received in revised form 12 October 2012

Accepted 27 October 2012

Available online 30 November 2012

Keywords:

Schizophrenia

PANSS

CFA

Cognitive factor

Cognition

WCST

ABSTRACT

Different exploratory and confirmatory factorial analyses of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) have found a number of factors other than the original positive, negative, and general psychopathology. Based on a review of previous studies and using confirmatory factor analyses (CFA), Wallwork et al. (Schizophr Res 2012; 137: 246–250) have recently proposed a consensus five-factor structure of the PANSS. This solution includes a cognitive factor which could be a useful measure of cognition in schizophrenia. Our objectives were 1) to study the psychometric properties (factorial structure and reliability) of this consensus five-factor model of the PANSS, and 2) to study the relationship between executive performance assessed using the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and the proposed PANSS consensus cognitive factor (composed by items P2-N5-G11). This cross-sectional study included a final sample of 201 Spanish outpatients diagnosed with schizophrenia. For our first objective, CFA was performed and Cronbach's alphas of the five factors were calculated; for the second objective, sequential linear regression analyses were used. The results of the CFA showed acceptable fit indices (NNFI = 0.94, CFI = 0.95, RMSEA = 0.08). Cronbach's alphas of the five factors were adequate. Regression analyses showed that this five-factor model of the PANSS explained more of the WCST variance than the classical three-factor model. Moreover, higher cognitive factor scores were associated with worse WCST performance. These results supporting its factorial structure and reliability provide robustness to this consensus PANSS five-factor model, and indicate some usefulness of the cognitive factor in the clinical assessment of schizophrenic patients.

© 2012 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Already from the earlier descriptions of schizophrenia, cognitive deficits have been considered to be a core symptom of the disorder

* Corresponding author at: Department of Psychiatry, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Avda. de Córdoba s/n, 28041, Madrid, Spain. Tel.: +34 91 390 85 36; fax: +34 91 390 85 38.

E-mail address: roberto.rodriguez.jimenez@gmail.com (R. Rodriguez-Jimenez).

¹ Psychosis and Addictions Research Group (PARG): Luis Agüera, Maria Aragües, Francisco Arias-Horcajadas, Alexandra Bagney, Montserrat Caballero, Pilar Cano, Justo Diez, Vanessa Fernandez-Lopez, Helena Fernandez-Garcimartin, Janet Hoenicka, Pedro Holgado, Miguel Angel Jimenez-Arriero, Rosa Jurado, Isabel Martinez-Gras, Natalia Mesa, Marta Moreno-Ortega, Maria Jesus Muñiz, Jose de la Oliva, Diego Padilla, Tomas Palomo, Guillermo Ponce, Blanca Quintana, Roberto Rodriguez-Jimenez, Javier Rodriguez-Torresano, Gabriel Rubio, Iluminada Rubio, Eva Maria Sanchez-Morla, Jose Luis Santos, Santiago Vega.

(Kraepelin, 1919; Bleuler, 1950). Cognitive impairments have been found not only in chronic schizophrenic patients (Reichenberg, 2010), but also in those with a first psychotic episode (Albus et al., 1996; Mohamed et al., 1999; Addington et al., 2003), patients in clinical remission (Asarnow and MacCrimmon, 1978; Nuechterlein et al., 1992), neuroleptic-naïve patients (Saykin et al., 1994; Torrey, 2002), and even in subjects at high risk for developing psychosis (Erlenmeyer-Kimling and Cornblatt, 1978; Nuechterlein, 1983; Cornblatt et al., 1992) and in healthy siblings of schizophrenic patients (Kuha et al., 2007). This cognitive deficit has considerable relevance regarding prognosis, since it has been shown to be an important predictor of functioning in schizophrenia (Green, 1996; Velligan et al., 1997; Harvey et al., 1998; Green et al., 2000; Bowie and Harvey, 2005; Bowie et al., 2006, 2008).

Among the cognitive functions that have been shown to be impaired in schizophrenic patients, executive functions may be of

Así pues, los resultados del análisis factorial confirmatorio apoyaron el modelo factorial de Wallwork. Además, mediante el análisis de regresión se encontró que aunque la función ejecutiva estaba relacionada con la subescala negativa clásica de la PANSS, al emplear el modelo de 5 factores era el factor cognitivo, y no el negativo, el que se asociaba con la función ejecutiva.

Por lo tanto, los resultados de este cuarto trabajo apoyaron la consistencia y validez del modelo factorial de la PANSS, y apuntaron a que su uso aportaría ventajas a la hora de estudiar la relación entre sintomatología negativa y cognitiva en pacientes con esquizofrenia.

QUINTO ARTÍCULO: Are negative symptoms really related to cognition in schizophrenia?

Objetivo: “Investigar la relación entre cognición evaluada mediante la MCCB y síntomas negativos evaluados mediante el factor negativo de la PANSS”

Así, en los trabajos previos se investigaron factores clínicos y evolutivos que influyen en la relación entre cognición y síntomas negativos, y se estudiaron instrumentos de consenso para la evaluación cognitiva (MCCB) y clínica (modelo factorial de la PANSS). Finalmente, y en base a los cuatro artículos ya publicados, se planteó un último trabajo con el objetivo de investigar la relación entre síntomas negativos y cognitivos de manera más precisa, utilizando dichos instrumentos. El estudio se llevó a cabo en 80 pacientes con esquizofrenia clínicamente estables, evaluados mediante la PANSS y la MCCB, y se emplearon análisis de correlación y de regresión para estudiar la relación entre funcionamiento cognitivo y psicopatología.

Este trabajo ha sido aceptado en la revista *Psychiatry Research*, donde se publicará con el título *Are negative symptoms really related to cognition in schizophrenia?* (Bagney y cols., 2015).

Are negative symptoms really related to cognition in schizophrenia?

Alexandra Bagney^{a,b}, Monica Dompablo^{a,b}, Javier Santabárbara^{b,c}, Marta Moreno-Ortega^{a,b}, Antonio Lobo^{b,d,e}, Miguel-Angel Jimenez-Arriero^{a,b,f}, Tomas Palomo^{a,b,f}, Roberto Rodriguez-Jimenez^{a,b,f,*}

^a Department of Psychiatry, Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12), Madrid, Spain

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto de Salud Carlos III, Spain

^c Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Zaragoza, Spain

^d Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Spain

^e Department of Medicine and Psychiatry, University of Zaragoza, Spain

^f Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, Spain

*Corresponding author:

Dr. Roberto Rodriguez-Jimenez, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry

Instituto de Investigación Hospital 12 de Octubre (i+12)

Avda. de Córdoba s/n

28041, Madrid, Spain

e-mail: roberto.rodriguez.jimenez@gmail.com

Telephone: 00 34 91 390 85 36

Fax: 00 34 91 390 85 36

Abstract

Previous studies have generally found a relationship between negative and cognitive symptoms in schizophrenia. The present study investigated the relationship between the 5 PANSS factors of a recent consensus model developed by NIMH researchers, and cognitive performance as assessed with the MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB) in 80 patients with schizophrenia using correlation and regression analyses. The PANSS Cognitive factor showed a small to moderate significant association with MCCB Speed of processing, Working memory, Verbal learning, the Neurocognitive composite score, and the Overall composite score. Notably, however, no relationship was found between the PANSS Negative factor and any of the MCCB scores. The Positive, Excited and Depressed factors also did not show associations with the MCCB. These results highlight the need for refined assessment instruments and support the relative independence of cognition from other domains of psychopathology, including negative symptoms, in patients with schizophrenia.

Keywords: schizophrenia; cognition; psychopathology; PANSS; MCCB; negative symptoms

Table 1

PANNS 5-factor model scores and standardized MCCB domain, neurocognitive composite and overall composite T-scores for the sample.

<i>Psychopathology: PANSS scores</i>	Mean (SD)
PANNS Positive factor (items P1, P3, P5, G9)	9.4 (3.8)
PANNS Negative factor (items N1, N2, N3, N4, N6, G7)	16.9 (6.6)
PANNS Cognitive factor (items P2, N5, G11)	8.6 (3.4)
PANNS Excited factor (items P4, P7, G8, G14)	6.7 (2.7)
PANNS Depressed factor (items G2, G3, G6)	7.5 (2.6)
<i>Cognition: MCCB T-scores</i>	Mean (SD)
Domain scores	
1. Speed of processing	40.0 (10.7)
2. Attention/ Vigilance	41.0 (10.0)
3. Working memory	40.6 (12.1)
4. Verbal learning	36.0 (13.4)
5. Visual learning	37.7 (12.9)
6. Reasoning and problem solving	42.7 (11.6)
7. Social cognition	40.8 (12.3)
Neurocognitive composite score	36.0 (12.4)
Overall composite score	35.2 (12.6)

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

MCCB: MATRICS Consensus Cognitive Battery

SD: standard deviation

Table 2

Partial correlations between the 5 PANSS factors and MCCB domain, neurocognitive composite and overall composite T-scores (controlling for age, gender and antipsychotic dose).

	PANSS Positive factor		PANSS Negative factor		PANSS Cognitive factor		PANSS Excited factor		PANSS Depressed factor	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Speed of processing	0.084	0.483	-0.125	0.294	-0.244	0.039	0.063	0.597	0.006	0.962
Attention/ Vigilance	-0.065	0.587	-0.112	0.348	-0.266	0.056	0.164	0.168	0.107	0.372
Working memory	-0.148	0.216	-0.006	0.962	-0.239	0.043	0.076	0.525	0.185	0.119
Verbal learning	-0.072	0.550	-0.230	0.052	-0.316	0.007	0.002	0.986	-0.112	0.348
Visual learning	0.055	0.647	-0.093	0.439	-0.206	0.083	0.213	0.072	-0.015	0.899
Reasoning and problem solving	-0.001	0.996	-0.106	0.378	-0.192	0.106	0.083	0.490	-0.077	0.521
Social cognition score	-0.062	0.607	0.034	0.778	-0.031	0.795	0.134	0.260	0.229	0.053
Neurocognitive composite score	-0.039	0.748	-0.146	0.220	-0.307	0.009	0.121	0.311	0.013	0.911
Overall composite score	-0.043	0.720	-0.127	0.289	-0.289	0.014	0.138	0.249	0.057	0.635

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

MCCB: MATRICS Consensus Cognitive Battery

r: Pearson's partial correlation coefficient

Displayed in bold are values reaching statistical significance ($p < 0.05$).

Table 3

Multiple linear regression models with the PANSS Cognitive factor as the dependent variable, MCCB scores as the independent variables, and age, gender and antipsychotic dose as covariates.

	PANSS Cognitive factor		Age (years)		Gender*		Antipsychotic dose		Adjusted R^2
	β	p	β	p	β	p	β	p	
Overall composite score	-0.290	0.014	0.018	0.879	0.003	0.978	-0.124	0.292	0.039
Neurocognitive composite score	-0.307	0.009	0.018	0.877	0.005	0.965	-0.120	0.305	0.051
Speed of processing	-0.251	0.039	0.000	0.997	0.001	0.996	-0.148	0.225	0.014
Working memory	-0.240	0.043	-0.002	0.988	0.009	0.939	-0.114	0.340	0.012
Verbal learning	-0.315	0.007	0.015	0.897	0.025	0.830	-0.080	0.490	0.057

MCCB: MATRICS Consensus Cognitive Battery

PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

β : standardized linear regression coefficient

Antipsychotic dose: mean daily dose of antipsychotic in chlorpromazine equivalents.

* reference category: male

Displayed in bold are values reaching statistical significance ($p < 0.05$).

Así pues, los hallazgos de este último trabajo indican que el rendimiento cognitivo de los pacientes evaluado mediante la MCCB estaría relacionado de manera significativa con el factor cognitivo de la PANSS, pero no con el factor negativo ni con los demás factores (positivo, excitación, depresión). Los síntomas negativos no se asociaban ni con las puntuaciones globales, ni con las puntuaciones de los diferentes dominios de la MCCB.

DISCUSIÓN

Los trabajos que componen esta tesis exploran la relación entre los síntomas negativos y cognitivos en la esquizofrenia, así como algunos instrumentos utilizados para su evaluación. En cuanto a la hipótesis principal del trabajo, si bien puede observarse una aparente relación entre cognición y sintomatología negativa, a lo largo de la línea de investigación se pone de manifiesto que ésta no parece sostenerse cuando se utilizan instrumentos de evaluación adecuados.

Esta conclusión general se basa en los resultados de los cinco estudios que componen este trabajo. En el primer estudio (Rodríguez-Jimenez y cols., 2010) se encontró que el antecedente de trastorno por uso de sustancias influía en la relación observada entre cognición (en concreto función ejecutiva) y síntomas negativos en la esquizofrenia, de tal forma que sólo aparecía una asociación entre ambos dominios sintomáticos (los síntomas negativos se asociaban con peor funcionamiento ejecutivo) en pacientes sin antecedentes de trastorno por uso de sustancias. El segundo estudio (Bagney y cols., 2013) proponía que el momento evolutivo de la enfermedad también influiría en la relación entre cognición (función ejecutiva evaluada mediante el WCST) y síntomas negativos. Los resultados confirmaron esta hipótesis, encontrándose una relación entre ambos dominios que era diferente en función de los años de evolución de la enfermedad. Así, para pacientes en etapas iniciales del trastorno los síntomas negativos se relacionaban con los errores no perseverativos en el WCST, mientras que en aquellos con una larga evolución de la enfermedad la asociación se producía con los errores perseverativos. Estos trabajos pusieron de manifiesto que la relación entre síntomas negativos y cognitivos en pacientes con esquizofrenia sólo se observaba en determinadas situaciones clínicas, y no aparecía de manera generalizada ni homogénea.

Tras estos primeros trabajos en los que investigamos algunos de los factores clínicos y evolutivos que podían repercutir en la relación entre cognición y síntomas negativos, el objetivo para la siguiente fase era explorar los instrumentos de evaluación utilizados para medirlos y que podían estar influyendo en la relación

observada entre estos dos tipos de síntomas. Así, con el objetivo de disponer de un instrumento completo y de consenso para la evaluación cognitiva, el tercer estudio (Rodríguez-Jimenez y cols., 2012a) llevó a cabo la obtención de datos normativos y estandarización de la batería MCCB en población española, apoyando el uso de este instrumento en la investigación cognitiva en esquizofrenia desarrollada en nuestro país. En cuanto a la evaluación de la psicopatología, para el cuarto trabajo (Rodríguez-Jimenez y cols., 2013) se planteó estudiar el modelo de consenso de 5 factores de la PANSS para determinar si presentaba unas características psicométricas y una validez adecuadas. Esto fue confirmado realizando primero un análisis factorial que apoyaba la estructura del modelo propuesto desde el NIMH (Wallwork y cols., 2012), y posteriormente un análisis de regresión que señalaba la relación entre el factor cognitivo (y no del factor negativo) derivado de este modelo y la función ejecutiva de los pacientes.

Finalmente, y en base a estos trabajos previos que nos permitieron disponer de instrumentos más adecuados para la evaluación cognitiva y psicopatológica, se planteó estudiar el funcionamiento cognitivo evaluado mediante la MCCB y las dimensiones de psicopatología derivadas del modelo factorial de la PANSS. Se trataría del primer trabajo del que tenemos conocimiento que ha estudiado todos los dominios neurocognitivos y de cognición social evaluados por la MCCB, y los factores del modelo de consenso de la PANSS. Los resultados de este último estudio confirmarían que la cognición evaluada con la MCCB únicamente se relaciona con el factor cognitivo de la PANSS, y no con el factor negativo (Bagney y cols., 2015).

Estos resultados ponen de manifiesto la relevancia de diferentes variables a la hora de estudiar los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia y la relación entre ambos, incluyendo factores clínicos y evolutivos de los pacientes (como el antecedente de trastorno por uso de sustancias o el tiempo de evolución de la enfermedad) y factores relacionados con los instrumentos de medida utilizados (tanto para evaluar los síntomas negativos como los cognitivos). En este sentido, la presente tesis puede contribuir a explicar la heterogeneidad de resultados descritos en la literatura acerca de la relación entre ambos dominios sintomáticos,

y apunta a que la relación débil que generalmente se ha descrito entre cognición y síntomas negativos podría explicarse en parte por las características de la muestra, o de los instrumentos de evaluación utilizados. Así, la relación entre cognición y sintomatología negativa a menudo se ha explorado utilizando pruebas cognitivas incompletas o limitadas a ciertos aspectos de la cognición (en especial la función ejecutiva), o empleando medidas de síntomas negativos “contaminadas” con ítems más relacionados con la disfunción cognitiva que con la sintomatología negativa, produciendo cierto solapamiento (Malaspina y cols., 2014). Por ejemplo, la subescala negativa original de la PANSS incluye ítems como N5 (Dificultad en el pensamiento abstracto) que parecen estar más relacionados con la cognición, y que análisis factoriales de la escala, entre ellos el propuesto por Wallwork y cols. (2012) incluyen en el factor cognitivo, quedando un factor negativo con una composición más restringida (Lehoux y cols., 2009). En esta línea, algunos autores han señalado que, además de ser modestas en magnitud, las correlaciones entre síntomas negativos y cognición encontradas en diferentes trabajos posiblemente no se mantengan de manera longitudinal, y podrían deberse en parte a que los instrumentos de evaluación de síntomas negativos más antiguos incluyen ítems relacionados con la cognición, o a que estas medidas de síntomas negativos se solapan con medidas que evalúan la funcionalidad (Harvey y cols., 2006; Kring y cols., 2013). Por ejemplo, los metaanálisis que sí encontraron una relación de los síntomas negativos con la neurocognición o con la cognición social consideraron dos (Ventura y cols., 2009), tres (Nieuwenstein y cols., 2001; Dibben y cols., 2009; Ventura y cols., 2013) o cuatro (Dominguez y cols., 2009) dominios psicopatológicos, en lugar de utilizar soluciones de cinco factores, además de incluir estudios que utilizaban pruebas heterogéneas para evaluar diferentes aspectos de la evaluación cognitiva.

Aplicabilidad

Los resultados de este trabajo pueden aplicarse en el ámbito de la investigación en esquizofrenia; de ellos se desprende que de cara a diseñar futuros estudios acerca de síntomas negativos y cognitivos deben considerarse las características clínicas

de los pacientes, ya que parecen influir en la relación observada entre ambos dominios sintomáticos. En especial, estos resultados destacan la relevancia de los instrumentos de medida utilizados para estudiar estos aspectos de la enfermedad y su relación. Nuestros hallazgos subrayan la importancia de seleccionar cuidadosamente los instrumentos al diseñar un estudio en este ámbito, dada su potencial influencia sobre los resultados obtenidos.

Una aplicación directa del trabajo, tanto para la investigación como en la práctica clínica, es el desarrollo de la versión para España de la MCCB, batería de consenso que está siendo utilizada en la evaluación cognitiva de pacientes con esquizofrenia a nivel internacional. El disponer de los datos normativos en población española permite a clínicos e investigadores de nuestro país utilizar este instrumento de referencia, que facilitará la comunicación y comparación de resultados con los obtenidos por grupos de investigación en esquizofrenia de todo el mundo. El tiempo de administración de la batería (poco más de una hora) y el tiempo necesario para entrenarse en su administración (un día) contribuyen a hacer de este instrumento una herramienta muy interesante para el estudio de la cognición en pacientes con esquizofrenia.

Estos resultados también apoyan el uso del modelo de 5 factores de la PANSS como una medida adecuada de la psicopatología en pacientes con esquizofrenia. La gran difusión de esta escala hace que sea uno de los instrumentos más utilizados tanto en el ámbito clínico como en estudios de esquizofrenia en todo el mundo; los modelos factoriales parecen más adecuados que la escala original, y permiten evaluar dominios de la psicopatología de manera más específica.

En cuanto a otras aplicaciones clínicas de este trabajo, el avanzar en el conocimiento de las relaciones entre los síntomas negativos y la cognición en la esquizofrenia es importante a la hora de plantear el diseño de tratamientos para abordar estos dominios sintomáticos. Si los síntomas negativos y la cognición son aspectos básicamente independientes dentro del trastorno, será importante evaluar ambos dominios de manera adecuada, y diseñar estrategias terapéuticas específicas para tratar cada uno de ellos (Harvey y cols., 2006), siempre teniendo

en cuenta las posibles repercusiones que cada uno puede tener en otro (por poner un ejemplo, los síntomas negativos pueden asociarse a una menor motivación del paciente para realizar un tratamiento de rehabilitación dirigido a mejorar aspectos cognitivos). La tendencia actual a buscar una medicina y una psiquiatría cada vez más personalizada (Ozomaro y cols., 2013; McGorry y cols., 2014) necesariamente pasará por la evaluación detallada del paciente, incluyendo el grado de afectación que presenta en cada uno de los diferentes dominios sintomáticos, y, en base a ello, el diseño e implementación de planes específicos de tratamiento para abordar sus necesidades concretas.

Limitaciones

Los primeros artículos que componen esta tesis abordaron la influencia del antecedente de trastorno por uso de sustancias y del tiempo de evolución de la esquizofrenia en la relación entre síntomas negativos y cognición, utilizando la subescala negativa de la PANSS y pruebas de función ejecutiva. Si bien la PANSS ha sido uno de los instrumentos más utilizados en las últimas décadas en el estudio de la psicopatología de la esquizofrenia, y la función ejecutiva es uno de los principales dominios cognitivos afectados en este trastorno, los siguientes estudios de esta tesis apuntan a que la relación entre cognición y síntomas negativos se podría estudiar de manera más adecuada empleando una batería neuropsicológica que estudie todos los dominios cognitivos afectados en la esquizofrenia, y un instrumento más depurado para evaluar la psicopatología negativa que excluya aquellos ítems relacionados con la cognición. Para superar estas limitaciones, el quinto estudio de esta línea de investigación consiste en un trabajo en el que se emplean la MCCB y el modelo de 5 factores de la PANSS para estudiar la relación entre cognición y síntomas negativos.

Con respecto al tipo de estudio, el diseño de todos estos trabajos fue transversal. Esto supone limitaciones metodológicas por ejemplo en que la recogida del antecedente de trastorno por uso de sustancias fue retrospectiva, o en que la influencia del momento evolutivo de la enfermedad no se estudió de manera longitudinal sino dividiendo la muestra en función de los años de evolución.

En cuanto a la muestra, en todos estos trabajos los pacientes con esquizofrenia incluidos se encontraban clínicamente estables. Esto podría limitar la aplicabilidad de los resultados obtenidos acerca de la relación entre síntomas negativos y cognitivos a aquellos pacientes que se encuentren en fases interepisódicas de la enfermedad, y no en períodos de descompensación psicótica.

Líneas futuras

Entre los avances en el campo de la esquizofrenia, en los últimos años han surgido iniciativas como la *Collaboration to Advance Negative Symptom Assessment in Schizophrenia* (CANSAS) del NIMH, con el objetivo de impulsar la investigación en síntomas negativos (Blanchard y cols., 2011), que recientemente han llevado al desarrollo de nuevos instrumentos de medida que pretenden superar algunos inconvenientes de las escalas más antiguas. Si bien su uso en el estudio de la esquizofrenia en las últimas décadas ha sido mayoritario, es cierto que instrumentos como la PANSS o la SANS surgieron ya en la década de los años ochenta. En este sentido se han señalado limitaciones de estas escalas, entre las que destaca que no incorporan los avances en el conocimiento acerca de los síntomas negativos que se han producido en los últimos años, la falta de especificidad de algunos ítems que se solapan con otros constructos y en ocasiones parecen medir más bien aspectos relacionados por ejemplo con el funcionamiento cognitivo o con la funcionalidad, o el hecho de que a menudo se basen en manifestaciones conductuales a pesar de que pretenden evaluar procesos más relacionados con las emociones o lo experimentado por el paciente (Blanchard y cols., 2011; Marder y Kirkpatrick, 2014).

En la actualidad está aceptado que lo que denominamos síntomas negativos constituye un constructo multidimensional. Aunque diferentes autores contemplan distintos aspectos de los síntomas negativos, en los últimos años en general se considera que éstos se agruparían en 2 grandes factores (Blanchard y Cohen, 2006; Kirkpatrick y cols., 2006; Foussias y Remington, 2010; Messinger y cols., 2011; Liemburg y cols., 2013): disminución de la expresividad emocional (que incluye el aplanamiento afectivo y la alogia), y disminución de la interacción con el entorno

(que incluye la abulia/falta de motivación, la anhedonia anticipatoria y la asociabilidad). Esta estructura en 2 factores ha sido reconocida en la conferencia de consenso sobre síntomas negativos que llevó a cabo la iniciativa MATRICS del NIMH (Kirkpatrick y cols., 2006), y aparece en parte reflejada en el DSM-5, la nueva edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (American Psychiatric Association, 2013), que constituye una de las clasificaciones de trastornos psiquiátricos más utilizadas e influyentes a nivel mundial (Malaspina y cols., 2014).

Así, de cara a investigaciones futuras se ha señalado la importancia de desglosar los síntomas negativos en los dos factores señalados para progresar en el conocimiento de estos síntomas y de sus correlatos con mayor precisión (Strauss y cols., 2013). En este sentido, a raíz de las conferencias de consenso MATRICS sobre los síntomas negativos han surgido recientemente dos nuevos instrumentos para evaluar los síntomas negativos: la *Brief Negative Symptom Scale* (BNSS) (Kirkpatrick y cols., 2011) y la *Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms* (CAINS) (Kring y cols., 2013), desarrollada por la iniciativa CANSAS. Ambas escalas presentan características similares, tienen en cuenta los dos factores de síntomas negativos referidos, y se ha señalado que tendrían mayor sensibilidad para detectar cambios rápidos que los instrumentos más antiguos (Barch, 2013; Daniel, 2013; Malaspina y cols., 2014; Marder y Kirkpatrick, 2014; Millan y cols., 2014). Además de un manual, la CAINS dispone de vídeos para entrenar a los evaluadores, lo que contribuiría al uso homogéneo de la escala en diferentes ámbitos, y ha sido recientemente validada en nuestro país (Valiente-Gomez y cols., 2015).

A partir de la investigación acerca de la funcionalidad de los pacientes con esquizofrenia que se ha llevado a cabo en los últimos años, se han propuesto modelos que incluyen tanto los síntomas cognitivos como los negativos. Así, varios trabajos han señalado que los síntomas negativos podrían actuar como variable mediadora entre la cognición y la funcionalidad (Nakagami y cols., 2008; Gard y cols., 2009; Lipkovich y cols., 2009; Ventura y cols., 2009; Green y cols., 2012; Lin y cols., 2013; Foussias y cols., 2014), de tal manera que la disfunción en dominios

como la atención, la memoria o la cognición social daría lugar a los síntomas negativos, y éstos a su vez se traducirían en un peor funcionamiento.

En base a estos recientes avances, nuestro grupo está desarrollando un proyecto denominado “Factores que influyen en la funcionalidad en la comunidad de pacientes con primeros episodios psicóticos: estudio longitudinal de neurocognición, cognición social y síntomas clínicos” que pretende profundizar en el conocimiento acerca de la sintomatología, el funcionamiento cognitivo y la funcionalidad en pacientes con trastornos psicóticos empleando los instrumentos más actuales y completos, incluyendo el uso de la CAINS para evaluar la sintomatología negativa y la MCCB para estudiar la cognición.

Los trabajos de investigación acerca de los síntomas negativos y la cognición en la esquizofrenia que están actualmente en marcha en centros de todo el mundo previsiblemente contribuirán a que, en los próximos años, nuestro conocimiento acerca de la fisiopatología de la enfermedad y sus síntomas y de los factores determinantes para el pronóstico de los pacientes se incremente notablemente. Este esfuerzo, que se ve potenciado por el uso de instrumentos de consenso internacional, tiene el objetivo final de poder desarrollar intervenciones terapéuticas e incluso preventivas eficaces que disminuyan el impacto de la esquizofrenia en el mundo (Harvey y Bowie, 2012; Minzenberg y Carter, 2012; Miyamoto y cols., 2012; Arango y cols., 2013; Goff, 2013).

CONCLUSIONES

En este trabajo se exploran algunos de los factores que pueden influir en la relación entre los síntomas cognitivos y negativos de la esquizofrenia a nivel clínico y evolutivo, se estudian instrumentos de consenso para evaluar tanto la cognición como los síntomas negativos, y se utilizan dichos instrumentos para profundizar en el estudio de la relación entre ambos, concluyendo que

- El antecedente de trastorno por uso de sustancias influye en la relación entre cognición y síntomas negativos en la esquizofrenia, de manera que sólo en aquellos pacientes sin dicho antecedente se observa una asociación entre los síntomas cognitivos y negativos
- El momento evolutivo de la enfermedad influye en la relación entre cognición y síntomas negativos, en el sentido de que los síntomas negativos se relacionan con diferentes aspectos del funcionamiento ejecutivo según el tiempo de evolución de la esquizofrenia
- El disponer de instrumentos depurados para la evaluación de la psicopatología y de la cognición permite estudiar la relación entre síntomas negativos y cognitivos de manera metodológicamente más adecuada
- El modelo de consenso de 5 factores de la PANSS presenta unas características psicométricas y una validez adecuadas
- La MCCB es un instrumento útil y aplicable en nuestro medio para la evaluación cognitiva en la esquizofrenia
- El funcionamiento cognitivo, evaluado mediante la MCCB, no está relacionado con el factor negativo del modelo de 5 factores de la PANSS
- La relación observada entre cognición y síntomas negativos en la esquizofrenia se ve influenciada por diversos factores clínicos, evolutivos y metodológicos, y no parece sostenerse cuando se emplean instrumentos depurados para su evaluación.

BIBLIOGRAFÍA

- Addington, J., Addington, D., Maticka-Tyndale, E., 1991. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 5(2), 123-134.
- Addington, J., Brooks, B.L., Addington, D., 2003. Cognitive functioning in first episode psychosis: initial presentation. *Schizophrenia Research* 62(1-2), 59-64.
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth ed.). American Psychiatric Publishing, Arlington, VA.
- Andreasen, N.C., 1982. Negative symptoms in schizophrenia. Definition and reliability. *Archives of General Psychiatry* 39(7), 784-788.
- Andreasen, N.C., 1984. *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. The University of Iowa, Iowa City, I.A.
- Arango, C., Buchanan, R.W., Kirkpatrick, B., Carpenter, W.T., 2004. The deficit syndrome in schizophrenia: implications for the treatment of negative symptoms. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 19(1), 21-26.
- Arango, C., Garibaldi, G., Marder, S.R., 2013. Pharmacological approaches to treating negative symptoms: a review of clinical trials. *Schizophrenia Research* 150(2-3), 346-352.
- Archer, T., Kostrzewa, R.M., Palomo, T., Beninger, R.J., 2010. Clinical staging in the pathophysiology of psychotic and affective disorders: facilitation of prognosis and treatment. *Neurotoxicity Research* 18(3-4), 211-228.
- Bagney, A., Dompablo, M., Santabárbara, J., Moreno-Ortega, M., Lobo, A., Jimenez-Arriero, M.A., Palomo, T., Rodriguez-Jimenez, R., 2015. Are negative symptoms really related to cognition in schizophrenia? *Psychiatry Research* (in press).
- Bagney, A., Rodriguez-Jimenez, R., Martinez-Gras, I., Sanchez-Morla, E.M., Santos, J.L., Jimenez-Arriero, M.A., Lobo, A., McGorry, P.D., Palomo, T., 2013. Negative symptoms and executive function in schizophrenia: does their relationship change with illness duration? *Psychopathology* 46(4), 241-248.
- Barch, D.M., 2013. The CAINS: theoretical and practical advances in the assessment of negative symptoms in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 170(2), 133-135.
- Barch, D.M., Ceaser, A., 2012. Cognition in schizophrenia: core psychological and neural mechanisms. *Trends in Cognitive Sciences* 16(1), 27-34.

- Basso, M.R., Nasrallah, H.A., Olson, S.C., Bornstein, R.A., 1998. Neuropsychological correlates of negative, disorganized and psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 31(2-3), 99-111.
- Bechdolf, A., Pukrop, R., Kohn, D., Tschinkel, S., Veith, V., Schultze-Lutter, F., Ruhrmann, S., Geyer, C., Pohlmann, B., Klosterkötter, J., 2005. Subjective quality of life in subjects at risk for a first episode of psychosis: a comparison with first episode schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophrenia Research* 79(1), 137-143.
- Beck, A.T., Grant, P.M., Huh, G.A., Perivoliotis, D., Chang, N.A., 2013. Dysfunctional attitudes and expectancies in deficit syndrome schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 39(1), 43-51.
- Beck, A.T., Rector, N.A., Stolar, N., Grant, P., 2011. *Schizophrenia: Cognitive Theory, Research, and Therapy*. Guilford Press, New York, N.Y.
- 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.
- Berman, I., Viegner, B., Merson, A., Allan, E., Pappas, D., Green, A.I., 1997. Differential relationships between positive and negative symptoms and neuropsychological deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 25(1), 1-10.
- Berrios, G.E., 1985. Positive and negative symptoms and Jackson. A conceptual history. *Archives of General Psychiatry* 42(1), 95-97.
- Bilder, R.M., Goldman, R.S., Robinson, D., Reiter, G., Bell, L., Bates, J.A., Pappadopulos, E., Willson, D.F., Alvir, J.M., Woerner, M.G., Geisler, S., Kane, J.M., Lieberman, J.A., 2000. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *The American Journal of Psychiatry* 157(4), 549-559.
- Blanchard, J.J., Cohen, A.S., 2006. The structure of negative symptoms within schizophrenia: implications for assessment. *Schizophrenia Bulletin* 32(2), 238-245.
- Blanchard, J.J., Kring, A.M., Horan, W.P., Gur, R., 2011. Toward the next generation of negative symptom assessments: the collaboration to advance negative symptom assessment in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 37(2), 291-299.
- Bleuler, M., 1911/1950. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. International Universities Press, New York, N.Y.
- Bobes, J., Arango, C., Garcia-Garcia, M., Rejas, J., Group, C.S.C., 2010. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings from the CLAMORS study. *The Journal of Clinical Psychiatry* 71(3), 280-286.
- Boutros, N.N., Mucci, A., Diwadkar, V., Tandon, R., 2014. Negative symptoms in schizophrenia. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses* 8(1), 28-35B.

- Bowie, C.R., Harvey, P.D., 2005. Cognition in schizophrenia: impairments, determinants, and functional importance. *The Psychiatric Clinics of North America* 28(3), 613-633, 626.
- Bowie, C.R., Leung, W.W., Reichenberg, A., McClure, M.M., Patterson, T.L., Heaton, R.K., Harvey, P.D., 2008. Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biological Psychiatry* 63(5), 505-511.
- Bowie, C.R., Reichenberg, A., Patterson, T.L., Heaton, R.K., Harvey, P.D., 2006. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlations with cognition, functional capacity, and symptoms. *The American Journal of Psychiatry* 163(3), 418-425.
- Bozikas, V.P., Kosmidis, M.H., Kioperlidou, K., Karavatos, A., 2004. Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry* 45(5), 392-400.
- Bozikas, V.P., Kosmidis, M.H., Kiosseoglou, G., Karavatos, A., 2006. Neuropsychological profile of cognitively impaired patients with schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry* 47(2), 136-143.
- Braff, D.L., 1993. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 19(2), 233-259.
- Brazo, P., Marie, R.M., Halbecq, I., Benali, K., Segard, L., Delamillieure, P., Langlois-Thery, S., Van Der Elst, A., Thibaut, F., Petit, M., Dollfus, S., 2002. Cognitive patterns in subtypes of schizophrenia. *European Psychiatry: The journal of the Association of European Psychiatrists* 17(3), 155-162.
- Buckley, P.F., Stahl, S.M., 2007. Pharmacological treatment of negative symptoms of schizophrenia: therapeutic opportunity or cul-de-sac? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 115(2), 93-100.
- Carpenter, W.T., Jr., Heinrichs, D.W., Wagman, A.M., 1988. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *The American Journal of Psychiatry* 145(5), 578-583.
- Carter, C.S., Barch, D.M., 2007. Cognitive neuroscience-based approaches to measuring and improving treatment effects on cognition in schizophrenia: the CNTRICS initiative. *Schizophrenia Bulletin* 33(5), 1131-1137.
- Chapman, L.J., Chapman, J.P., 1973. Problems in the measurement of cognitive deficit. *Psychological Bulletin* 79(6), 380-385.
- Chen, C., Jiang, W., Zhong, N., Wu, J., Jiang, H., Du, J., Li, Y., Ma, X., Zhao, M., Hashimoto, K., Gao, C., 2014. Impaired processing speed and attention in first-episode drug naive schizophrenia with deficit syndrome. *Schizophrenia Research* 159(2-3), 478-484.
- Choi, K.H., Wykes, T., Kurtz, M.M., 2013. Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: meta-analytical investigation of efficacy. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 203(3), 172-178.

- Cohen, A.S., Saperstein, A.M., Gold, J.M., Kirkpatrick, B., Carpenter, W.T., Jr., Buchanan, R.W., 2007. Neuropsychology of the deficit syndrome: new data and meta-analysis of findings to date. *Schizophrenia Bulletin* 33(5), 1201-1212.
- Collins, A.A., Remington, G.J., Coulter, K., Birkett, K., 1997. Insight, neurocognitive function and symptom clusters in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 27(1), 37-44.
- Couture, S.M., Penn, D.L., Roberts, D.L., 2006. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophrenia Bulletin* 32 Suppl 1, S44-63.
- Crow, T.J., 1980. Molecular pathology of schizophrenia: more than one disease process? *British Medical Journal* 280(6207), 66-68.
- Daban, C., Amado, I., Bayle, F., Gut, A., Willard, D., Bourdel, M.C., Loo, H., Olie, J.P., Millet, B., Krebs, M.O., Poirier, M.F., 2002. Correlation between clinical syndromes and neuropsychological tasks in unmedicated patients with recent onset schizophrenia. *Psychiatry Research* 113(1-2), 83-92.
- Daniel, D.G., 2013. Issues in selection of instruments to measure negative symptoms. *Schizophrenia Research* 150(2-3), 343-345.
- Davidson, M., Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Weiser, M., Kaplan, Z., Mark, M., 1999. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *The American Journal of Psychiatry* 156(9), 1328-1335.
- Davis, J., Moylan, S., Harvey, B.H., Maes, M., Berk, M., 2014. Neuroprogression in schizophrenia: Pathways underpinning clinical staging and therapeutic corollaries. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 48(6), 512-529.
- Demjaha, A., Valmaggia, L., Stahl, D., Byrne, M., McGuire, P., 2012. Disorganization/cognitive and negative symptom dimensions in the at-risk mental state predict subsequent transition to psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 38(2), 351-359.
- Dibben, C.R., Rice, C., Laws, K., McKenna, P.J., 2009. Is executive impairment associated with schizophrenic syndromes? A meta-analysis. *Psychological Medicine* 39(3), 381-392.
- Dominguez, M.G., Viechtbauer, W., Simons, C.J., van Os, J., Krabbendam, L., 2009. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychological Bulletin* 135(1), 157-171.
- Elvevag, B., Goldberg, T.E., 2000. Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Reviews in Neurobiology* 14(1), 1-21.
- Evensen, J., Rossberg, J.I., Barder, H., Haahr, U., Hegelstad, W.T., Joa, I., Johannessen, J.O., Larsen, T.K., Melle, I., Opjordsmoen, S., Rund, B.R., Simonsen, E., Vaglum, P., McGlashan, T., Friis, S., 2012. Flat affect and social functioning: a 10 year follow-up study of first episode psychosis patients. *Schizophrenia Research* 139(1-3), 99-104.

- Falkenberg, I., Chaddock, C., Murray, R.M., McDonald, C., Modinos, G., Bramon, E., Walshe, M., Broome, M., McGuire, P., Allen, P., 2015. Failure to deactivate medial prefrontal cortex in people at high risk for psychosis. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 30(5), 633-640.
- Fava, G.A., Kellner, R., 1993. Staging: a neglected dimension in psychiatric classification. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 87(4), 225-230.
- Foussias, G., Agid, O., Fervaha, G., Remington, G., 2014. Negative symptoms of schizophrenia: clinical features, relevance to real world functioning and specificity versus other CNS disorders. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 24(5), 693-709.
- Foussias, G., Remington, G., 2010. Negative symptoms in schizophrenia: avolition and Occam's razor. *Schizophrenia Bulletin* 36(2), 359-369.
- Friedman, J.I., Harvey, P.D., Coleman, T., Moriarty, P.J., Bowie, C., Parrella, M., White, L., Adler, D., Davis, K.L., 2001. Six-year follow-up study of cognitive and functional status across the lifespan in schizophrenia: a comparison with Alzheimer's disease and normal aging. *The American Journal of Psychiatry* 158(9), 1441-1448.
- Fuller, R., Nopoulos, P., Arndt, S., O'Leary, D., Ho, B.C., Andreasen, N.C., 2002. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *The American Journal of Psychiatry* 159(7), 1183-1189.
- Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rossler, A., Schultze-Lutter, F., Keshavan, M., Wood, S., Ruhrmann, S., Seidman, L.J., Valmaggia, L., Cannon, T., Velthorst, E., De Haan, L., Cornblatt, B., Bonoldi, I., Birchwood, M., McGlashan, T., Carpenter, W., McGorry, P., Klosterkotter, J., McGuire, P., Yung, A., 2013. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 70(1), 107-120.
- Fusar-Poli, P., Deste, G., Smieskova, R., Barlati, S., Yung, A.R., Howes, O., Stieglitz, R.D., Vita, A., McGuire, P., Borgwardt, S., 2012. Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 69(6), 562-571.
- Fusar-Poli, P., Papanastasiou, E., Stahl, D., Rocchetti, M., Carpenter, W., Shergill, S., McGuire, P., 2015. Treatments of Negative Symptoms in Schizophrenia: Meta-Analysis of 168 Randomized Placebo-Controlled Trials. *Schizophrenia Bulletin* 41(4), 892-899.
- Galderisi, S., Mucci, A., Bitter, I., Libiger, J., Bucci, P., Fleischhacker, W.W., Kahn, R.S., 2013. Persistent negative symptoms in first episode patients with schizophrenia: results from the European First Episode Schizophrenia Trial. *European Neuropsychopharmacology: The journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 23(3), 196-204.

- Gard, D.E., Fisher, M., Garrett, C., Genevsky, A., Vinogradov, S., 2009. Motivation and its relationship to neurocognition, social cognition, and functional outcome in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 115(1), 74-81.
- Giuliano, A.J., Li, H., Mesholam-Gately, R.I., Sorenson, S.M., Woodberry, K.A., Seidman, L.J., 2012. Neurocognition in the psychosis risk syndrome: a quantitative and qualitative review. *Current Pharmaceutical Design* 18(4), 399-415.
- Glahn, D.C., Ragland, J.D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A.R., Bearden, C.E., Velligan, D.I., 2005. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Human Brain Mapping* 25(1), 60-69.
- Goff, D.C., 2013. Future perspectives on the treatment of cognitive deficits and negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 12(2), 99-107.
- Goghari, V.M., Sponheim, S.R., MacDonald, A.W., 3rd, 2010. The functional neuroanatomy of symptom dimensions in schizophrenia: a qualitative and quantitative review of a persistent question. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 34(3), 468-486.
- Gold, S., Arndt, S., Nopoulos, P., O'Leary, D.S., Andreasen, N.C., 1999. Longitudinal study of cognitive function in first-episode and recent-onset schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 156(9), 1342-1348.
- Goldberg, T.E., Green, M.F., 2002. Neurocognitive functioning in patients with schizophrenia: an overview. In: Davis, K.L., Charney, D., Coyle, J.T., Nemeroff, C. (editors). *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. American College of Neuropsychopharmacology. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, P.A.
- Goldstein, G., 1978. Cognitive and perceptual differences between schizophrenics and organics. *Schizophrenia Bulletin* 4(2), 160-185.
- Green, M.F., Helleman, G., Horan, W.P., Lee, J., Wynn, J.K., 2012. From perception to functional outcome in schizophrenia: modeling the role of ability and motivation. *Archives of General Psychiatry* 69(12), 1216-1224.
- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., Mintz, J., 2000. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia Bulletin* 26(1), 119-136.
- Green, M.F., Nuechterlein, K.H., 1999. Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophrenia Bulletin* 25(2), 309-319.
- Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Gold, J.M., Barch, D.M., Cohen, J., Essock, S., Fenton, W.S., Frese, F., Goldberg, T.E., Heaton, R.K., Keefe, R.S., Kern, R.S., Kraemer, H., Stover, E., Weinberger, D.R., Zalcman, S., Marder, S.R., 2004. Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biological Psychiatry* 56(5), 301-307.

- Green, M.F., Penn, D.L., Bentall, R., Carpenter, W.T., Gaebel, W., Gur, R.C., Kring, A.M., Park, S., Silverstein, S.M., Heinssen, R., 2008. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophrenia Bulletin* 34(6), 1211-1220.
- Gruber, O., Chadha Santucci, A., Aach, H., 2014. Magnetic resonance imaging in studying schizophrenia, negative symptoms, and the glutamate system. *Frontiers in Psychiatry* 5, 32.
- Gustavsson, A., Svensson, M., Jacobi, F., Allgulander, C., Alonso, J., Beghi, E., Dodel, R., Ekman, M., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Gannon, B., Jones, D.H., Jennum, P., Jordanova, A., Jonsson, L., Karampampa, K., Knapp, M., Kobelt, G., Kurth, T., Lieb, R., Linde, M., Ljungcrantz, C., Maercker, A., Melin, B., Moscarelli, M., Musayev, A., Norwood, F., Preisig, M., Pugliatti, M., Rehm, J., Salvador-Carulla, L., Schlehofer, B., Simon, R., Steinhausen, H.C., Stovner, L.J., Vallat, J.M., Van den Bergh, P., van Os, J., Vos, P., Xu, W., Wittchen, H.U., Jonsson, B., Olesen, J., 2011. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 21(10), 718-779.
- Harvey, P.D., Bowie, C.R., 2012. Cognitive enhancement in schizophrenia: pharmacological and cognitive remediation approaches. *The Psychiatric Clinics of North America* 35(3), 683-698.
- Harvey, P.D., Koren, D., Reichenberg, A., Bowie, C.R., 2006. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophrenia Bulletin* 32(2), 250-258.
- Harvey, P.D., Silverman, J.M., Mohs, R.C., Parrella, M., White, L., Powchik, P., Davidson, M., Davis, K.L., 1999. Cognitive decline in late-life schizophrenia: a longitudinal study of geriatric chronically hospitalized patients. *Biological Psychiatry* 45(1), 32-40.
- Heaton, R.K., Gladsjo, J.A., Palmer, B.W., Kuck, J., Marcotte, T.D., Jeste, D.V., 2001. Stability and course of neuropsychological deficits in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 58(1), 24-32.
- Heinrichs, R.W., 2005. The primacy of cognition in schizophrenia. *The American Psychologist* 60(3), 229-242.
- Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.K., 1998. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12(3), 426-445.
- 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.
- Hill, K., Mann, L., Laws, K.R., Stephenson, C.M., Nimmo-Smith, I., McKenna, P.J., 2004. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 110(4), 243-256.
- Himelhoch, S., Taylor, S.F., Goldman, R.S., Tandon, R., 1996. Frontal lobe tasks, antipsychotic medication, and schizophrenia syndromes. *Biological Psychiatry* 39(3), 227-229.

- Ho, B.C., Nopoulos, P., Flaum, M., Arndt, S., Andreasen, N.C., 1998. Two-year outcome in first-episode schizophrenia: predictive value of symptoms for quality of life. *The American Journal of Psychiatry* 155(9), 1196-1201.
- Hoe, M., Nakagami, E., Green, M.F., Brekke, J.S., 2012. The causal relationships between neurocognition, social cognition and functional outcome over time in schizophrenia: a latent difference score approach. *Psychological Medicine* 42(11), 2287-2299.
- Hoff, A.L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J., DeLisi, L.E., 2005. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 78(1), 27-34.
- Hovington, C.L., Bodnar, M., Joobar, R., Malla, A.K., Lepage, M., 2012. Identifying persistent negative symptoms in first episode psychosis. *BMC Psychiatry* 12, 224.
- Howes, O.D., Fusar-Poli, P., Bloomfield, M., Selvaraj, S., McGuire, P., 2012. From the prodrome to chronic schizophrenia: the neurobiology underlying psychotic symptoms and cognitive impairments. *Current Pharmaceutical Design* 18(4), 459-465.
- Hughes, C., Kumari, V., Soni, W., Das, M., Binneman, B., Drozd, S., O'Neil, S., Mathew, V., Sharma, T., 2003. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research* 59(2-3), 137-146.
- Hunter, R., Barry, S., 2012. Negative symptoms and psychosocial functioning in schizophrenia: neglected but important targets for treatment. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 27(6), 432-436.
- Ihara, H., Berrios, G.E., McKenna, P.J., 2003. The association between negative and dysexecutive syndromes in schizophrenia: a cross-cultural study. *Behavioural Neurology* 14(3-4), 63-74.
- Irani, F., Kalkstein, S., Moberg, E.A., Moberg, P.J., 2011. Neuropsychological performance in older patients with schizophrenia: a meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Schizophrenia Bulletin* 37(6), 1318-1326.
- Jobe, T.H., Harrow, M., 2005. Long-term outcome of patients with schizophrenia: a review. *Canadian journal of psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie* 50(14), 892-900.
- Kahn, R.S., Keefe, R.S., 2013. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry* 70(10), 1107-1112.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 13(2), 261-276.
- Keefe, R.S., 2014. The longitudinal course of cognitive impairment in schizophrenia: an examination of data from premorbid through posttreatment phases of illness. *The Journal of Clinical Psychiatry* 75 Suppl 2, 8-13.

- Keefe, R.S., Buchanan, R.W., Marder, S.R., Schooler, N.R., Dugar, A., Zivkov, M., Stewart, M., 2013. Clinical trials of potential cognitive-enhancing drugs in schizophrenia: what have we learned so far? *Schizophrenia Bulletin* 39(2), 417-435.
- Keefe, R.S., Fenton, W.S., 2007. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophrenia Bulletin* 33(4), 912-920.
- Kern, R.S., Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Baade, L.E., Fenton, W.S., Gold, J.M., Keefe, R.S., Mesholam-Gately, R., Mintz, J., Seidman, L.J., Stover, E., Marder, S.R., 2008. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 2: co-norming and standardization. *The American Journal of Psychiatry* 165(2), 214-220.
- Keshavan, M.S., Tandon, R., Boutros, N.N., Nasrallah, H.A., 2008. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophrenia Research* 106(2-3), 89-107.
- Khadka, S., Meda, S.A., Stevens, M.C., Glahn, D.C., Calhoun, V.D., Sweeney, J.A., Tamminga, C.A., Keshavan, M.S., O'Neil, K., Schretlen, D., Pearlson, G.D., 2013. Is aberrant functional connectivity a psychosis endophenotype? A resting state functional magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry* 74(6), 458-466.
- Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., McKenney, P.D., Alphas, L.D., Carpenter, W.T., Jr., 1989. The Schedule for the Deficit syndrome: an instrument for research in schizophrenia. *Psychiatry Research* 30(2), 119-123.
- Kirkpatrick, B., Fenton, W.S., Carpenter, W.T., Jr., Marder, S.R., 2006. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms. *Schizophrenia Bulletin* 32(2), 214-219.
- Kirkpatrick, B., Strauss, G.P., Nguyen, L., Fischer, B.A., Daniel, D.G., Cienfuegos, A., Marder, S.R., 2011. The brief negative symptom scale: psychometric properties. *Schizophrenia Bulletin* 37(2), 300-305.
- Koutsouleris, N., Gaser, C., Jager, M., Bottlender, R., Frodl, T., Holzinger, S., Schmitt, G.J., Zetzsche, T., Burgermeister, B., Scheuerecker, J., Born, C., Reiser, M., Moller, H.J., Meisenzahl, E.M., 2008. Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *NeuroImage* 39(4), 1600-1612.
- Kraepelin, E., 1896/1919. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Chicago Medical Book Company, Chicago, IL.
- Kravariti, E., Russo, M., Vassos, E., Morgan, K., Fearon, P., Zanelli, J.W., Demjaha, A., Lappin, J.M., Tsakanikos, E., Dazzan, P., Morgan, C., Doody, G.A., Harrison, G., Jones, P.B., Murray, R.M., 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.
- Kring, A.M., Gur, R.E., Blanchard, J.J., Horan, W.P., Reise, S.P., 2013. The Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (CAINS): final development and validation. *The American Journal of Psychiatry* 170(2), 165-172.

- Kurtz, M.M., 2005. Neurocognitive impairment across the lifespan in schizophrenia: an update. *Schizophrenia Research* 74(1), 15-26.
- Landin-Romero, R., McKenna, P.J., Salgado-Pineda, P., Sarro, S., Aguirre, C., Sarri, C., Compte, A., Bosque, C., Blanch, J., Salvador, R., Pomarol-Clotet, E., 2015. Failure of deactivation in the default mode network: a trait marker for schizophrenia? *Psychological Medicine* 45(6), 1315-1325.
- Laughren, T., Levin, R., 2006. Food and Drug Administration perspective on negative symptoms in schizophrenia as a target for a drug treatment claim. *Schizophrenia Bulletin* 32(2), 220-222.
- Lehoux, C., Gobeil, M.H., Lefèbvre, A.A., Maziade, M., Roy, M.A., 2009. The Five-Factor Structure of the PANSS: A Critical Review of its Consistency Across Studies. *Clinical Schizophrenia and Related Psychoses* 3(2), 103-110.
- Leifker, F.R., Bowie, C.R., Harvey, P.D., 2009. Determinants of everyday outcomes in schizophrenia: the influences of cognitive impairment, functional capacity, and symptoms. *Schizophrenia Research* 115(1), 82-87.
- Lewis, D.A., 2012. Cortical circuit dysfunction and cognitive deficits in schizophrenia: Implications for preemptive interventions. *The European Journal of Neuroscience* 35(12), 1871-1878.
- Liddle, P.F., Morris, D.L., 1991. Schizophrenic syndromes and frontal lobe performance. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 158, 340-345.
- Liemburg, E., Castelein, S., Stewart, R., van der Gaag, M., Aleman, A., Knegtering, H., Genetic, R., Outcome of Psychosis, I., 2013. Two subdomains of negative symptoms in psychotic disorders: established and confirmed in two large cohorts. *Journal of Psychiatric Research* 47(6), 718-725.
- Lin, A., Wood, S.J., Nelson, B., Brewer, W.J., Spiliotacopoulos, D., Bruxner, A., Broussard, C., Pantelis, C., Yung, A.R., 2011. Neurocognitive predictors of functional outcome two to 13 years after identification as ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 132(1), 1-7.
- Lin, C.H., Huang, C.L., Chang, Y.C., Chen, P.W., Lin, C.Y., Tsai, G.E., Lane, H.Y., 2013. Clinical symptoms, mainly negative symptoms, mediate the influence of neurocognition and social cognition on functional outcome of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 146(1-3), 231-237.
- Lipkovich, I.A., Deberdt, W., Csernansky, J.G., Sabbe, B., Keefe, R.S., Kollack-Walker, S., 2009. Relationships among neurocognition, symptoms and functioning in patients with schizophrenia: a path-analytic approach for associations at baseline and following 24 weeks of antipsychotic drug therapy. *BMC Psychiatry* 9, 44.
- Lucas, S., Fitzgerald, D., Redoblado-Hodge, M.A., Anderson, J., Sanbrook, M., Harris, A., Brennan, J., 2004. Neuropsychological correlates of symptom profiles in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 71(2-3), 323-330.

- Malaspina, D., Walsh-Messinger, J., Gaebel, W., Smith, L.M., Gorun, A., Prudent, V., Antonius, D., Tremeau, F., 2014. Negative symptoms, past and present: a historical perspective and moving to DSM-5. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 24(5), 710-724.
- Malla, A., Payne, J., 2005. First-episode psychosis: psychopathology, quality of life, and functional outcome. *Schizophrenia Bulletin* 31(3), 650-671.
- Mancuso, F., Horan, W.P., Kern, R.S., Green, M.F., 2011. Social cognition in psychosis: multidimensional structure, clinical correlates, and relationship with functional outcome. *Schizophrenia Research* 125(2-3), 143-151.
- Marder, S.R., Daniel, D.G., Alphas, L., Awad, A.G., Keefe, R.S., 2011. Methodological issues in negative symptom trials. *Schizophrenia Bulletin* 37(2), 250-254.
- Marder, S.R., Fenton, W., 2004. Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia: NIMH MATRICS initiative to support the development of agents for improving cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 72(1), 5-9.
- Marder, S.R., Kirkpatrick, B., 2014. Defining and measuring negative symptoms of schizophrenia in clinical trials. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 24(5), 737-743.
- Margolese, H.C., Malchy, L., Negrete, J.C., Tempier, R., Gill, K., 2004. Drug and alcohol use among patients with schizophrenia and related psychoses: levels and consequences. *Schizophrenia Research* 67(2-3), 157-166.
- McGlashan, T.H., Fenton, W.S., 1992. The positive-negative distinction in schizophrenia. Review of natural history validators. *Archives of General Psychiatry* 49(1), 63-72.
- McGorry, P., Keshavan, M., Goldstone, S., Amminger, P., Allott, K., Berk, M., Lavoie, S., Pantelis, C., Yung, A., Wood, S., Hickie, I., 2014. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 13(3), 211-223.
- McGorry, P.D., 2010. Risk syndromes, clinical staging and DSM V: new diagnostic infrastructure for early intervention in psychiatry. *Schizophrenia Research* 120(1-3), 49-53.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Welham, J., 2008. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiologic Reviews* 30, 67-76.
- McGurk, S.R., Twamley, E.W., Sitzer, D.I., McHugo, G.J., Mueser, K.T., 2007. A meta-analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 164(12), 1791-1802.
- Medalia, A., Saperstein, A.M., 2013. Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes? *Current Opinion in Psychiatry* 26(2), 151-157.
- Melle, I., Larsen, T.K., Haahr, U., Friis, S., Johannesen, J.O., Opjordsmoen, S., Rund, B.R., Simonsen, E., Vaglum, P., McGlashan, T., 2008. Prevention of negative symptom psychopathologies in first-episode schizophrenia: two-year effects

- of reducing the duration of untreated psychosis. *Archives of General Psychiatry* 65(6), 634-640.
- Mesholam-Gately, R.I., Giuliano, A.J., Goff, K.P., Faraone, S.V., Seidman, L.J., 2009. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 23(3), 315-336.
- Messinger, J.W., Tremeau, F., Antonius, D., Mendelsohn, E., Prudent, V., Stanford, A.D., Malaspina, D., 2011. Avolition and expressive deficits capture negative symptom phenomenology: implications for DSM-5 and Schizophrenia Research. *Clinical Psychology Review* 31(1), 161-168.
- Milev, P., Ho, B.C., Arndt, S., Andreasen, N.C., 2005. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: a longitudinal first-episode study with 7-year follow-up. *The American Journal of Psychiatry* 162(3), 495-506.
- Millan, M.J., Agid, Y., Brune, M., Bullmore, E.T., Carter, C.S., Clayton, N.S., Connor, R., Davis, S., Deakin, B., DeRubeis, R.J., Dubois, B., Geyer, M.A., Goodwin, G.M., Gorwood, P., Jay, T.M., Joels, M., Mansuy, I.M., Meyer-Lindenberg, A., Murphy, D., Rolls, E., Saletu, B., Spedding, M., Sweeney, J., Whittington, M., Young, L.J., 2012. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nature Reviews. Drug Discovery* 11(2), 141-168.
- Millan, M.J., Fone, K., Steckler, T., Horan, W.P., 2014. Negative symptoms of schizophrenia: clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 24(5), 645-692.
- Miller, D.D., Tandon R., 2001. The Biology and Pathophysiology of Negative Symptoms. In: Keefe, R.S.E., McEvoy, J.P. (editors). *Negative Symptom and Cognitive Deficit Treatment Response in Schizophrenia*. American Psychiatric Press, Washington, D.C.
- Minzenberg, M.J., Carter, C.S., 2012. Developing treatments for impaired cognition in schizophrenia. *Trends in Cognitive Sciences* 16(1), 35-42.
- Minzenberg, M.J., Laird, A.R., Thelen, S., Carter, C.S., Glahn, D.C., 2009. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 66(8), 811-822.
- Minzenberg, M.J., Poole, J.H., Vinogradov, S., Shenaut, G.K., Ober, B.A., 2003. Slowed lexical access is uniquely associated with positive and disorganised symptoms in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry* 8(2), 107-127.
- Miyamoto, S., Miyake, N., Jarskog, L.F., Fleischhacker, W.W., Lieberman, J.A., 2012. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Molecular Psychiatry* 17(12), 1206-1227.

- Mohamed, S., Paulsen, J.S., O'Leary, D., Arndt, S., Andreasen, N., 1999. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry* 56(8), 749-754.
- Moritz, S., Andresen, B., Jacobsen, D., Mersmann, K., Wilke, U., Lambert, M., Naber, D., Krausz, M., 2001. Neuropsychological correlates of schizophrenic syndromes in patients treated with atypical neuroleptics. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 16(6), 354-361.
- Murphy, B.P., Chung, Y.C., Park, T.W., McGorry, P.D., 2006. Pharmacological treatment of primary negative symptoms in schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia Research* 88(1-3), 5-25.
- Nakagami, E., Xie, B., Hoe, M., Brekke, J.S., 2008. Intrinsic motivation, neurocognition and psychosocial functioning in schizophrenia: testing mediator and moderator effects. *Schizophrenia Research* 105(1-3), 95-104.
- Nayak Savla, G., Moore, D.J., Roesch, S.C., Heaton, R.K., Jeste, D.V., Palmer, B.W., 2006. An evaluation of longitudinal neurocognitive performance among middle-aged and older schizophrenia patients: use of mixed-model analyses. *Schizophrenia Research* 83(2-3), 215-223.
- Niendam, T.A., Jalbrzikowski, M., Bearden, C.E., 2009. Exploring predictors of outcome in the psychosis prodrome: implications for early identification and intervention. *Neuropsychology Review* 19(3), 280-293.
- Nieuwenstein, M.R., Aleman, A., de Haan, E.H., 2001. Relationship between symptom dimensions and neurocognitive functioning in schizophrenia: a meta-analysis of WCST and CPT studies. Wisconsin Card Sorting Test. Continuous Performance Test. *Journal of Psychiatric Research* 35(2), 119-125.
- Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Green, M.F., Heaton, R.K., 2004. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 72(1), 29-39.
- Nuechterlein, K.H., Dawson, M.E., 1984. Information processing and attentional functioning in the developmental course of schizophrenic disorders. *Schizophrenia Bulletin* 10(2), 160-203.
- Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Kern, R.S., Baade, L.E., Barch, D.M., Cohen, J.D., Essock, S., Fenton, W.S., Frese, F.J., 3rd, Gold, J.M., Goldberg, T., Heaton, R.K., Keefe, R.S., Kraemer, H., Mesholam-Gately, R., Seidman, L.J., Stover, E., Weinberger, D.R., Young, A.S., Zalcman, S., Marder, S.R., 2008. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, part 1: test selection, reliability, and validity. *The American Journal of Psychiatry* 165(2), 203-213.
- Nuechterlein, K.H., Ventura, J., Subotnik, K.L., Bartzokis, G., 2014. The early longitudinal course of cognitive deficits in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry* 75 Suppl 2, 25-29.
- 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. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 12(1), 4-15.

- Oliva-Moreno, J., Lopez-Bastida, J., Osuna-Guerrero, R., Montejo-Gonzalez, A.L., Duque-Gonzalez, B., 2006. The costs of schizophrenia in Spain. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care* 7(3), 182-188.
- Ozomaro, U., Wahlestedt, C., Nemeroff, C.B., 2013. Personalized medicine in psychiatry: problems and promises. *BMC Medicine* 11, 132.
- Pares-Badell, O., Barbaglia, G., Jerinic, P., Gustavsson, A., Salvador-Carulla, L., Alonso, J., 2014. Cost of disorders of the brain in Spain. *PloS One* 9(8), e105471.
- Peralta, V., Moreno-Izco, L., Sanchez-Torres, A., Garcia de Jalon, E., Campos, M.S., Cuesta, M.J., 2014. Characterization of the deficit syndrome in drug-naive schizophrenia patients: the role of spontaneous movement disorders and neurological soft signs. *Schizophrenia Bulletin* 40(1), 214-224.
- Pettersson-Yeo, W., Allen, P., Benetti, S., McGuire, P., Mechelli, A., 2011. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35(5), 1110-1124.
- Pinkham, A.E., 2014. Social cognition in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry* 75 Suppl 2, 14-19.
- Pomarol-Clotet, E., Salvador, R., Sarro, S., Gomar, J., Vila, F., Martinez, A., Guerrero, A., Ortiz-Gil, J., Sans-Sansa, B., Capdevila, A., Cebamanos, J.M., 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.
- Potkin, S.G., Alva, G., Fleming, K., Anand, R., Keator, D., Carreon, D., Doo, M., Jin, Y., Wu, J.C., Fallon, J.H., 2002. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. Positron emission tomography. *The American Journal of Psychiatry* 159(2), 227-237.
- Rabinowitz, J., Levine, S.Z., Garibaldi, G., Bugarski-Kirola, D., Berardo, C.G., Kapur, S., 2012. Negative symptoms have greater impact on functioning than positive symptoms in schizophrenia: analysis of CATIE data. *Schizophrenia Research* 137(1-3), 147-150.
- Rajji, T.K., Ismail, Z., Mulsant, B.H., 2009. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 195(4), 286-293.
- Rajji, T.K., Miranda, D., Mulsant, B.H., 2014. Cognition, function, and disability in patients with schizophrenia: a review of longitudinal studies. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie* 59(1), 13-17.
- Rajji, T.K., Mulsant, B.H., 2008. Nature and course of cognitive function in late-life schizophrenia: a systematic review. *Schizophrenia Research* 102(1-3), 122-140.

- Rajji, T.K., Voineskos, A.N., Butters, M.A., Miranda, D., Arenovich, T., Menon, M., Ismail, Z., Kern, R.S., Mulsant, B.H., 2013. Cognitive performance of individuals with schizophrenia across seven decades: a study using the MATRICS consensus cognitive battery. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 21(2), 108-118.
- Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd, L.L., Goodwin, F.K., 1990. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 264(19), 2511-2518.
- Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R.S., Murray, R.M., Poulton, R., Moffitt, T.E., 2010. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *The American Journal of Psychiatry* 167(2), 160-169.
- Remington, G., Foussias, G., Agid, O., 2010. Progress in defining optimal treatment outcome in schizophrenia. *CNS Drugs* 24(1), 9-20.
- Rice, D.P., 1999. The economic impact of schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry* 60 Suppl 1, 4-6; discussion 28-30.
- Rodriguez-Jimenez, R., Aragues, M., Jimenez-Arriero, M.A., Ponce, G., Martinez, I., Hoenicka, J., Rubio, G., Palomo, T., Psychosis, Addictions Research, G., 2008. Psychopathology and Wisconsin Card Sorting Test performance in male schizophrenic patients: influence of dual diagnosis. *Psychopathology* 41(1), 58-64.
- Rodriguez-Jimenez, R., Bagney, A., Garcia-Navarro, C., Aparicio, A.I., Lopez-Anton, R., Moreno-Ortega, M., Jimenez-Arriero, M.A., Santos, J.L., Lobo, A., Kern, R.S., Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Palomo, T., 2012a. The MATRICS consensus cognitive battery (MCCB): co-norming and standardization in Spain. *Schizophrenia Research* 134(2-3), 279-284.
- Rodriguez-Jimenez, R., Bagney, A., Martinez-Gras, I., Ponce, G., Sanchez-Morla, E.M., Aragues, M., Rubio, G., Jimenez-Arriero, M.A., Santos, J.L., Palomo, T., Parg, 2010. Executive function in schizophrenia: influence of substance use disorder history. *Schizophrenia Research* 118(1-3), 34-40.
- Rodriguez-Jimenez, R., Bagney, A., Mezquita, L., Martinez-Gras, I., Sanchez-Morla, E.M., Mesa, N., Ibanez, M.I., Diez-Martin, J., Jimenez-Arriero, M.A., Lobo, A., Santos, J.L., Palomo, T., Parg, 2013. Cognition and the five-factor model of the positive and negative syndrome scale in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 143(1), 77-83.
- Rodriguez-Jimenez, R., Bagney, A., Moreno-Ortega, M., Garcia-Navarro, C., Aparicio, A.I., Lopez-Anton, R., de la Oliva, J., Jimenez-Arriero, M.A., Santos, J.L., Lobo, A., Palomo, T., 2012b. Cognitive deficit in schizophrenia: MATRICS Consensus Cognitive Battery. *Revista de Neurologia* 55(9), 549-555.
- Rossler, W., Salize, H.J., van Os, J., Riecher-Rossler, A., 2005. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *European Neuropsychopharmacology*:

The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology 15(4), 399-409.

- Rund, B.R., 1998. A review of longitudinal studies of cognitive functions in schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin* 24(3), 425-435.
- Saha, S., Chant, D., McGrath, J., 2007. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Archives of General Psychiatry* 64(10), 1123-1131.
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., McGrath, J., 2005. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Medicine* 2(5), e141.
- Sanfilippo, M., Lafargue, T., Rusinek, H., Arena, L., Loneragan, C., Lautin, A., Rotrosen, J., Wolkin, A., 2002. Cognitive performance in schizophrenia: relationship to regional brain volumes and psychiatric symptoms. *Psychiatry Research* 116(1-2), 1-23.
- Savill, M., Banks, C., Khanom, H., Priebe, S., 2015. Do negative symptoms of schizophrenia change over time? A meta-analysis of longitudinal data. *Psychological Medicine* 45(8), 1613-1627.
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D.R., Dickinson, D., 2013. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophrenia Research* 150(1), 42-50.
- Schmidt, S.J., Mueller, D.R., Roder, V., 2011. Social cognition as a mediator variable between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: empirical review and new results by structural equation modeling. *Schizophrenia Bulletin* 37 Suppl 2, S41-54.
- Schneider, K., 1959. *Clinical Psychopathology*. Grune & Stratton, New York, N.Y.
- Schultze-Lutter, F., Michel, C., Schmidt, S.J., Schimmelmann, B.G., Maric, N.P., Salokangas, R.K., Riecher-Rössler, A., van der Gaag, M., Nordentoft, M., Raballo, A., Meneghelli, A., Marshall, M., Morrison, A., Ruhrmann, S., Klosterkötter, J., 2015. EPA guidance on the early detection of clinical high risk states of psychoses. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 30(3), 405-416.
- Shakow, D., 1962. Segmental set. *Archives of General Psychiatry* 6, 1-17.
- Shamsi, S., Lau, A., Lencz, T., Burdick, K.E., DeRosse, P., Brenner, R., Lindenmayer, J.P., Malhotra, A.K., 2011. Cognitive and symptomatic predictors of functional disability in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 126(1-3), 257-264.
- Strassnig, M.T., Raykov, T., O'Gorman, C., Bowie, C.R., Sabbag, S., Durand, D., Patterson, T.L., Pinkham, A., Penn, D.L., Harvey, P.D., 2015. Determinants of different aspects of everyday outcome in schizophrenia: The roles of negative symptoms, cognition, and functional capacity. *Schizophrenia Research* 165(1), 76-82.
- Strauss, G.P., Harrow, M., Grossman, L.S., Rosen, C., 2010. Periods of recovery in deficit syndrome schizophrenia: a 20-year multi-follow-up longitudinal study. *Schizophrenia Bulletin* 36(4), 788-799.

- Strauss, G.P., Horan, W.P., Kirkpatrick, B., Fischer, B.A., Keller, W.R., Miski, P., Buchanan, R.W., Green, M.F., Carpenter, W.T., Jr., 2013. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *Journal of Psychiatric Research* 47(6), 783-790.
- Szoke, A., Trandafir, A., Dupont, M.E., Meary, A., Schurhoff, F., Leboyer, M., 2008. Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 192(4), 248-257.
- Tandon, R., Keshavan, M.S., Nasrallah, H.A., 2008. Schizophrenia, "Just the Facts": what we know in 2008 part 1: overview. *Schizophrenia Research* 100(1-3), 4-19.
- Thompson, W.K., Savla, G.N., Vahia, I.V., Depp, C.A., O'Hara, R., Jeste, D.V., Palmer, B.W., 2013. Characterizing trajectories of cognitive functioning in older adults with schizophrenia: does method matter? *Schizophrenia Research* 143(1), 90-96.
- Tomotake, M., 2011. Quality of life and its predictors in people with schizophrenia. *The Journal of Medical Investigation: JMI* 58(3-4), 167-174.
- Torrey, E.F., 2002. Studies of individuals with schizophrenia never treated with antipsychotic medications: a review. *Schizophrenia Research* 58(2-3), 101-115.
- Valiente-Gomez, A., Mezquida, G., Romaguera, A., Vilardebo, I., Andres, H., Granados, B., Larrubia, J., Pomarol-Clotet, E., McKenna, P.J., Sarro, S., Bernardo, M., 2015. Validation of the Spanish version of the Clinical Assessment for Negative Symptoms (CAINS). *Schizophrenia Research* 166(1-3), 104-109.
- van Os, J., Kapur, S., 2009. Schizophrenia. *Lancet* 374(9690), 635-645.
- Ventura, J., Helleman, G.S., Thames, A.D., Koellner, V., Nuechterlein, K.H., 2009. Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 113(2-3), 189-199.
- Ventura, J., Subotnik, K.L., Gitlin, M.J., Gretchen-Doorly, D., Ered, A., Villa, K.F., Helleman, G.S., Nuechterlein, K.H., 2015. Negative symptoms and functioning during the first year after a recent onset of schizophrenia and 8 years later. *Schizophrenia Research* 161(2-3), 407-413.
- Ventura, J., Wood, R.C., Helleman, G.S., 2013. Symptom domains and neurocognitive functioning can help differentiate social cognitive processes in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin* 39(1), 102-111.
- Vesterager, L., Christensen, T.O., Olsen, B.B., Krarup, G., Melau, M., Forchhammer, H.B., Nordentoft, M., 2012. Cognitive and clinical predictors of functional capacity in patients with first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research* 141(2-3), 251-256.

- Volkow, N.D., Wolf, A.P., Van Gelder, P., Brodie, J.D., Overall, J.E., Cancro, R., Gomez-Mont, F., 1987. Phenomenological correlates of metabolic activity in 18 patients with chronic schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry* 144(2), 151-158.
- Voruganti, L.N., Heslegrave, R.J., Awad, A.G., 1997. Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie* 42(10), 1066-1071.
- Waddington, J.L., Youssef, H.A., Kinsella, A., 1995. Sequential cross-sectional and 10-year prospective study of severe negative symptoms in relation to duration of initially untreated psychosis in chronic schizophrenia. *Psychological Medicine* 25(4), 849-857.
- Wallwork, R.S., Fortgang, R., Hashimoto, R., Weinberger, D.R., Dickinson, D., 2012. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 137(1-3), 246-250.
- Weinberger, D.R., 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 44(7), 660-669.
- Wolkin, A., Sanfilippo, M., Wolf, A.P., Angrist, B., Brodie, J.D., Rotrosen, J., 1992. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 49(12), 959-965.
- Wood, S.J., Yung, A.R., McGorry, P.D., Pantelis, C., 2011. Neuroimaging and treatment evidence for clinical staging in psychotic disorders: from the at-risk mental state to chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry* 70(7), 619-625.
- Woodberry, K.A., Giuliano, A.J., Seidman, L.J., 2008. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry* 165(5), 579-587.
- Wu, E.Q., Birnbaum, H.G., Shi, L., Ball, D.E., Kessler, R.C., Moulis, M., Aggarwal, J., 2005. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *The Journal of Clinical Psychiatry* 66(9), 1122-1129.
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S.R., Czobor, P., 2011. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *The American Journal of Psychiatry* 168(5), 472-485.
- Zhang, T., Koutsouleris, N., Meisenzahl, E., Davatzikos, C., 2015. Heterogeneity of structural brain changes in subtypes of schizophrenia revealed using magnetic resonance imaging pattern analysis. *Schizophrenia Bulletin* 41(1), 74-84.

ANEXOS

ANEXO 1. *La Positive and Negative Syndrome Scale*

(Kay y cols., 1987)

Subescala	Ítems
Positiva	P1. Delirios
	P2. Desorganización conceptual
	P3. Alucinaciones
	P4. Excitación
	P5. Grandiosidad
	P6. Susplicacia/perjuicio
	P7. Hostilidad
Negativa	N1. Embotamiento afectivo
	N2. Retraimiento emocional
	N3. Contacto pobre
	N4. Retraimiento social
	N5. Dificultad en el pensamiento abstracto
	N6. Falta de espontaneidad y fluidez de la conversación
	N7. Pensamiento estereotipado
Psicopatología general	G1. Preocupaciones somáticas
	G2. Ansiedad
	G3. Sentimientos de culpa
	G4. Tensión motora
	G5. Manierismos y posturas
	G6. Depresión
	G7. Enlentecimiento motor
	G8. Falta de colaboración
	G9. Contenidos inusuales del pensamiento
	G10. Desorientación
	G11. Atención deficiente
	G12. Ausencia de insight
	G13. Trastornos de la volición
	G14. Control deficiente de los impulsos
	G15. Ensimismamiento
	G16. Evitación social activa

ANEXO 2. Modelo factorial de la *Positive and Negative Syndrome Scale*

(Wallwork y cols., 2012)

Factor	Ítems
Positivo	P1. Delirios P3. Alucinaciones P5. Grandiosidad G9. Contenidos inusuales del pensamiento
Negativo	N1. Embotamiento afectivo N2. Retraimiento emocional N3. Contacto pobre N4. Retraimiento social N6. Falta de espontaneidad y fluidez de la conversación G7. Enlentecimiento motor
Desorganizado/concreto (Cognitivo)	P2. Desorganización conceptual N5. Dificultad en el pensamiento abstracto G11. Atención deficiente
Excitación	P4. Excitación P7. Hostilidad G8. Falta de colaboración G14. Control deficiente de los impulsos
Depresión	G2. Ansiedad G3. Sentimientos de culpa G6. Depresión

ANEXO 3. La *MATRICES Consensus Cognitive Battery*: dominios y pruebas

(Nuechterlein y cols., 2004; Nuechterlein y cols., 2008)

Dominio cognitivo	Pruebas
1. Velocidad de procesamiento	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Trail Making Test</i>, parte A (TMT-A) – Subtest de codificación de símbolos de la <i>Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia</i> (BACS) – Fluencia verbal semántica: animales
2. Atención/vigilancia	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Continuous Performance Test</i> -versión de pares idénticos (CPT-IP)
3. Memoria de trabajo	<ul style="list-style-type: none"> – Span espacial de la <i>Weschler Memory Scale-III</i> (WMS-III) – <i>Letter-Number Span</i> (LNS)
4. Aprendizaje y memoria verbal	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Hopkins Verbal Learning Test-Revised</i> (HVLTR)
5. Aprendizaje y memoria visual	<ul style="list-style-type: none"> – <i>Brief Visuospatial Memory Test-Revised</i> (BVMT-R)
6. Razonamiento y solución de problemas	<ul style="list-style-type: none"> – Subtest de laberintos de la <i>Neuropsychological Assessment Battery</i> (NAB)
7. Cognición social	<ul style="list-style-type: none"> – Subtest de control emocional del <i>Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test</i> (MSCEIT)